

Effectiviteit van chirurgische behandeling van het niet-aneurysmatische, spontane, supratentoriële, intracerebrale hematoom

T R E F W O O R D E N

INTRACEREBRAAL HEMATOOM; CHIRURGISCHE BEHANDELING; SICHPA-TRIAL.

door G. Blaauw, S. Evers, C. Franke, P. Leffers, J. Lodder en O.P.M. Teernstra

Samenvatting

Er bestaat onduidelijkheid over de effecten van chirurgische therapie bij het spontane, niet-aneurysmatische, intracerebrale hematoom. Hoewel er nog geen wetenschappelijk bewijs is dat operatie het beloop bij patiënten gunstig beïnvloedt, worden deze patiënten soms geopereerd, omdat sommige behandelaars ervan overtuigd zijn dat er patiënten zijn, die in leven zijn gebleven dankzij chirurgische evacuatie van het hematoom. De aanbevelingen uit de literatuur met betrekking tot chirurgische therapie zijn vaak conflicterend en de beschikbare methodologische en statistische informatie is gering.

Op systematische wijze werd de effectiviteit onderzocht van stereotactische operatie bij patiënten met een niet-aneurysmatisch spontaan supratentorieel, intracerebraal hematoom, bij wie sprake was van een verlaagd bewustzijn (de SICHPA-trial). Beoogd werd 150 patiënten in een gerandomiseerde multicenter studie te betrekken. Via een katheter die binnen 72 uur na de ictus stereotactisch centraal in het hematoom werd geplaatst, werd regelmatig urokinase ingebracht. Na vervloeien van het hematoom kon externe drainage plaatsvinden. Door een geringe instroom en doordat het leek dat de geopereerden niet beter af waren dan de niet geopereerden, is het project na ruim 3 jaar met 71 patiënten gediscontinueerd.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2000;6:418-422)

Inleiding

De één-jaars-overleving na een spontane, niet-aneurysmatische, intracerebrale bloeding is circa 50%. Behandeling is vooral gericht op het beperken van de schadelijke gevolgen van de bloeding. Het blijft de vraag of en zo ja, wanneer chirurgische verwijdering van het hematoom is aangewezen. Het is hierbij van belang onderscheid te maken tussen aneurysmatische bloedingen, bloedingen in tumoren en intraparenchymateuze bloedingen die optreden bij diverse vormen van cerebrale angiopathieën, al dan niet tijdens gebruik van anticoagulantia.

Er bestaat geen consensus over de indicatie van chirurgische behandeling.¹ Zo worden in Duitsland en Japan 50% of meer van de patiënten chirurgisch behandeld,² terwijl elders in de wereld slechts bij 3% tot 20% van de patiënten een operatie wordt geadviseerd. Ojemann³ stelde in 1983 dat evacuatie van het hematoom is aangewezen bij lobaire bloedingen in het putamen indien achteruitgang van de patiënt optreedt ondanks intensieve ondersteunende therapie. Behalve deterioratie van het bewustzijn, spelen lokalisatie en grootte van het hematoom veelal een rol bij de indicatie. Vaak blijkt geen overeenstemming te bestaan onder neurologen en neurochirurgen over de chirurgische indicatie.⁴ Zelfs in één land of binnen één neurologische of neurochirurgische afdeling hanteren behandelaars verschillende criteria voor de indicatie van chirurgische behandeling.

Effectiviteit van chirurgische evacuatie

De aanbevelingen uit de literatuur met betrekking tot chirurgische therapie zijn vaak conflicterend en de beschikbare methodologische en statistische informatie is gering. Meta-analyse werd door Hankey⁵ in 1997 en door Prasad⁶ in 1999 verricht.

Vier gerandomiseerde studies vergeleken chirurgische en conservatieve behandeling.^{7,8,9,10} In drie studies werd gekeken naar de effecten van craniotomie,^{7,8,10} Auer⁹ onderzocht endoscopische hematoom-evacuatie versus conservatieve behandeling. Ten tijde van de McKissock⁷ studie was nog geen CT-scanning beschikbaar. Daardoor kunnen in deze studie ongemerkt patiënten geïncludeerd zijn met een acuut ischaemisch infarct. De grootte van het behandelings-effect in

deze studie wordt verder verkleind doordat patiënten met diepe bloedingen, die gerandomiseerd waren voor chirurgische therapie, maar desondanks conservatief werden behandeld, volgens het 'intention-to-treat' principe wél meewogen in de beoordeling van de effecten van chirurgische therapie. De resultaten van deze studie toonden wellicht daarvoor geen duidelijk voordeel aan van chirurgische therapie. De studies van Juvela et al.⁸ en die van Batjer et al.¹⁰ konden echter evenmin een gunstig effect van operatie aantonen. De studie in Japan waarover door Kanaya¹¹ in 1990 werd gerapporteerd, is een niet-gerandomiseerd onderzoek.

Tijdens het wereldcongres van neurochirurgen in 1997 te Amsterdam benadrukten Batjer en Pendl de invloed op de outcome van intensive care therapie. Volgens Pendl speelde dat een belangrijke rol bij de studie van Auer.⁹ Hij ging op deze studie nader in en gaf methodologische kritiek. In tegenstelling tot Auer meende hij dat de endoscopische therapie geen significante verbetering had gegeven van overleving en kwaliteit van overleven. De geringe verbetering in de endoscopische groep achtte hij het gevolg van de intensive care behandeling die de endoscopische groep wél en de conservatieve groep veelal niet kreeg.

Fibrinolyse en stereotactische evacuatie

Verondersteld wordt dat het geringe invasieve karakter van stereotactische technieken de kans op mortaliteit en morbiditeit vermindert.^{12,13,14,15,16} Verschillende studies met honderden patiënten vermelden resultaten na stereotactische aspiratie van het hematoom, veelal gecombineerd met lokale toediening van fibrinolytische stoffen. Deze therapeutische modaliteit is echter niet in studies onderzocht. Uit Japan^{17,18,19,20,21,22,23} en uit Europa^{24,25,26,27} zijn grote studies bekend met patiënten, die met fibrinolytische stereotactische therapie zijn behandeld. Blijkbaar bestaat er bij sommige behandelaars vertrouwen in deze behandelingsvorm, ook al zijn de effecten niet onderzocht in vergelijkend onderzoek.

Poster-presentaties uit Wiesbaden en Istanboel tijdens het wereldcongres te Amsterdam vermeldden effecten van stereotactische evacuatie en gebruik van fibrinolytische stoffen (met name urokinase).^{28,29} Onderzoekers uit Heidelberg rapporteerden over experimenteel onderzoek naar het gebruik van fibrinolyse en aspiratie bij intracerebrale bloedingen.³⁰ Fibrinolyse en aspiratie resulteerden in een significante afname van het volume van het stolsel en de uit-

gebreidheid van de cerebrale ischaemische schade. Effecten op overleving en functionele status werden nog niet gerapporteerd.

De SICHPA-trial

Bij de fibrinolytische behandeling van patiënten met een spontane, niet-aneurysmatische, intracerebrale bloeding moet een onderscheid gemaakt worden tussen toepassing hiervan bij intraventriculaire of intraparenchymateuze lokalisatie van de bloeding. Over de intraventriculaire toepassing is recent gepubliceerd.³¹ Omdat tot nu toe gerandomiseerde studies ontbreken, beoogde de SICHPA-trial het effect van de intraparenchymateuze toepassing te toetsen.

De SICHPA-trial was een gerandomiseerde studie bij patiënten bij wie behandelaars twijfelen over de in te stellen behandeling; het zogenaamde grijze gebied. Het was een multi-center studie waaraan de neurologische en neurochirurgische afdelingen deelnamen van het Academisch Ziekenhuis Maastricht, het Atrium medisch centrum te Heerlen, het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam en de Academische Ziekenhuizen van Rotterdam en Utrecht.

Onderzocht werd het effect van stereotactische operatie versus conservatieve behandeling bij patiënten met een spontane, intracerebrale, supratentoriële, niet-aneurysmatische bloeding, waarbij het interval tussen de ictus en de randomisatie minder was dan 72 uur, patiënten ouder waren dan 45 jaar en ten gevolge van de bloeding een verlaagd bewustzijn hadden. Eerder onderzoek had reeds uitgewezen dat vooral bij deze patiënten de kans op overlijden groot is.³² Patiënten met dubbelzijdig lichtstijve pupillen, die de ogen niet openden en geen motorische respons hadden, werden zó slecht geacht, dat geen twijfel over de afloop bestond; zij werden niet gerandomiseerd.

De techniek bestond uit externe drainage van het hematoom via een stereotactisch ingebrachte katheter. Na een eerste evacuatie van het vloeibare hematoom werd via dezelfde katheter urokinase ingebracht om het resterende hematoom op te lossen en alsnog af te zuigen. Urokinase is een menselijke plasminogeen activator, een stof die de fibrinolyse stimuleert. Deze behandeling werd zeven maal met tussenpozen van zes uur herhaald. Hierna werd de katheter verwijderd. Geëvalueerd werden mortaliteit, morbiditeit, en kosten-effectiviteit van de behandelmethoden

met een follow-up van 180 dagen. Het doel was 150 patiënten in de studie te betrekken.

De functionele status werd vóór en ná behandeling vastgelegd met de Scandinavian Stroke Scale, de Barthel Index en de Modified Rankin Score. Op dag 90 en dag 180 werden de EuroQol, de COOP/WONCA kaarten en de SF-36 gescoord. In het kader van dit onderzoek werden een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) uitgevoerd en aanvullend een beperkte kosten-utiliteitsanalyse (KUA).³³ Bij de KEA werden de effecten binnen de SICHPA-trial uitgedrukt in mortaliteit en functionele status. Voor de KUA werd gebruikt gemaakt van de visueel analoge schaal van de EuroQol.

Wegens de trage instroom ontstonden problemen met de financiering van de SICHPA-trial, zodat ruim drie jaar na aanvang van de studie de inclusie van nieuwe patiënten werd gestaakt. Een tweede reden waarom voortgang van de studie niet aangewezen werd geacht, was dat het leek dat de geopereerden niet beter af waren dan de niet geopereerden. In totaal zijn 71 patiënten geïncludeerd. De analyse van de gegevens van deze patiënten is nog niet voltooid.

De trage instroom kwam als een verrassing. Op grond van de gevonden incidentie van 14,4/jr/100.000 inwoners in de regio Heerlen/Utrecht³² en 14,5/jr/100.000 bij de Tilburg Epidemiologic Stroke Study³⁴ werd aangenomen dat bij deelname van vier Nederlandse neurochirurgische centra, die gezamenlijk een regio verzorgen van circa 4 miljoen inwoners, er jaarlijks 580 nieuwe patiënten met een spontane intracerebrale bloeding zouden zijn. Volgens de berekening voorafgaand aan de studie werd mede op grond van de gegevens van Franke³⁵ geschat dat er van deze 580 patiënten jaarlijks 100 patiënten gerandomiseerd zouden kunnen worden, zodat de inclusie van patiënten na anderhalf jaar zou zijn voltooid.

Slechts 24% van het verwachte aantal beschikbare patiënten is uiteindelijk geïncludeerd over de gehele verlengde inclusieperiode. Mogelijke oorzaken van achterblijven van de instroom zijn o.a. foute inschatting van het beschikbare aantal patiënten in het indicatie-gebied, zoals door ons gedefinieerd, snelle achteruitgang van de patiënt tijdens correctie van medicamenteus geïnduceerde stollingsstoornis, of tijdens overleg, randomisatie en verdere voorbereiding, of het ontbreken van informed consent. Daarnaast kan het zogenaamde "grijze gebied" bij individuele behandelaars kleiner zijn geweest dan aanvankelijk was voorzien. Ook kunnen praktische

redenen aanwezig geweest zijn waardoor inclusie niet mogelijk was, zoals de mate van beschikbaarheid van chirurg en operatiekamer, etc. Helaas zijn deze factoren niet meer te onderzoeken.

Conclusie

Er bestaat onduidelijkheid over de effecten van chirurgische therapie bij het spontane, niet-aneurysmatische, intracerebrale hematoom. Hoewel er nog geen wetenschappelijk bewijs is dat een operatie het beloop bij patiënten gunstig beïnvloedt, worden deze patiënten soms geopereerd, omdat sommige behandelaars ervan overtuigd zijn dat er patiënten bestaan, die in leven zijn gebleven dankzij chirurgische evacuatie van het hematoom. Indien aangenomen moet worden dat voor de totale populatie operatie geen verbetering geeft, dan moet een gelijk aantal patiënten door de operatie zijn verslechterd. Dit betekent dat in de huidige situatie operatieve therapie een ethisch dilemma zou kunnen zijn. Het is daarom van groot belang dat er meer duidelijkheid wordt geschapen over de effectiviteit van de verschillende behandelingen. Helaas zijn de kenmerken van patiënten die baat kunnen hebben bij een operatie, onbekend. Deze kunnen mogelijk via een studie, waarin een groot aantal patiënten betrokken wordt, opgespoord worden.

Referenties

1. Ojemann RG: *Spontaneous brain hemorrhage: What treatment should we recommend?* Stroke 1983; 14: 467.
2. Pia HW: *The surgical treatment of intracerebral and intraventricular hematomas.* Acta Neurochir 1972; 27: 149-164.
3. Ojemann RG: *Spontaneous brain hemorrhage.* Stroke 1983; 14: 468-475.
4. Masdeu JC, Rubino FA: *Management of lobar intracerebral hemorrhage: medical or surgical.* Neurology 1984; 34: 381-383.
5. Hankey GJ: *Surgery for primary intracerebral hemorrhage: Is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials.* Stroke 1997;28:2126-2132.
6. Pradas K, Shrivastava A: *Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage.* The Cochrane Library 1999;4.
7. McKissock W, Richardson A, Taylor J: *Primary intracerebral haemorrhage: a controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases.* Lancet 1961; 2: 221-226.
8. Juvelas S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M, Troupp H: *The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: a prospective randomized trial of surgical and conservative treatment.* J Neurosurg 1989; 70: 755-758.

9. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, Holzer P, Bone G, Mokry M, Körner E, Kleinert G, Hanusch S: Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 1989; 70: 530-535.
10. Batjer HH, Reisch JS, Allen BC, Plaizier LJ, Su CJ: Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Arch Neurol* 1990; 47: 1103-1106.
11. Kanaya H: Update on surgical treatment for hypertensive intracerebral hemorrhage – Results of Japan cooperative study. *Jpn J Stroke* 1990; 12: 509-524.
12. Backlund EO, Holst H von: Controlled subtotal evacuation of intracerebral haematomas by stereotactic technique. *Surg Neurol* 1978; 9: 99-101.
13. Higgins AC, Nashold BS, Cosman E: Stereotactic evacuation of primary intracerebral hematomas: new instrumentation. *Appl Neurophysiol* 1982; 45: 438-442.
14. Broseta J, Gonzalez-Darder J, Barcia-Salorio JL: Stereotactic evacuation of intracerebral hematomas. *Appl Neurophysiol* 1982; 45: 443-448.
15. Kandel EI, Peresedov VV: Stereotactic evacuation of spontaneous intracerebral hematomas. *J Neurosurg* 1985; 62: 206-213.
16. Hondo H, Uno M, Sasaki K, Ebisudani D, Shichijo F, Toth Z, Matsumoto K: Computed tomography controlled aspiration surgery for hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54+55: 432-437.
17. Amano K, Kawamura H, Tanikawa T, Kawabatake H, Notoni M, Iseki H, Shiwaku T, Nagao T, Iwata Y, Taira T, Umezawa Y, Shimizu T, Kitamura K: Surgical treatment of hypertensive intracerebral haematoma by CT-guided stereotactic surgery. *Acta Neurochir* 1987; suppl 39: 41-44.
18. Komai W, Dol E, Moriwaki H, Nakai E: Stereotactic evacuation of hypertensive thalamic hematomas using plasminogen activator (urokinase). *Neurological Surgery* 1986; 14: 249-256.
19. Matsumoto K, Hono H: CT-guided stereotactic evacuation of hypertensive intracerebral hematomas. *J Neurosurg* 1984; 61: 440-448.
20. Niizuma H, Otsuki T, Jokhura H, Nakazato N, Suzuki J: CT-guided stereotactic aspiration of intracerebral hematoma – Result of a hematomalysing method using urokinase. *Appl Neurophysiol* 1985; 48: 427-430.
21. Niizuma H, Shimizu Y, Yonemitsu T, Nakasoto N, Suzuki J: Results of stereotactic aspiration in 175 cases of putaminal hemorrhage. *Neurosurgery* 1989; 24: 814-819.
22. Shen PH, Matsuoka A Y, Kawajiri K, Kani M, Hoda K, Yamamoto S, Nishimura S: Treatment of intraventricular haemorrhage using urokinase. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1990; 30: 329-333.
23. Yokote H, Nakai E, Ueno M, Hayashi S, Terashita T: Stereotactic evacuation of hypertensive cerebellar hemorrhage using plasminogen activator. *No Shinkei Geka (Neurol Surg)* 1989; 17: 421-426.
24. Mohadjer M, Ruh E, Hiltl DM, Neumüller H, Mundiger F: CT-stereotactic evacuation and fibrinolysis of hypertensive intracranial haematoma. *Fibrinolysis* 1988; 2: 43-48.
25. Mohadjer M, Eggert R, May J, Mayfrank L: CT-guided stereotactic fibrinolysis of spontaneous and hypertensive cerebellar hemorrhage; long term results. *J Neurosurg* 1990; 73: 217-222.
26. Mohadjer M, Braus DF, Myers A, Scheremet R, Krauss J: CT-stereotactic fibrinolysis of spontaneous hematomas. *Neurosurg Rev* 1992; 5: 105-110.
27. Schaller R, Rohdev V, Hassler W: The role of stereotactic rt-PA lysis for spontaneous intracerebral haemorrhage (ICH). *Int Care Med* 1994; 20 (letter).
28. Busch C, Mokhtare S, Urban V, Schönmayr R: Fibrinolysis of spontaneous intracerebral haemorrhage: Experience in 60 cases. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99 (suppl 1): 60.
29. Taskin M, Uysal L, Avlar K, Dikilitas A, Aslan A, Ozar E, Çalis V: Stereotactic evacuation of intracerebral hematomas. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99 (suppl 1): 60.
30. Deinsberger W, Vogel J, Auer LM, Kuschinsky W, Böker DK: Fibrinolysis and aspiration of experimental intracerebral hematoma reduces the extent of ischemic brain damage in rats. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99 (suppl 1): 60.
31. Coplin WM, Vinas FC, Agris JM, Buciuic R, Michael DB, Diaz FG, Muizelaar JP: A cohort study of the safety and feasibility of intraventricular urokinase for nonaneurysmal spontaneous intraventricular hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1573-1579.
32. Franke CL, Swieten JC Van, Algra A, Gijn J Van: Prognostic factors in patients with intracerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 653-657.
33. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Methods for economic evaluation of treatment alternatives. In: Clifford Rose F, ed. *Stroke: epidemiological, therapeutic and socio-economic aspects*. London: Royal Society of Medicine Services Limited, 1986: pp 147-162.
34. Herman B, Leyten ACM, Van Luyk JH, Frenken CWGM, Op de coul W, Schulte BPM: *Epidemiology of stroke in Tilburg, The Netherlands: The population-based stroke incidence register: II. Incidence, initial picture and medical care, and three-week case fatality*. *Stroke* 1982; 13: 629-634.
35. Franke CL: *Intracerebral hemorrhage*. Thesis 1991, Utrecht.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De grotere effectiviteit van chirurgische evacuatie boven conservatieve aanpak van een niet-aneurysmatisch, spontaan, supratentorieel, intracerebraal hematoom staat nog geenszins vast.
- 2 Sommige behandelaars menen, dat een klein deel van de patiënten baat heeft bij chirurgische evacuatie van een niet-aneurysmatisch, spontaan, supratentorieel, intracerebraal hematoom. De karakteristieken van dergelijke patiënten zijn echter onbekend.

Correspondentie-adres auteurs:

**Dr. G. Blaauw¹, Mw. Drs. S. Evers¹,
Dr. C.L. Franke², Drs. P. Leffers³, Dr.
J. Lodder⁴, Drs. O.P.M. Teernstra¹**

¹ afdeling Neurochirurgie, Academisch
Ziekenhuis Maastricht, Maastricht

² afdeling Neurologie, Atrium medisch
centrum, Heerlen

³ afdeling Epidemiologie, Universiteit
Maastricht, Maastricht

⁴ afdeling Neurologie, Academisch
Ziekenhuis Maastricht, Maastricht

Correspondentie gaarne richten aan:

Dr. G. Blaauw, neurochirurg
Academisch Ziekenhuis Maastricht
Afdeling Neurochirurgie
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Tel: 043-3874041
Fax: 043-3876038
E-mail: GBL@SNCH.AZM.NL