De behandeling van patiënten met een subarachnoïdale bloeding

M. VERMEULEN EN J. VAN GJIN

INLEIDING
Een beschrijving van de subarachnoïdale bloeding begint meestal met de vaststelling dat het barsten van een intracranieel aneurysma een acute en dramatische gebeurtenis is, waarbij de patiënt ondraaglijke hoofdpijn heeft en dat ongeveer de helft van deze patiënten het bewustzijn verliest. Maar, als alle patiënten met een subarachnoïdale bloeding (SAB) deze verschijnselen zouden hebben, dan is het verbazingwekkend dat velen niet de hulp van de huisarts inroepen en ook dat als een arts wordt geraadpleegd het enige tijd kan duren voor de diagnose wordt gesteld. Dit laatste bleek uit een onderzoek van 182 opeenvolgende patiënten, opgenomen met een SAB: bij 23% was aanvankelijk een andere diagnose gesteld zoals: griep, een 'virus' of gastro-enteritis (23%), migraine (20%), hypertensieve crisis (17%), nekpijn (10%), hersentumor (7%), meningitis (7%), sinusitis (7%), harteninfarct (5%), herseninfarct (5%), alcoholintoxicatie (5%) en hersenschudding, otitis, delirium, vertigo, syncope, aanstelrijker (elk 1%); een aantal patiënten had meer dan 1 diagnose.1 De foute diagnoses 'hypertensieve crisis' en 'hartinfarct' komen vooralsnog voor op spoedeisende-hulpafdelingen waar nogal eens meer aandacht wordt gegeven aan ECG-afwijkingen en bloeddruk dan aan anamnese of heteroanamnese. Vergissingen bij patiënten met een SAB kunnen dan snel worden gemaakt, want in de acute fase is de bloeddruk vaak zeer hoog en het ECG kan veranderingen laten zien die sterk gelijken op een pas doorgevaagd hartinfarct.

Sommige patiënten met een SAB hebben weliswaar plotselinge symptomen, maar deze zijn minder ernstig dan algemeen wordt aangenomen. Verweij et al. toonden in een prospectief onderzoek aan dat 25-60% van de patiënten met een SAB 1 week tot 2 maanden vóór opname plotselinge hoofdpijn had, die een paar dagen aanhield.2 In een controlegroep, bestaande uit patiënten die om andere redenen werden opgenomen, kwamen zulke plotselinge hoofdpijnen tevoren niet of nauwelijks voor. De helft van de patiënten die plotselinge hoofdpijn hadden voorafgaande aan de opname wegens SAB, had in verband met de hoofdpijn geen arts geraadpleegd. Tijdige herkenning van deze plotselinge hoofdpijn is van belang, aangezien een groot gedeelte van de patiënten overlijdt of ernstig geïnvalideerd wordt door de gevolgen van een recidiefbloeding. Door operatief uitschakelen van het aneurysma kan dit worden voorkomen. Het probleem voor de huisarts is dat hoofdpijn vaak vóór komt, en dat ook plotselinge hoofdpijn (van de ene op de andere seconde) niet altijd het gevolg is van een SAB.3 De voordelen van het vroeg naar een neuroloog verwijzen van patiënten met een SAB wegen wellicht op tegen het – achteraf gezien – onnodig verwijzen van mensen met onschuldige vormen van hoofdpijn; nader onderzoek hiernaar is gaande.

Daling van de sterfte? Verbazingwekkend is dat de sterfte door een SAB ondanks verbetering van chirurgische technieken niet veranderde in de periode 1945-1974, althans in de regio van de Mayo Clinic.4 Ook het vóórkomen van SAB's veranderde niet, dit in tegenstelling tot

Academisch Medisch Centrum, afd. Neurologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
Prof.dr. M. Vermeulen, neuroloog.
Prof.dr. J. van Gijn, neuroloog.
het vóórkom van herseninfarcten, dat duidelijk afnam. Deze vermindering wordt meestal toegeschreven aan verbeterde behandeling van hypertensie, maar kennelijk heeft dit geen invloed op het vóórkom van SAB's. Bemoedigend is dat in de periode 1975-1984 wel een daling van de sterfte door een SAB is vastgesteld. Het vóórkom van SAB's bleef wederom gelijk, waardoor het waarschijnlijk is dat de behandeling van SAB's verbeterde.5 De belangrijkste veranderingen in de behandeling waren vooral duidelijk in de periode 1980-1984. De patiënten werden in die periode vroeger geopereerd en meer patiënten kregen een behandeling gericht op het tegengaan van cerebrale ischemie, een van de complicaties na een SAB. Of een van beide behandelingen of de combinatie tot de daling van de sterfte heeft geleid, kan niet uit het onderzoek worden afgeleid. Hierna worden de beide veranderingen in de behandeling nader besproken.

VROEGE OF UITGESTELDE OPERATIE

Patiënten die een SAB overleven, worden vooral in de eerste weken na de bloeding bedreigd door een recidiefbloeding. Als geen maatregelen worden genomen om een recidief te voorkomen, krijgt 30% van de patiënten na een maand een recidiefbloeding. Deze recidiefbloedingen veroorzaken een grote sterfte; 50% van de patiënten overlijdt direct aan de gevolgen van de recidiefbloeding en nog eens 30% overlijdt binnen 3 maanden aan later optredende complicaties.6 Het vóórkom van deze recidiefbloeding is dus uiterst belangrijk en zonder twijfel is operatie van het aneurysma thans de meest effectieve methode daarvoor.

Toen neurochirurgen in de jaren dertig begonnen met het opereren van intracraniële aneurysma's, was dit een uitster gevallene ingreep.7 Veertig jaar geleden werden de eerste resultaten gemeld van operaties die kort na de bloeding waren uitgevoerd; de sterfte in 2 groepen patiënten was 58% en 77%.8 Operaties na 2 weken hadden een veel geringere sterfte en dit leidde tot het uitstellen van de operatie. Naar gelang de operatier- en anesthesietechnieken verbeterden, werd het tijdstip van operatie geleidelijk teruggebracht tot 7-14 dagen na de SAB. Pogingen werden gedaan om met behulp van antifibrinolytische therapie de stolselafruk rond het aneurysma tegen te gaan en zo de kans op een recidiefbloeding voorafgaande aan de operatie te verminderen. Dit lukte inderdaad, want met deze therapie is de kans op een recidiefbloeding slechts 6% gedurende de eerste 14 dagen.9 Helaas ging dit gepaard met een zodanige toename van het aantal patiënten met cerebrale ischemie dat alle voordelen van het uitblijven van recidiefbloeding teniet werden gedaan.

Eind jaren zeventig rapporteerden vooral Japanse chirurgen geringe operatieve sterftecijfers bij patiënten die toch weer kort na de SAB werden geopereerd.10,11 Andere centra volgden, en hoewel de operatieve sterfte groter bleef dan bij uitgestelde operaties, meenden de voorstanders van zeer vroege operatie dat het vroege tenietdoen van de kans op een recidiefbloeding opwoog tegen de nadelen.12

Bij beoordeling van behandelingresultaten uit verschillende centra komt een aantal problemen naar voren. Als vroeg met laat geopereerde patiënten werden vergeleken, dan is niet altijd duidelijk of de patiënten wel vergelijkbaar waren; waren de belangrijkste prognostische factoren gelijkelijk verdeeld, is de beoordeling van de uiteindelijke toestand altijd volgens dezelfde methode geschied en waren bijkomende behandelingen niet verschillend?

In 2 belangrijke onderzoeken heeft men getracht een antwoord te geven op de vraag wat het beste tijdstip voor operatie is. Een Finse groep voerde een door velen onmogelijk geacht onderzoek uit, waarin aan patiënten gerandomiseerd vroeg operatie (i.e. na 0-3 dagen), operatie na 4-7 dagen of operatie na 1 week werd toegewezen. In totaal werden 211 patiënten in het onderzoek opgenomen, ongeveer 70 in iedere groep.13 Uitgesloten werden patiënten ouder dan 65 jaar, patiënten in een slechte neurologische toestand bij opname, of patiënten met een A. basilaris-aneurysma. Het ging derhalve om een geselecteerde groep patiënten en de resultaten kunnen dus niet van toepassing zijn op alle patiënten met een SAB. Wat betreft de uiteindelijke toestand van de patiënten kon dit onderzoek geen statistisch significante verschillen aantonen tussen de groepen, maar er was wel een tendens: vroeg geopereerde patiënten waren er uiteindelijk iets beter aan toe dan later geopereerde.

Deze tendens kon niet worden bevestigd door het 2e, omvangrijkere maar niet gerandomiseerde onderzoek dat werd uitgevoerd met medewerking van vele centra verspreid over Noord-Amerika, Europa, Australië, Zuid-Afrika en Japan.15 In totaal werden de resultaten van behandeling van 3521 patiënten verzameld. Bij patiënten opgenomen binnen 3 dagen na de SAB werden in dit onderzoek bij opname de operaties gepland (operatie na 0-3, 4-6, 7-10, 11-14 of 15-32 dagen), al naar de gewoonde ter plaatse. Geen verschil in de uiteindelijke toestand van de patiënten werd gevonden als een vroege operatie (na 0-3 dagen) was gepland in vergelijking met patiënten met een operatie na 11-14 dagen, maar bij de groep bij wie operatie na 7-10 dagen was gepland, was de afloop slechter dan bij de andere patiënten. Dit is in overeenstemming met de indruk van vele neurochirurgen. De slechtere resultaten bij operatie na 7-10 dagen zouden worden veroorzaakt door het opereren in een periode waarin vaatspannen zeer vaak vóórkomen, en operatie zou dan de kans op cerebrale ischemie doen toenemen.

Deze onderzoeken leiden tot de voorlopige conclusie dat vroeg opereren thans geen slechtere, maar ook geen betere resultaten geeft dan een uitgestelde operatie (i.e. na 10 dagen). Voorts geldt de restrictie dat deze conclusies slechts gelden voor centra, vergelijkbaar met die waar de onderzoeken werden uitgevoerd, te weten centra met grote aantallen aneurysma-operaties, verricht door neurochirurgen met vaardigheid in het doen van deze ingreep. Volgens deze neurochirurgen kan de operatie worden uitgevoerd met een sterfte en morbiditeit die de 1% niet te boven gaan.

Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136, nr 7
VOORKÓMEN EN BEHANDELEN VAN CEREBRALE ISCHEMIE

Twee behandelingen zijn in het laatste decennium in toenemende mate bij SAB-patiënten toegepast: het toedienen van calciumantagonisten en het vergroten van het plasmavolume, te zamen met terughoudend gebruik van bloeddrukverlagende middelen in de acute fase. Deze behandelingen worden toegepast om cerebrale ischemie tegen te gaan. Cerebrale ischemie na een subarachnoidale bloeding kan overgaan in infarctie, maar deze infarcten zijn andere infarcten dan die wij in het Nederlanders aanduiden met ‘beroerte’. Bij een beroerte ontstaan de neurologische uitvalsverschijnselen plotseling, het bewustzijn is zelden verminderd, het infarct is tot één vaatgebied beperkt en de oorzaak is meestal een trombo-embolie, vanuit een door atherosclerose veranderde vaatwand of vanuit het hart. Ischemie na een subarachnoidale bloeding ontstaat meestal geleidelijk, het bewustzijn is bij de meerderheid van de patiënten vermin- derd, de ischemie beperkt zich niet tot één vaatgebied en vanouds wordt deze ischemie in verband gebracht met arteriële vaatspasmen.\(^\text{16}\)

Sinds 1983 is een aantal, meestal te kleine, onderzoeken gepubliceerd over de werkzaamheid van calciumantagonisten wat betreft het voorkomen van cerebrale ischemie na een SAB. Deze onderzoeken te zamen lieten niet meer dan een tendens zien ten gunste van behandeling met calciumantagonisten. In 1989 maakte de publikatie van een Brits onderzoek een einde aan de onzekerheid: behandeling met de calciumantagonist nimodipine langs orale weg verminderd het vóórkomend van cerebrale ischemie en daardoor wordt de uiteindelijke toestand van de patiënten verbeterd.\(^\text{17}\) Verrassend is dat het gunstige effect van calciumantagonisten niet kon worden toegeschreven aan het tegengaan van vaatspasmen. Aangenomen wordt dat deze behandeling werkt door het tegengaan van de calcium-istroom in ischemische hersencellen, waardoor de uitval door ischemie beperkt of voorkomen wordt.

In de laatste jaren is ook het aantal patiënten met een SAB toegenomen dat behandelde wordt met expansie van het plasmavolume. Tevens wordt verhoogde bloeddruk veel minder vaak behandeld dan voorheen. Werd vroeger gestreefd naar het zo laag mogelijk houden van de bloeddruk om daarmee de kans op rediebloedingen te verminderen, thans denkt men dat hiermee meer kwaad dan goed wordt gedaan, omdat verlaging van de bloeddruk – ook als deze abnormaal hoog is – de kans op ischemie zou doen toenemen. Bij patiënten bij wie het aneurysma reeds operatief is uitgeschakeld, wordt zelfs bloeddrukverhoging toegepast. Herhaaldelijk zijn bij neurologische uitval door ischemie spectaculaire verbeteringen beschreven als gevolg van verhoging van de bloeddruk.\(^\text{18}\)

Casuïstische mededelingen suggereerden een gunstig resultaat van expansie van het plasmavolume. Omgekeerd kon aannemelijk worden gemaakt dat vochtbeperking bij patiënten met een SAB de kans op cerebrale ischemie doet toenemen.\(^\text{19}\) Vochtbeperking werd vroeger vooral toegepast bij patiënten bij wie zich hyponatrië-
De rol van DNA-probes in de diagnostiek van bacteriële infectieziekten

E.M. Veringa


Monoklonale-antilichaamtechnieken voor dit doel zijn reeds ontwikkeld en worden veelvuldig toegepast. Recente ontwikkelingen op het gebied van de molecula-