

Operatie voor hersenbloedingen: een doorbraak?

A breakthrough in the surgical treatment of intracerebral haemorrhage?

drs. N.H.C. Colmer^{1,4}, dr. F.H.B.M. Schreuder^{2,5}, drs. F.N.H. Wilting^{1,5}, drs. A. Wolsink^{1,5}, dr. H.B. Brouwers^{3,6}, prof. dr. D.W.J. Dippel^{2,7}, dr. W.M.T. Jolink^{2,8}, prof. dr. W.P. Vandertop^{3,9}, prof. dr. M.J.H. Werner^{2,10}, prof. dr. H.D. Boogaarts^{3,11}, prof. dr. C.J.M. Klijn^{2,5}, dr. R. Dammers^{3,4}

SAMENVATTING

Patiënten met een intracerebrale bloeding hebben ten opzichte van patiënten met een herseninfarct een grotere kans op blijvende zorgafhankelijkheid en overlijden. De afgelopen jaren zijn er grote stappen gezet in de behandeling van patiënten met een herseninfarct, maar effectieve behandelmogelijkheden voor patiënten met een hersenbloeding zijn nog altijd beperkt. Recentelijk zijn de resultaten van twee gerandomiseerde klinische studies gepubliceerd. De ENRICH-studie (300 deelnemers) liet voor het eerst zien dat neurochirurgische evacuatie van het hematoom met een minimaal invasieve techniek de functionele uitkomst na een supratentoriële hersenbloeding verbetert, vooral bij patiënten met een lobaire bloeding. De SWITCH-trial (197 patiënten, vroegtijdig gestopt vanwege aflopen van de financiering) vond zwak bewijs dat een decompressieve craniëctomie superieur zou kunnen zijn ten opzichte van standaard medische behandeling voor patiënten met een bloeding in de basale kernen. Overleving is echter wel geassocieerd met een ernstige handicap in beide groepen. Deze studies leveren nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van chirurgische behandeling. Daarnaast blijven nog veel vragen onbeantwoord, waaronder de optimale operatietechniek, het optimale tijdstip van opereren en welke patiënten baat hebben

bij een operatie en welke juist niet. Het is daarom belangrijk dat er meer informatie beschikbaar komt. Gegevens uit ten minste zes gerandomiseerde studies zullen de komende jaren nog volgen. Een van deze studies is de Dutch Intracerebral Haemorrhage Surgery Trial (DIST) die in Nederland wordt uitgevoerd in tien neurochirurgische centra, in samenwerking met verwijzende ziekenhuizen uit de regio van deze centra. Het is van groot belang dat de DIST en de andere lopende studies worden afgerond om antwoorden te krijgen op de nog openstaande vragen.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2024;125(6):247-55)

SUMMARY

Patients with intracerebral haemorrhage (ICH) have a higher chance of permanent dependency and death as compared to patients with ischemic stroke. While patient outcomes for ischemic stroke have greatly improved over the past two decades, patient outcomes following ICH remain poor. Recently, results from two randomized clinical trials in ICH were published. ENRICH (300 participants) has shown for the first time that neurosurgical evacuation of the haematoma, with a minimally invasive technique, improves functional outcome for patients with supratentorial ICH, especially in patients with lobar haematomas. The SWITCH trial (197 participants,

¹arts-promovendus, ²neuroloog, ³neurochirurg, ⁴afdeling Neurochirurgie, Erasmus MC, Rotterdam, ⁵afdeling Neurologie, Radboudumc, Nijmegen, ⁶afdeling Neurochirurgie, ETZ, Tilburg, ⁷afdeling Neurologie, Erasmus MC, Rotterdam, ⁸afdeling Neurologie, Isala, Zwolle, ⁹afdeling Neurochirurgie, Amsterdam UMC, Amsterdam, ¹⁰afdeling Neurologie, UMCG, Groningen, ¹¹afdeling Neurochirurgie, Radboudumc, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. N.H.C. Colmer, Erasmus MC, afdeling Neurochirurgie, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, tel.: 010 704 07 04, e-mailadres: n.colmer@erasmusmc.nl

Belangenconflict: auteurs zijn betrokken bij de Dutch ICH Surgery Trial (DIST). Financiële ondersteuning: de DIST wordt gefinancierd via de subsidieregeling Veelbelovende zorg van Zorginstituut Nederland en ZonMw (2021038368), en een 'unrestricted research grant' van Penumbra, Inc aan het CONTRAST-consortium.

Trefwoorden: chirurgie, hematoomevacuatie, hersenbloeding, intracerebrale bloeding, neurochirurgie.

Keywords: hematoma evacuation, intracerebral haemorrhage, neurosurgery, stroke, surgery.

ONTVANGEN 17 JULI 2024, GEACCEPTEERD 3 SEPTEMBER 2024.

stopped early due to ending of funding) found weak evidence that decompressive craniectomy might be superior to best medical treatment alone in patients with basal ganglia haematoma, but survival is associated with severe disability in both groups. These trials give insufficient evidence for the efficacy of surgical treatment, and discussions remain about the optimal surgical technique, timing of surgery, and

which patients may benefit from surgery. Currently, there are at least six ongoing clinical trials. One of these is the Dutch ICH Surgery Trial (DIST) conducted in ten neurosurgical centres in the Netherlands. It is important that DIST and the other trials will come to completion to provide us with more solid answers to the questions at hand.

INLEIDING

Jaarlijks krijgen meer dan 6.000 patiënten in Nederland een intracerebrale bloeding; dit is 17% van alle beroertes.¹ Intracerebrale bloedingen hebben van alle soorten beroertes de slechtste prognose. Ongeveer een derde van de patiënten overlijdt binnen een maand en van degenen die het overleven, wordt maar een klein deel weer functioneel zelfstandig.^{2,3}

Intracerebrale bloedingen kunnen verschillende oorzaken hebben. Een minderheid (10-20%) wordt veroorzaakt door een onderliggende oorzaak, zoals een aneurysma, arterioveneuze malformatie of fistel, een cavernoom, een cerebrale veneuze sinuostrombose of een tumor. Het is belangrijk om deze onderliggende oorzaken al in de acute fase te herkennen, aangezien dit direct behandelconsequenties kan hebben. Bij de resterende patiënten met een hersenbloeding wordt verondersteld dat dit het gevolg is van zogenoemde 'small vessel disease', op basis van arteriële sclerose of cerebrale amyloidangiopathie. Deze bloedingen worden ook wel spontane hersenbloedingen genoemd. Voorts worden hersenbloedingen anatomisch onderscheiden in supratentoriële en infratentoriële bloedingen. Supratentoriële bloedingen kunnen weer onderverdeeld worden in lobaire bloedingen en bloedingen in dieper gelegen delen van de hersenen, de basale kernen en/of de thalamus. Diepe spontane bloedingen zijn meestal het gevolg van arteriële sclerose bij vasculaire risicofactoren, waaronder hypertensie, terwijl er bij lobaire bloedingen bij 50-60% van de patiënten aanwijzingen zijn voor cerebrale amyloidangiopathie.⁴ In dit artikel zullen we ons beperken tot de spontane supratentoriële hersenbloedingen.

De impact van intracerebrale bloedingen is groot en het is de verwachting dat het absolute aantal intracerebrale bloedingen groot zal blijven.^{5,6} Tot voor kort was er, behoudens gespecialiseerde zorg op een 'stroke unit' en vroege behandeling van hypertensie, geen bewezen effectieve behandeling voor hersenbloedingen. Recentelijk kwam hier de zogenoemde 'acute care bundle' bij, bestaande uit het couperen van anticoagulantia, intensieve bloeddrukverlaging, glucosemonitoring en het bewaken van de lichaams-

temperatuur, inclusief tijdvensters waarbinnen de streefwaarden zouden moeten worden bereikt.^{7,8} In het verleden is veel onderzoek gedaan naar het effect van chirurgie op hersenbloedingen, maar tot kort geleden zonder positief resultaat.^{9,10} In de praktijk worden in Nederland daarom zelden patiënten met een spontane hersenbloeding geopereerd. De laatste jaren zijn er echter steeds meer aanwijzingen dat chirurgie mogelijk toch effect heeft op de functionele uitkomst, met name wanneer er minimaal invasief en vroeg wordt geopereerd.¹¹ In dit artikel worden de belangrijkste studies uit het verleden en recente ontwikkelingen besproken en worden enkele aanbevelingen voor de praktijk gedaan.

HUIDIGE RICHTLIJNEN

De huidige Nederlandse richtlijn (2019) adviseert zeer terughoudend te zijn met het opereren van patiënten met een spontane supratentoriële hersenbloeding.¹² Bij patiënten met progressieve neurologische achteruitgang en een oppervlakkig gelegen hematoom kan worden overwogen te opereren. Ook de Europese richtlijn (2014) ziet operatief ontlasten van een hersenbloeding niet als standaardzorg.¹³ Wel vermeldt deze richtlijn dat een vroege operatie bij patiënten met een 'Glasgow coma scale' (GCS)-score van 9-12 kan worden overwogen; deze richtlijn wordt in 2024 gerevisieerd.

Met betrekking tot een craniotomie voor de behandeling van spontane supratentoriële bloedingen adviseert de Amerikaanse richtlijn (2022) hetzelfde als de Nederlandse.¹⁴ Een decompressieve craniëctomie kan worden overwogen bij grote bloedingen bij comateuze patiënten om het risico op overlijden te verlagen. Over minimaal invasieve chirurgie (MIS) zegt de Amerikaanse richtlijn dat dit kan worden overwogen om de functionele uitkomst en het risico op overlijden te verbeteren bij patiënten met een bloeding van 20-30 ml en een GCS-score van 5-12.

Chinese richtlijnen geven een vergelijkbaar advies als de Nederlandse en Europese richtlijn voor craniotomie of decompressieve craniëctomie.¹⁵ Wat betreft MIS zijn ze minder terughoudend en beschrijven dit als mogelijk effectief voor patiënten met een spontane intracerebrale bloeding.

CHIRURGISCHE GERANDOMISEERDE FASE III-STUDIES

CRANIOTOMIE MET EVACUATIE HEMATOOM STICH

In de International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) werd bij 1.033 patiënten met een spontane supratentoriële bloeding het effect van evacuatie van het hematoom (75% craniotomie) vergeleken met standaard medische behandeling.¹⁶ Patiënten in de controlegroep mochten wel later worden geopereerd als daar aanleiding voor was. De primaire uitkomstmaat was de 'extended Glasgow outcome scale' na 6 maanden. Het mediane volume was 40 ml in de chirurgiegroep en 37 ml in de controlegroep. De operatie vond gemiddeld 30 uur na het begin van de klachten plaats en 26% van de patiënten in de controlegroep werd alsnog geopereerd met een mediane tijd van 60 uur na het begin van de klachten. In de chirurgiegroep hadden 122/468 patiënten (26%) een goede uitkomst en in de controlegroep 118/496 (24%) ('odds ratio' [OR]: 0,89; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,66-1,19). Het percentage patiënten dat overleed was gelijk in beide groepen.

STICH II

In STICH II werd, naar aanleiding van een positieve subgroepanalyse in de STICH I, het effect van operatie (99% craniotomie) onderzocht bij 601 patiënten met een oppervlakkig (≤ 1 cm vanaf de cortex) gelegen bloeding van 10-100 ml zonder intraventriculaire doorbraak.¹⁷ De mediane tijd van het begin van de symptomen tot operatie was 26 uur. 21% van de patiënten in de controlegroep werd alsnog geopereerd met een mediane tijd van 46 uur na het ontstaan van de klachten. Ook in deze studie werd geen effect aangetoond op de functionele uitkomst (OR: 0,86; 95%-BI: 0,62-1,20).

MINIMAAL INVASIEVE EVACUATIE VAN HEMATOOM

MISTIE III

In de MISTIE III werd bij 506 patiënten met een spontane supratentoriële bloeding groter dan 30 ml het effect onderzocht van stereotactische hematoomaspiratie gevolgd door toediening van 'recombinant tissue plasminogen activator' (rtPA).¹⁸ De primaire uitkomstmaat was een goede functionele uitkomst ('modified Rankin scale' (mRS)-score 0-3) na een jaar. Het mediane volume voor randomisatie was 46 ml in de chirurgiegroep en 45 ml in de controlegroep. De gemiddelde hematoomreductie in de chirurgiegroep was 69% en de gemiddelde duur tussen het ontstaan van de klachten en de operatie was 58 uur. In deze studie werd geen effect aangetoond van stereotactische hematoomaspi-

ratie in combinatie met het toedienen van rtPA. In de chirurgiegroep hadden 110/249 patiënten (44%) een goede uitkomst en in de controlegroep waren dit er 100/240 (42%) (geadjusteerd risicoverschil voor mRS 0-3: 4%; 95%-BI: -4 tot 12). Een aanvullende analyse liet zien dat een kleiner restvolume geassocieerd was met een betere functionele uitkomst.

ENRICH

In de ENRICH werd bij 300 patiënten met een spontane supratentoriële bloeding tussen 30 en 80 ml het effect onderzocht van minimaal invasieve hematomevacuatie, door middel van een transsulcale, parafasciculaire benadering met de Brainpath®, binnen 24 uur na het ontstaan van de symptomen.¹⁹ De Brainpath® is een soort trocar die navigatiegeleid wordt ingebracht tot in de bloeding en waar doorheen wordt geopereerd. De inclusietijd liep van december 2016 tot augustus 2022 en 11.603 patiënten werden gescreend (percentage inclusie 2,6%). De primaire uitkomstmaat was de 'utility weighted mRS' (UW-mRS)-score na 6 maanden. Volgens het adaptieve design van de studie werden na een geplande interimanalyse, na de inclusie van 175 patiënten, de inclusiecriteria aangepast en alleen nog patiënten met een lobaire bloeding geïnccludeerd. Uiteindelijk hadden 208/300 deelnemers (69%) een lobaire bloeding en 92/300 (31%) een diepe bloeding. Het mediane hematoomvolume was 54 ml in de chirurgiegroep en 55 ml in de controlegroep. De gemiddelde duur tussen het ontstaan van de symptomen en de operatie was 16,8 uur. De gemiddelde reductie van het hematoomvolume in de chirurgiegroep was 73%. Patiënten die werden geopereerd, hadden minder vaak een decompressieve craniëctomie nodig (5 patiënten (3,3%) in de chirurgiegroep tegenover 30 patiënten (20%) in de controlegroep). De gemiddelde UW-mRS-score na 6 maanden was 0,458 in de chirurgiegroep en 0,374 in de controlegroep (verschil: 0,084; 95%-BI: 0,005-0,163; 'posterior probability of superiority': 0,981; vooraf bepaalde afkapwaarde: 0,975). Dit verschil bleek na verdere analyse met name te berusten op het effect bij patiënten met een lobaire bloeding (lobair: 0,127; 95%-BI: 0,035-0,219; diep: -0,013; 95%-BI: -0,147 tot 0,116). Verdere subgroepanalyses, die voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd, toonden dat een statistisch significant effect op de primaire uitkomst alleen werd gevonden bij patiënten vanaf 65 jaar, bij vrouwen en patiënten met een preoperatieve GCS-score van 9 of hoger.

DECOMPRESSIEVE CRANIËCTOMIE

SWITCH-TRIAL

In de SWITCH werd bij 197 patiënten met een diepe,

TABEL 1. Inclusie- en exclusiecriteria van gerandomiseerde fase III-studies naar chirurgische behandeling van een hersenbloeding.

Techniek	ICH-volume	GCS* NIHSS**	Leeftijd (jaren)	Timing operatie	Primaire uitkomst	N (centra)	Locatie
Afgeronde, gepubliceerde studies							
STICH II ¹⁶ NCT00023595	-	- (GCS ≥5 geadviseerd)	-	<96 uur	GOSE 6 maanden	1.033 (83)	27 landen
STICH III ¹⁷ NCT00023595	10-100 ml	GCS-motorscore 5-6 en oogscore ≥2	-	<12 uur na randomisatie	GOSE 6 maanden	601 (78)	27 landen
MISTIE III ¹⁸ NCT01827046	≥ 30 ml	GCS ≤14 of NIHSS ≥6	≥18	12-72 uur na initiële CT en initiële CT <24 uur na aanvang	mRS 0-3 1 jaar	506 (78)	Verenigde Staten, Canada, Europa, Australië en Azië
ENRICH ¹⁹ NCT02880878	30-80 ml	GCS 5-14 én NIHSS ≥5	18-80	<24 uur	uw-mRS 6 maanden	300 (37)	Verenigde Staten
SWITCH ²⁰ NCT02258919	30-100 ml	GCS 8-13 én NIHSS 10-30	18-75	<72 uur	mRS 5-6 6 maanden	201 (38)	Oostenrijk, België, Finland, Frankrijk, Duitsland, Nederland, Spanje, Zweden, Zwitserland
Lopende studies							
MIND NCT03342664	20-80 ml	GCS ≥5 én NIHSS ≥6	18-80	<72 uur	mRS 6 maanden overlijden 30 dagen	500 [§] (32)	Verenigde Staten, Oostenrijk, Canada en Duitsland
SOITBE II NCT04172376	15-30 ml basale kernen	GCS 9-15	18-70	<72 uur	ADL-score	400	China
NESICH NCT05539859	≥25 ml basale kernen	GCS 5-14 én NIHSS ≥6	18-80	<54 uur	mRS 0-3 6 maanden overlijden 6 maanden	560 (4)	China
EVAQUATE NCT04434807	≥20 ml	NIHSS ≥6	≥18	<8 uur	mRS 0-3 6 maanden	240 tot 343 (13)	Australië
DIST NCT05460793	≥10 ml	NIHSS ≥2	≥18	<8 uur	mRS 6 maanden	600 (10)	Nederland
EMINENT-ICH NCT05681988	20-100 ml	GCS 5-15 NIHSS ≥2	18-85	<24 uur	mRS 0-3 6 maanden	200	Zwitserland

*GCS-scores tussen 3-15, waarbij een lagere score staat voor een lager bewustzijn.

**NIHSS-score tussen 0-42, waarbij 0 staat voor geen uitvalsverschijnselen en een hogere score staat voor meer uitvalsverschijnselen.

§Voortijdig gestopt, daadwerkelijke aantal inclusies lager.

ADL = algemene dagelijkse levensverrichtingen, GCS = 'Glasgow coma scale', GOSE = 'extended Glasgow outcome scale', ICH = intracerebraal hematoom, mRS = 'modified Rankin scale', NIHSS = 'National Institutes of Health stroke scale', rtPA = 'recombinant tissue plasminogen activator', uw-mRS = 'utility weighted' mRS.

TABEL 2. Baselinekarakteristieken van gerandomiseerde fase III-studies naar chirurgische behandeling van een hersenbloeding.^a

	STICH (n=1.033)	STICH II (n=597)	MISTIE III (n=499)	ENRICH (n=300)	SWITCH (n=197)
Leeftijd (jaren)	62 (52-70)	65 (55-74)	62 (52-71)	64 (56-72)* 62 (51-73)**	61 (51-68)
Geslacht (man)	591 (57%)	340 (57%)	305 (61%)	150 (50%)	134 (68%)
GCS [§]	12 (9-14)	13 (12-15)	10 (8-13)	54 (18%) 246 (82%)	10 (9-12)
4-8					
9-14					
NIHSS ^{§§}			19 (15-23)		18 (16-22)* 19 (15-21)**
ICH-locatie					
lobair	410 (40%)	100%	192 (38%)	208 (69%)	
diep	434 (42%)		307 (62%)	92 (31%)	100%
beide	184 (18%)				
Hematoomvolume (ml)	38 (24-62)	36 (23,0-55,5)	41,8 (30,8-54,5)	54 (39-72)* 55 (40-73)**	57 (44-74)
Ictus tot incisie (uren)	30 (16-49)	26 (15,3-35,3)	59	16,75 (10,70- 21,25)	26 (15-43)

^aData zijn aantallen patiënten (%) of mediaan (IQR).

[§]GCS-score tussen 3-15, waarbij een lagere score staat voor een lager bewustzijn.

^{§§}NIHSS-score tussen 0-42, waarbij 0 staat voor geen uitvalsverschijnselen en een hogere score staat voor meer uitvalsverschijnselen.

*chirurgiegroep

**controlegroep

GCS= 'Glasgow coma scale', ICH = intracerebraal hematoom, NIHSS = 'National Institutes of Health stroke scale'.

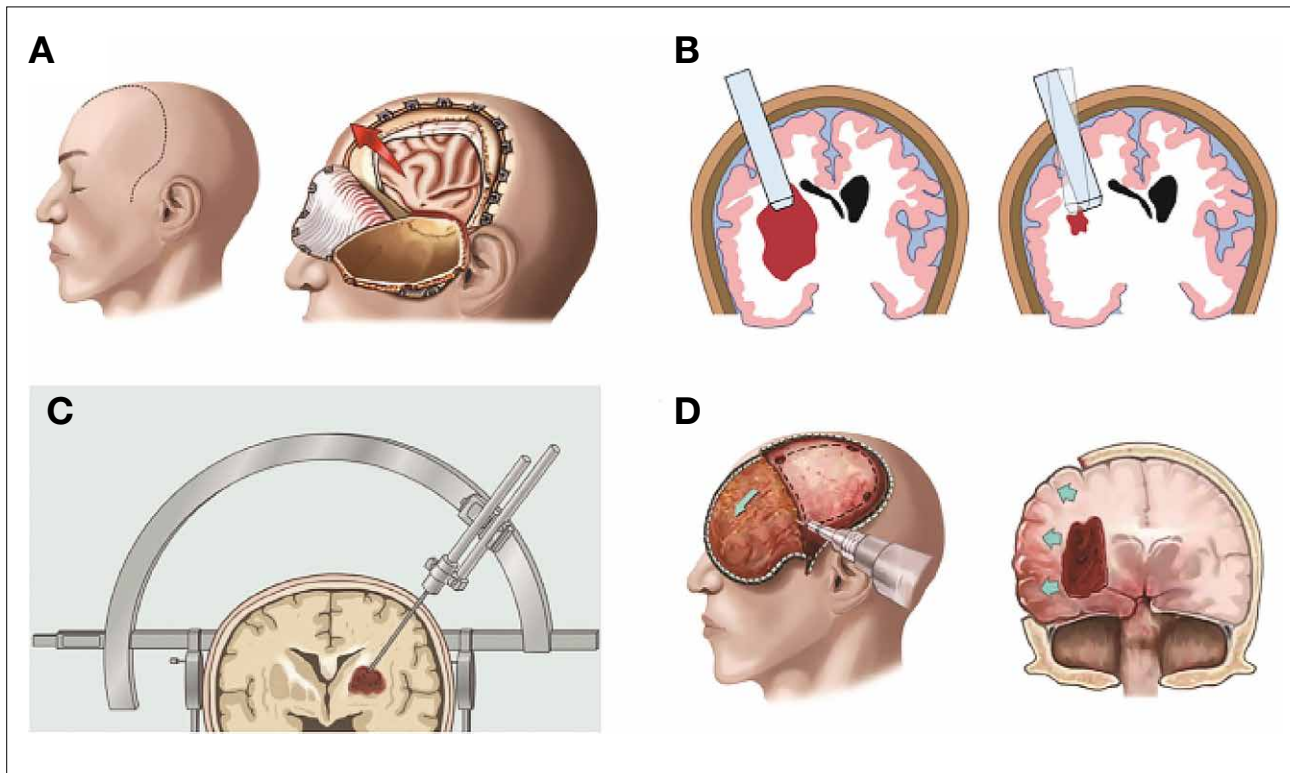
spontane, supratentoriële bloeding van 30-100 ml het effect onderzocht van een decompressieve craniëctomie zonder evacuatie van het hematoom.²⁰ Patiënten werden geïncludeerd van oktober 2014 tot april 2023. De inclusie werd gestopt voordat de beoogde 300 patiënten konden worden geïncludeerd, vanwege het aflopen van de subsidie. De primaire uitkomstmaat was een mRS-score van 5-6 na 6 maanden. Het mediane hematoomvolume was 55 ml in de chirurgiegroep en 59 ml in de controlegroep. De gemiddelde duur tussen het ontstaan van de symptomen en de operatie was 26 uur. In de chirurgiegroep hadden 42/95 patiënten (44%) een mRS van 5-6 na 6 maanden en in de controlegroep waren dit er 55/95 (58%). Dit resulteerde in een geadjusteerd relatief risico van 0,77 (95%-BI: 0,59-1,01; geadjusteerd risicoverschil: -13%; 95%-BI: -26 tot 0; p=0,057), maar dit was niet statistisch significant. Dit effect resulteerde vooral in meer patiënten met een mRS van 4, maar niet in meer patiënten met een mRS van 5 of ≤3. Secundaire uitkomsten (mRS 4-6 na 6 maanden, kwaliteit van leven na 6 maanden, aantal overleden na een jaar, aantal mRS 5-6 na een jaar en het aantal patiënten dat in een verpleeghuis woonde na 6 maanden en een jaar) verschilden niet tussen de groepen.

De in- en exclusiecriteria en de baselinekarakteristieken van bovengenoemde studies zijn terug te vinden in Tabel 1 en 2 en een schematisch overzicht van de verschillende technieken in Figuur 1 (op pagina 252).²¹

IN PERSPECTIEF

De rol van neurochirurgische evacuatie in de behandeling van patiënten met een intracerebrale bloeding is nog altijd onzeker. STICH en STICH II lieten geen voordeel zien van craniotomie ten opzichte van standaard medische behandeling, maar patiënten werden relatief laat geopereerd. Daarnaast waren er ook deelnemers in de controlegroep die alsnog werden geopereerd. Bij patiënten met een ernstige bloeding in de basale kernen kan een decompressieve craniëctomie zonder hematoomevacuatie als chirurgische optie worden overwogen naar aanleiding van resultaten van de SWITCH, maar een definitief effect op de uitkomst werd niet gevonden, in tegenstelling tot de resultaten bij patiënten met een maligne media-infarct, waarbij er meer patiënten met een mRS ≤3 zijn na een operatie.²²

De rationale achter de minimaal invasieve operatietechnieken is dat met deze benaderingen minder iatrogene schade ontstaat aan de hersenen en er mogelijk wel een positief effect op de functionele uitkomst kan worden ver-

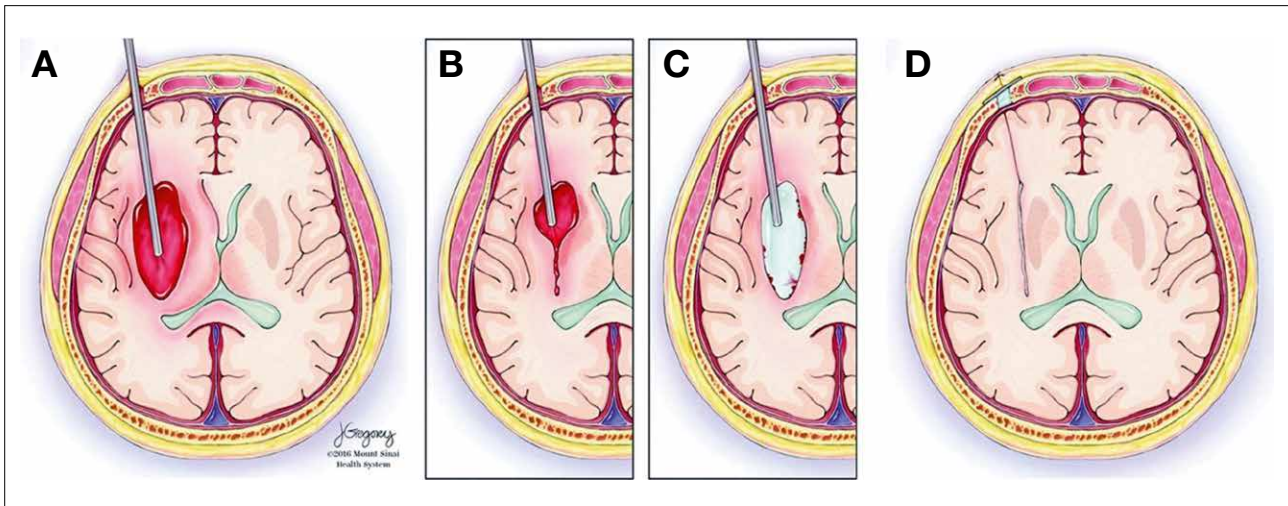


FIGUUR 1. Schematische weergave van 4 verschillende chirurgische technieken voor de behandeling van intracerebrale bloedingen.²¹ **(A)** Craniotomie, gevolgd door evacuatie van het hematoom. **(B)** Het gebruik van een canule (bijvoorbeeld Brainpath® (ENRICH) of een 'peel-away sheath' (o.a. DIST) waardoor microscopisch (ENRICH) of endoscopisch (o.a. DIST) kan worden geopereerd. **(C)** Stereotactische aspiratie van het hematoom zonder of met rtPA (MISTIE III). **(D)** Decompressieve craniëctomie (SWITCH).

kregen. Stereotactische aspiratie met toediening van rtPA (MISTIE III) bleek echter niet beter dan standaardbehandeling. Ook in de MISTIE III werd relatief laat geopereerd. De ENRICH is veelbelovend, maar de resultaten zijn gebaseerd op een streng geselecteerde groep: patiënten jonger dan 80 jaar met een premorbide mRS van 0-1 en een hematoomvolume van 30-80 ml. Tevens is het resultaat vooral gebaseerd op patiënten met een lobaire bloeding. De techniek die gebruikt is in ENRICH (met een diameter van 15,8 mm) lijkt minder effectief voor diepe bloedingen. Met slechts 92 patiënten in deze groep moeten deze resultaten echter voorzichtig worden geïnterpreteerd. Het is mogelijk dat andere technieken, zoals endoscopische hematomevacuatie of stereotactische aspiratie, wel effectief zijn voor diepe bloedingen. De ENRICH laat verder zien dat patiënten die worden geopereerd minder vaak een decompressieve craniëctomie nodig hebben. Het is nog te vroeg om op basis van één studie de klinische praktijk en de richtlijnen ten aanzien van de chirurgische behandeling te herzien. Dit geldt zowel voor patiënten met een lobaire bloeding als voor patiënten met een diepe bloeding. Er zijn op dit moment nog zes lopende gerandomiseerde studies waarin een operatie wordt vergeleken met de stan-

daard medische behandeling bij patiënten met een spontane supratentoriële bloeding. De inclusie in SOITBE II (NCT04172376) is inmiddels afgerond en de inclusie in MIND (NCT03342664) is vroegtijdig gestopt na inclusie van 236 van de beoogde 500 patiënten na het bekend worden van de resultaten van ENRICH. Vier studies zijn nog gaande: NESICH (NCT05539859), DIST (NCT05460793), EVACUATE (NCT04434807) en EMINENT-ICH (NCT05681988). Deze studies verschillen, onder andere, in de inclusiecriteria wat betreft het hematoomvolume, de timing van de operatie en het wel of niet hanteren van een leeftijdsgrens (zie *Tabel 1* op pagina 250).

In MISTIE III en ENRICH werd een ondergrens van het hematoomvolume van 30 ml aangehouden. Een argument om ook kleinere bloedingen te includeren is dat, wanneer de operatie veilig kan worden uitgevoerd, ook bij deze patiënten de functionele uitkomst mogelijk kan worden verbeterd. Een post-hocanalyse van de MISTIE III suggereerde dat er een hogere kans was op een goede functionele uitkomst (mRS 0-3) wanneer na de operatie het resterende volume kleiner was dan 15 ml (OR: 0,90; 95%-BI: 0,85-0,96).²³ Bovendien verbeterde de kans op een goede functionele uitkomst met 10% voor elke extra milliliter die verwijderd



FIGUUR 2. Minimaal invasieve, endoscopie-geleide evacuatie van een intracerebraal hematoom (SCUBA-techniek, gebruikt in o.a. de DIST).³⁰ **(A)** De 'peel-away sheath' wordt genavigeerd ingebracht tot 1,5 cm van de distale wand van het hematoom. **(B)** Het hematoom wordt opgezogen tot er geen hematoom meer te zien is en vervolgens wordt de 'sheath' langzaam in stappen teruggetrokken. **(C)** Wanneer de 'sheath' bij het proximale deel van het hematoom komt, wordt de gehele holte opgevuld met Ringerlactaat of NaCl (of soortgelijk) om de holte te inspecteren. **(D)** De 'sheath' wordt weer verwijderd.

was onder de 15 ml. In een 'case series' met 100 patiënten (minimaal invasieve, endoscopie-geleide evacuatie, inclusiecriteria hematoomvolume >15 ml, gemiddeld 49,9 ml [SD 30,6]) hadden patiënten met een restvolume <15 ml een kans van 49% op een goede functionele uitkomst (mRS ≤3) tegenover 28% voor patiënten met een restvolume >15 ml.²⁴

De optimale timing van operatie is onzeker. Een argument vóór een vroege operatie is het verminderen van zowel de primaire hersenschade – door onmiddellijke drukverlichting en het mogelijk voorkomen van hematoomgroei – als de secundaire hersenschade na een bloeding. Het verkleinen van het hematoomvolume zou hieraan kunnen bijdragen door afname van de inflammatoire reactie na een bloeding, die al binnen enkele uren na de bloeding begint.²⁵ Een metaregressieanalyse van 12 studies, zowel craniotomie als MIS, suggereerde een associatie tussen vroeger opereren en een grotere kans op een goede functionele uitkomst ($B = -0,0063$; $p=0,04$), maar in de geïncludeerde studies waren relatief weinig patiënten vroeg geopereerd.¹¹ In een retrospectief onderzoek (90 patiënten), behandeld met minimaal invasieve, endoscopie-geleide chirurgie, nam de kans op een goede uitkomst voor elk uur dat patiënten vroeger werden behandeld met 5% toe (per uur: OR 0,95; 95%-BI: 0,92-0,98; $p=0,004$).²⁶ Mogelijke argumenten tégen vroege operatie zijn het risico op nabloedingen bij vroege operatie zoals beschreven voor craniotomie, en de logistieke haalbaarheid.²⁷

In de Nederlandse DIST-pilotstudie werd eerder aangetoond dat een minimaal invasieve, endoscopie-geleide

operatie binnen 8 uur veilig was en met een goed chirurgisch resultaat kon worden uitgevoerd (mediane percentage verwijderd hematoom 78%)²⁸; deze resultaten werden bevestigd in de Australische EVACUATE-pilotstudie.²⁹

In de Nederlandse DIST en de Australische EVACUATE worden patiënten geïncludeerd binnen 8 uur, in EMINENT-ICH binnen 24 uur, in NESICH binnen 54 uur, en in MIND en SOITBE binnen 72 uur. De verschillen in timing van de operatie sinds het begin van de symptomen in de verschillende studies zullen meer duidelijkheid geven over de optimale timing van een operatie.

DIST

De Nederlandse DIST is een multicenter gerandomiseerde studie waarin de effectiviteit van minimaal invasieve, endoscopie-geleide chirurgie (zie *Figuur 2*³⁰) uitgevoerd binnen 8 uur na het ontstaan van de symptomen in aanvulling op de standaardzorg wordt onderzocht bij patiënten met een spontane supratentoriële hersenbloeding, in vergelijking met de standaardzorg alleen. Tien neurochirurgische centra in Nederland nemen deel aan de studie. Patiënten uit omliggende ziekenhuizen kunnen naar een neurochirurgisch centrum worden verwezen voor inclusie. Informatie over de studie is te vinden op www.dutch-ich.nl.

CONCLUSIE

De beschikbare informatie is op dit moment onvoldoende voor het veranderen van de klinische praktijk, maar de resultaten van recent onderzoek stemmen hoopvol dat neurochirurgische behandeling van patiënten met een

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Conform huidige richtlijn: actieve behandeling op een 'stroke unit' met onder andere aandacht voor het behandelen van de bloeddruk.**
- 2 Er is nog onvoldoende bewijs om standaard neurochirurgische evacuatie van een hersenbloeding te overwegen.**
- 3 Betrek de neurochirurg bij de afweging of een patiënt met een hersenbloeding baat zou kunnen hebben bij een operatie.**
- 4 Overweeg bij een patiënt met een spontane supratentoriële hersenbloeding de mogelijkheid tot verwijzen en includeren in de Dutch ICH Surgery Trial.**

supratentoriële intracerebrale bloeding de functionele uitkomst kan verbeteren. Aanvullende studies met voldoende statistische power zijn echter van groot belang voordat richtlijnen kunnen worden aangepast.

REFERENTIES

1. Koop YW, Vaartjes I, Bots ML. Hart- en vaatziekten in Nederland 2021, cijfers over incidentie, prevalentie, ziekte en sterfte. Te raadplegen op: <https://www.vzinfo.nl/hart-en-vaatziekten>
2. Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167-76.
3. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:660-7.
4. Jäkel L, de Kort AM, Klijn CJ, et al. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2022;18:10-28.
5. Collaborators GBDS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20:795-820.
6. Wafa HA, Marshall I, Wolfe CDA, et al. Burden of intracerebral haemorrhage in Europe: forecasting incidence and mortality between 2019 and 2050. *Lancet Reg Health Eur* 2024;38:100842.
7. Parry-Jones AR, Jährhult SJ, Kreitzer N, et al. Acute care bundles should be used for patients with intracerebral haemorrhage: An expert consensus statement. *Eur Stroke J* 2024;9:295-302.
8. Li Q, Yakhkind A, Alexandrov AW, et al. Code ICH: a call to action. *Stroke* 2024;55:494-505.
9. Schreuder FH, Sato S, Klijn CJ, et al. Medical management of intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:76-84.
10. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, et al. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet* 2018;392:1257-68.
11. Sondag L, Schreuder F, Boogaarts HD, et al. Neurosurgical intervention for supratentorial intracerebral haemorrhage. *Ann Neurol* 2020;88:239-50.
12. Richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding. Te raadplegen op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/herseninfarct_en_hersenbloeding/startpagina_herseninfarct_bloeding.html
13. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9:840-55.
14. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022;53:e282-361.
15. Cao Y, Yu S, Zhang Q, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol* 2020;5:396-402.
16. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365:387-97.
17. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013;382:397-408.
18. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:1021-32.
19. Pradilla G, Ratcliff JJ, Hall AJ, et al. Trial of early minimally invasive removal of intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2024;390:1277-89.
20. Beck J, Fung C, Strbian D, et al. Decompressive craniectomy plus best medical treatment versus best medical treatment alone for spontaneous severe deep supratentorial intracerebral haemorrhage: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2024;403:2395-404.
21. Pucci JU, Mehta SH, Christophe BR, et al. Principles and techniques of surgical management of ICH. In: Lee SH, editor. *Stroke Revisited: hemorrhagic stroke*. Singapore: Springer; 2018. p. 159-66.
22. Reinink H, Jüttler E, Hacke W, et al. Surgical decompression for space-occupying hemispheric infarction: a systematic review and individual patient me-

- ta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2021;78:208-16.
23. Awad IA, Polster SP, Carrión-Penagos J, et al. Surgical performance determines functional outcome benefit in the minimally invasive surgery plus recombinant tissue plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) procedure. *Neurosurgery* 2019;84:1157-68.
24. Kellner CP, Song R, Pan J, et al. Long-term functional outcome following minimally invasive endoscopic intracerebral hemorrhage evacuation. *J Neurointerv Surg* 2020;12:489-94.
25. Chen Y, Chen S, Chang J, et al. Perihematomal edema after intracerebral hemorrhage: an update on pathogenesis, risk factors, and therapeutic advances. *Front Immunol* 2021;12:740632.
26. Kellner CP, Song R, Ali M, et al. Time to evacuation and functional outcome after minimally invasive endoscopic intracerebral hemorrhage evacuation. *Stroke* 2021;52:e536-9.
27. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, et al. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001;56:1294-9.
28. Sondag L, Schreuder F, Pegge SA, et al. Safety and technical efficacy of early minimally invasive endoscopy-guided surgery for intracerebral haemorrhage: the Dutch Intracerebral haemorrhage Surgery Trial pilot study. *Acta Neurochir (Wien)* 2023;165:1585-96.
29. Kleinig TJ, Abou-Hamden A, Laidlaw J, et al. Early minimally invasive intracerebral hemorrhage evacuation: a phase 2a feasibility, safety, and promise of surgical efficacy study. *J Neurointerv Surg* 2024;16:555-8.
30. Shapiro SD, Alkayyali M, Reynolds A, et al. Stereotactic intracerebral underwater blood aspiration (SCUBA) improves survival following intracerebral hemorrhage as compared with predicted mortality. *World Neurosurg* 2022;161:e289-94.