

## Prognose van postanoxisch coma; nieuwe richtlijn

### Prognosis of postanoxic coma: a new guideline

J. Horn, E.G.J. Zandbergen

#### Samenvatting

Tijdens een reanimatie ontstaat vaak hersenschade die kan leiden tot een postanoxisch coma. In 2011 is een nieuwe Nederlandse richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care verschenen voor het voorspellen van de uitkomst van patiënten die na een behandeling met hypothermie in coma blijven. In dit artikel worden de verschillen tussen de oude richtlijn en de nieuwe richtlijn besproken en wordt een overzicht van de huidige stand van zaken gegeven.

*(Tijdschr Neurol en Neurochir 2012;113:257-63)*

#### Summary

A resuscitation often leads to brain injury which can result in a postanoxic coma. In 2011 a new Dutch guideline of the Dutch Association for Neurology and the Dutch Association for Intensive Care was developed for prognosing the outcome in patients who remain in coma after a treatment with hypothermia. This manuscript discusses the differences between the old and the new guideline and gives an overview of the current state of affairs.

#### Inleiding

Tijdens een reanimatie ontstaat door ischemie en/of anoxie hersenschade, die kan leiden tot een postanoxische encefalopathie. Het klinische beeld van deze aandoening kan variëren van lichte cognitieve stoornissen tot een persisterend coma. Het is van belang om de patiënten met een slechte prognose te identificeren om onzekerheid bij naasten te beperken en zinloze, langdurige behandeling te voorkomen.

Zeker na het invoeren van de nieuwe behandeling met hypothermie bestond er behoefte aan een nieuwe richtlijn voor het vaststellen van een slechte prognose. Daartoe is er vanuit de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC) en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) een werkgroep samengesteld die de richtlijn (Prognose van) 'Postanoxisch Coma' heeft opgesteld.

**Auteurs:** mw. dr. J. Horn, neuroloog-intensivist, mw. dr. E.G.J. Zandbergen, neuroloog, afdeling Intensive Care Volwassenen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

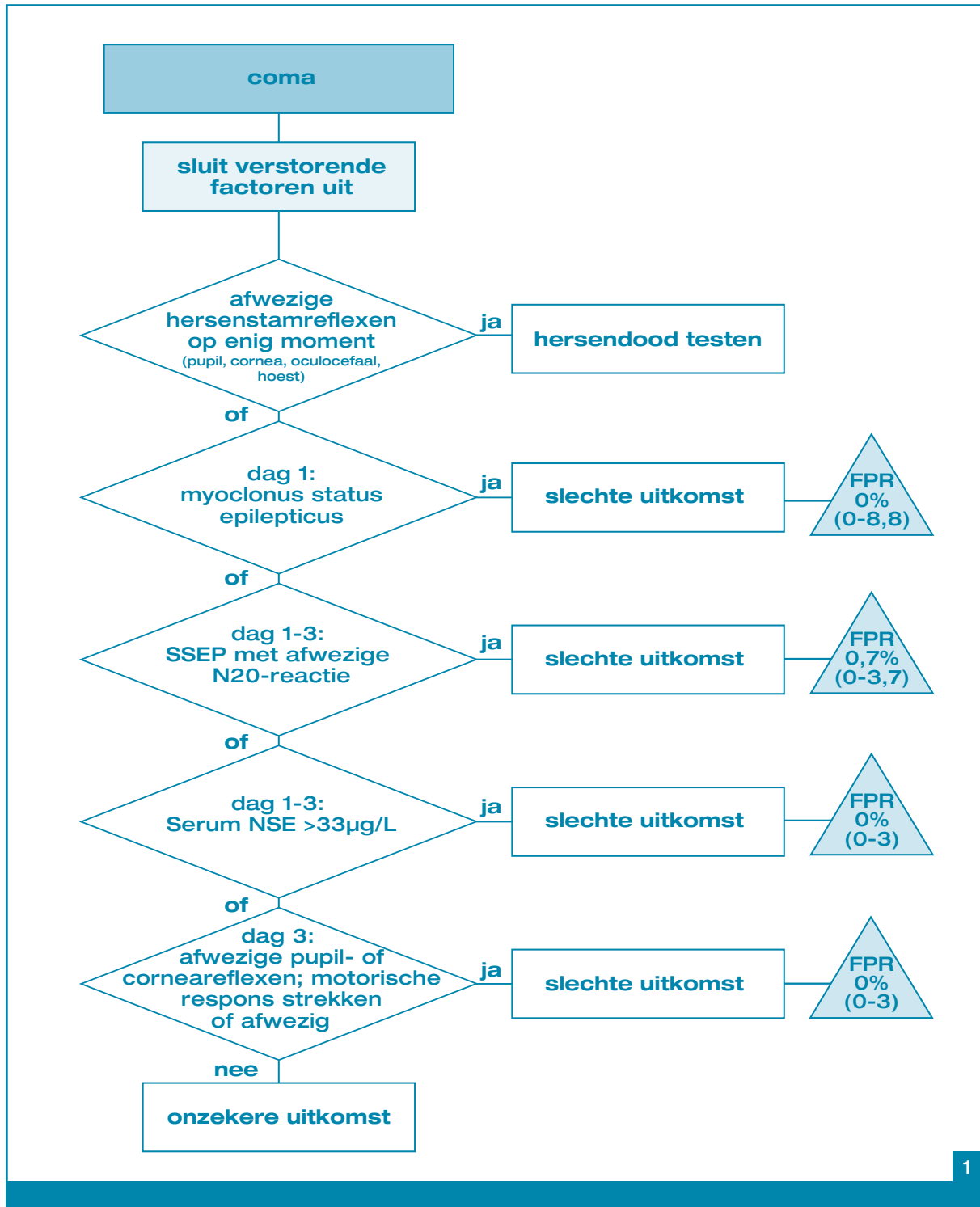
Correspondentie graag richten aan: mw. dr. J. Horn, Academisch Medisch Centrum, afdeling Intensive Care Volwassenen, Postbus 22700, 1100 DE Amsterdam. E-mailadres: j.horn@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** coma, postanoxische encefalopathie, reanimatie, richtlijn, uitkomst.

**Keywords:** coma, postanoxic encephalopathy, resuscitation, CPR, guideline, outcome.

*Ontvangen 1 juni 2012, geaccepteerd 8 november 2012.*

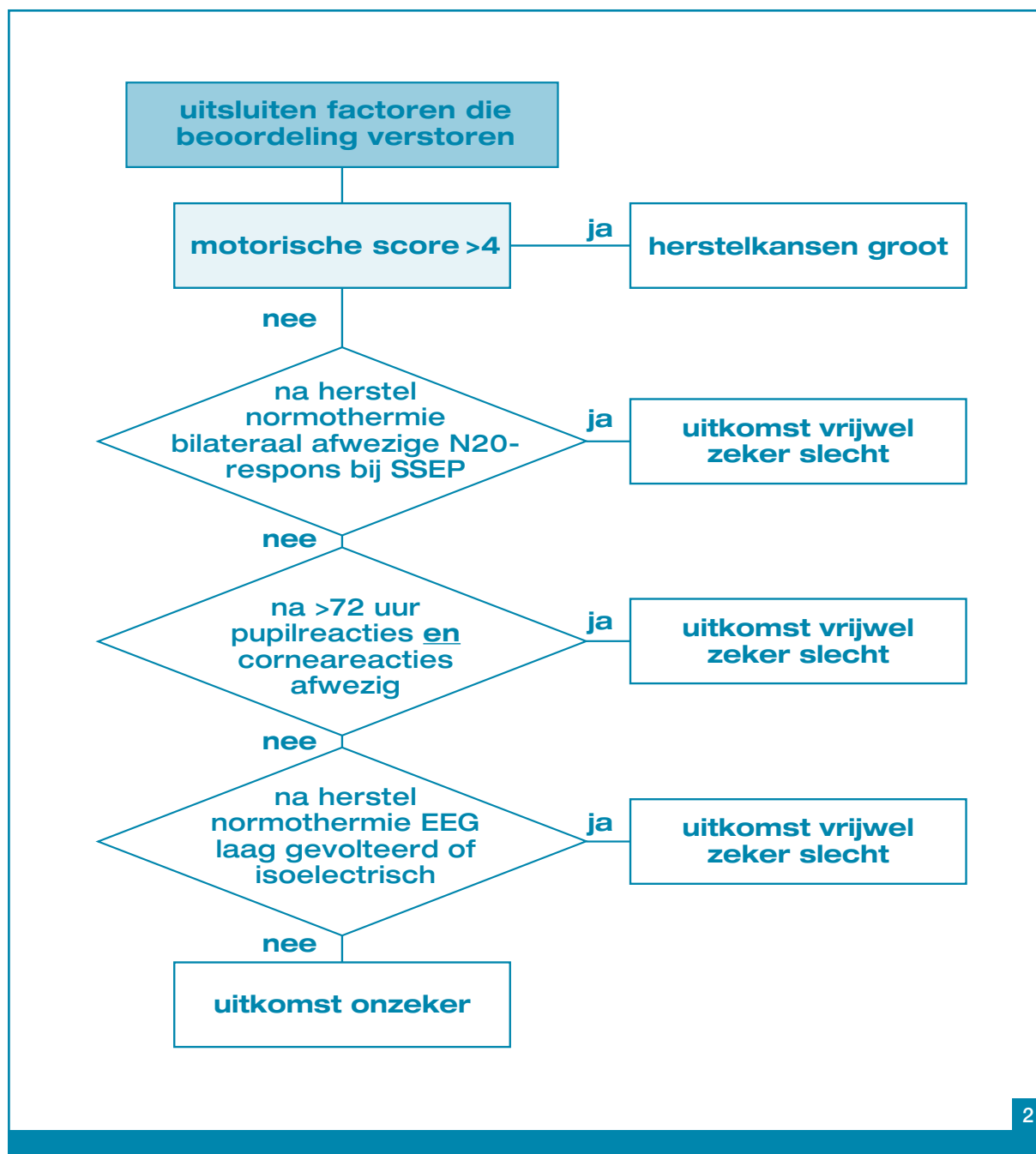


Figuur 1. Stroomdiagram van de American Academy of Neurology practice parameter 2006.

### Oude en nieuwe richtlijn

In 2006 publiceerden Wijdicks et al. een Practice Parameter over de voorspelling van de uitkomst bij patiënten die in coma overleefden na cardiopulmonale reanimatie (CPR).<sup>1</sup> In dit artikel werd een stroomdiagram (zie *Figuur 1*) gepresenteerd dat aan-

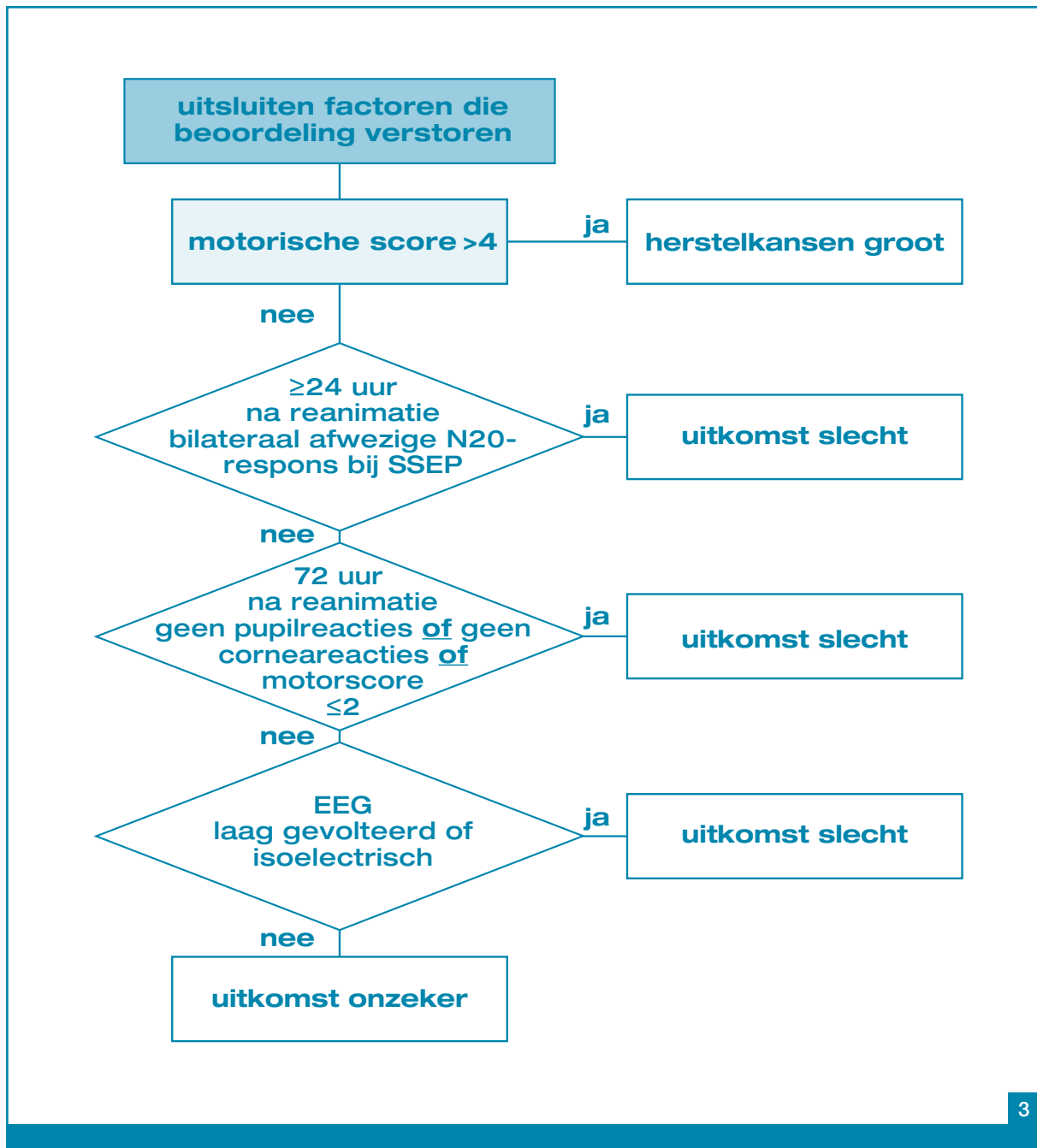
gaf welke tests verricht konden worden voor het vaststellen van een slechte uitkomst. Daarbij werd van iedere test de 'False Positive Rate' (FPR), berekend als  $1 - \text{specificiteit}$ , aangegeven. Een FPR van 0,7%, zoals beschreven voor de beiderzijds afwezige



**Figuur 2.** Stroomdiagram Nederlandse richtlijn 2011 voor patiënten die zijn behandeld met hypothermie.

N20 in de somatosensorische evoked potential (SSEP), betekent dat van de patiënten die uiteindelijk een goede uitkomst hebben 0,7% een beiderzijds afwezige N20 had. De gegevens die gebruikt werden voor het samenstellen van het stroomdiagram waren verkregen van patiënten die na reanimatie niet met hypothermie waren behandeld. In 2002 werden twee studies gepubliceerd die een positief effect van een behandeling met hypothermie lieten zien.<sup>2,3</sup> In deze studies werden patiënten met een zogenoemde

‘witnessed cardiac arrest’ met als eerste ritme ventrikelfibrilleren geïnccludeerd. In de dagelijkse praktijk worden nu ook andere patiënten na een reanimatie met hypothermie behandeld. Om een patiënt met hypothermie (32°-34°C) te kunnen behandelen is het vaak nodig om sedativa toe te dienen. Deze verstoren het neurologisch onderzoek en het was onzeker of het stroomdiagram van de practice parameter bij deze patiënten toegepast kon worden. Ook in Nederland worden patiënten opgenomen



**Figuur 3.** Stroomdiagram Nederlandse richtlijn 2011 voor patiënten die niet zijn behandeld met hypothermie

na een reanimatie op de IC behandeld met hypothermie.<sup>4</sup>

Voor de nieuwe richtlijn is alle recente literatuur over de verschillende methoden van diagnostiek bij patiënten na een reanimatie doorgenomen. Daarbij werd voor het uiteindelijke advies onderscheid gemaakt tussen patiënten die waren behandeld met hypothermie (zie *Figuur 2*) en patiënten die deze behandeling niet hadden ondergaan (zie *Figuur 3*). Opvallend in de nieuwe stroomdiagrammen is het

verschil in de uitkomstvakjes aan de rechterzijde. In het stroomdiagram voor de patiënten die niet zijn behandeld met hypothermie staat daar 'uitkomst slecht', bij de patiënten die wel met hypothermie zijn behandeld staat er 'uitkomst vrijwel zeker slecht'. Hiermee wordt in de richtlijn de mate van onzekerheid weergegeven die is ontstaan doordat het aantal patiënten en de betrouwbaarheidsintervallen na hypothermie nog kleiner zijn en dus de onzekerheid groter is.

## *Klinische neurologische verschijnselen; myoclonien en epilepsie*

Myoclonien en een status myoclonus zijn bij deze patiënten een uiting van ernstige hersenschade. De prognose is over het algemeen somber en in de practice parameter werd een myoclonus status epilepticus (er is verwarring over de vele termen die gebruikt worden in de literatuur) opgenomen als een beeld leidend tot een slechte prognose.<sup>1,5</sup> In de afgelopen jaren zijn er echter een aantal patiënten beschreven met een goede uitkomst.<sup>6,7</sup> Daarnaast is het een lastige diagnose die volledig op het klinische beeld gesteld moet worden. Het feit dat het een diagnose betreft met mogelijk veel interobservervariatie en de publicatie van casus met een goede uitkomst heeft er toe geleid dat de status myoclonus niet meer is opgenomen in het stroomdiagram.

Eenzelfde situatie bestaat voor postanoxische insulden en een postanoxische status epilepticus. Daar kan het EEG helpen bij het stellen van de diagnose, maar er is veel onduidelijkheid over EEG-fenomenen bij IC-patiënten en de klinische betekenis daarvan. Verder zijn er patiënten beschreven met een postanoxische status epilepticus die na uitgebreide behandeling een goede uitkomst hadden.<sup>8</sup>

## *Klinische neurologische verschijnselen; het neurologisch onderzoek*

Bij patiënten die niet zijn behandeld met hypothermie gelden voor het neurologisch onderzoek nog steeds de regels zoals in die de practice parameter zijn opgesteld. Als patiënten wel met hypothermie zijn behandeld dient men voorzichtig te zijn met het vaststellen van de prognose alleen op basis van het neurologisch onderzoek. Tijdens de behandeling met hypothermie daalt het gehele metabolisme, ook de leverenzymssystemen die medicatie zoals sedativa afbreken, werken minder. Dit is onderzocht door Tortorici et al., die lieten zien dat het CYP450-systeem nog enkele uren na het weer bereiken van een normale lichaamstemperatuur een verminderde activiteit heeft.<sup>9</sup> Medicatie toegediend tijdens hypothermie stapelt dus meer dan normaal, een fenomeen dat nog verder toeneemt bij lever- en nierfalen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het uitvoeren van neurologisch onderzoek na het staken van de sedatie na hypothermie. Onderzoek naar de voorspellende waarde van het neurologisch onderzoek na hypothermiebehandeling heeft laten zien dat de motorische respons 72 uur na

de reanimatie geen betrouwbare voorspeller van een slechte uitkomst is.<sup>10,11</sup> Afwezige stamreflexen lijken dit wel te zijn, maar omdat het aantal patiënten waarvan gegevens beschikbaar zijn nog relatief klein is, bestaat er rond de FPR een ruim betrouwbaarheidsinterval. Daarom dient zowel de pupilreactie als de corneareflex afwezig te zijn en is in het stroomdiagram van patiënten behandeld met hypothermie deze onzekerheid verwoord in het meest rechtse vakje met 'uitkomst vrijwel zeker slecht'.

## *Klinisch neurofysiologisch onderzoek: somatosensorische evoked potentials.*

Afwezige, vroege corticale responsen (N20) in de SSEP van de n. medianus zijn, mits goed geregistreerd, een goede voorspeller van een slechte uitkomst.<sup>10,12</sup> Om een SSEP geregistreerd op de IC goed te kunnen interpreteren dient alles in het werk te worden gesteld om de storing zo laag mogelijk te houden. Zandbergen et al. lieten zien dat de interobservervariatie duidelijk afnam bij een ruisniveau van  $<0,25\mu\text{V}$  en gaven adviezen hoe dit te bereiken.<sup>13</sup> Voor de richtlijn werden de resultaten van SSEP-onderzoek bij patiënten behandeld met hypothermie samen genomen.<sup>10,11,14</sup> Er zijn dan gegevens van 207 patiënten beschikbaar, de FPR van beiderzijds afwezige corticale N20-toppen is 1,4% met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,2-7,6. In de betreffende studies werd op basis van de SSEP-uitslag beleid ten aanzien van behandelbeperkingen bepaald, wat de echte voorspellende waarde van de SSEP ten aanzien van de prognose vertroebeld. Er zijn enkele casus gepubliceerd van patiënten met afwezige corticale responsen en een goede uitkomst.<sup>14,15</sup> Dit leidt tot onrust, maar geen enkele diagnostische test is 100% betrouwbaar en het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de FPR geeft ook aan dat er altijd onzekerheid is.

## *Klinisch neurofysiologisch onderzoek: electro-encefalogram.*

Een iso-elektrisch EEG of een low-voltage-EEG (alle activiteit  $<20\mu\text{V}$ ) is een betrouwbare voorspeller van een slechte uitkomst. Dit geldt zowel voor de patiënten die behandeld zijn met hypothermie als voor de patiënten die deze behandeling niet hebben gehad. Het is onbekend hoe vaak een iso-elektrisch of een low-voltage-EEG-patroon voorkomt bij patiënten die het gehele stroomdiagram doorlopen hebben. Ook andere

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. NSE is geen betrouwbare voorspeller voor een slechte uitkomst na een behandeling met hypothermie.
2. De motorscore is 72 uur na de reanimatie geen betrouwbare voorspeller voor de uitkomst bij patiënten behandeld met hypothermie.
3. Afwezige corticale reponsen (N20) in de n. medianus SSEP zijn een betrouwbare voorspeller voor een slechte uitkomst.
4. Een goede registratie van de SSEP, met minimaliseren van het ruisniveau, is van groot belang.
5. De nieuwe richtlijn 'Postanoxisch Coma' is te vinden op:  
[www.neurologie.nl/publiek/beroepsinformatie/richtlijnen/nvn-richtlijnen](http://www.neurologie.nl/publiek/beroepsinformatie/richtlijnen/nvn-richtlijnen).

EEG-patronen, zoals een burst-suppressiepatroon en een status epilepticus, zijn sterk geassocieerd met een slechte uitkomst.<sup>16</sup> Toch heeft de werkgroep deze laatste patronen niet opgenomen in de richtlijn. Het is bekend dat het interpreteren van EEG-patronen bij IC-patiënten moeilijk is en gepaard gaat met grote interobservervariabiliteit.<sup>17,18</sup> Bovendien is de definitie van een status epilepticus op de EEG niet in alle gepubliceerde stukken hetzelfde en zijn er patiënten met een goede uitkomst beschreven.<sup>8</sup> Over de problemen rond het stellen van de diagnose en behandeling van een status epilepticus na een reanimatie is in dit tijdschrift eerder geschreven.<sup>19</sup>

### Biomarkers

In de practice parameter wordt een neuronspecifiek enolase (NSE) van  $>33\mu\text{g/L}$  aangegeven als een betrouwbare voorspeller van een slechte uitkomst.<sup>1</sup> Deze biomarker is niet teruggekomen in de Nederlandse richtlijn. Er zijn te veel patiënten met veel hogere waarden met een goede uitkomst beschreven en er zijn verschillende lab-sets op de markt die een andere afkapwaarde hebben.<sup>20,21,22</sup> De studies verricht naar de waarde van NSE bij patiënten die behandeld zijn met hypothermie laten zien dat het ook in deze groep geen betrouwbare voorspeller is.<sup>10</sup>

### 'Uitkomst onzeker', en dan?

Door gebruik te maken van de nieuwe richtlijn kan bij 30-40% van de patiënten die in coma blijven met zekerheid een slechte prognose vastgesteld worden

en kan het beleid daar op gebaseerd worden. Twee Nederlandse studies laten echter zien dat 85-90% van de patiënten die 72 uur na de reanimatie motorscore  $<3$  hebben, een slechte uitkomst zal hebben.<sup>10,23</sup> Tien tot vijftien procent dus een goede! Het behandelteam zal de gehele situatie van de patiënt mee moeten wegen in de beslissing om al dan niet behandelbeperkingen af te spreken. Leeftijd en functioneren voor de reanimatie spelen dan een belangrijke rol.

### Conclusie

Met de nieuwe Nederlandse richtlijn is er duidelijkheid ontstaan over de stappen die doorlopen kunnen worden bij patiënten die in coma blijven na een behandeling met hypothermie na een reanimatie. De nieuwe richtlijn geldt zowel voor de NVIC als de NVN, in de hoop daarmee de communicatie tussen beide disciplines betrokken bij de behandeling van deze patiënten te optimaliseren.

### Referenties

1. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203-10.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
3. The hypothermia after cardiac arrest study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N*

Engl J Med 2002;346:549-56.

4. Bouwes A, Kuiper MA, Hijdra A, et al. Induced hypothermia and determination of neurological outcome after CPR in ICUs in the Netherlands: results of a survey. *Resuscitation* 2010;81:393-97.

5. Thomke F, Weilemann SL. Poor prognosis despite successful treatment of postanoxic generalized myoclonus. *Neurology* 2010;74:1392-4.

6. Morris HR, Howard RS, Brown P. Early myoclonic status and outcome after cardiorespiratory arrest. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:267-8.

7. English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* 2009;64:908-11.

8. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, et al. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009;72:744-9.

9. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 2007;35:2196-204.

10. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. J:Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 2012;71:206-12.

11. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, et al. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010;67:301-7.

12. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-8.

13. Zandbergen EG, Hijdra A, de Haan RJ, et al. Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1529-35.

14. Leithner C, Ploner CJ, Hasper D, et al. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* 2010;74:965-9.

15. Bender A, Howell K, Frey M, et al. Bilateral loss of cortical SSEP responses is compatible with good outcome after cardiac arrest. *J Neurol* 2012;259(11):2481-3.

16. Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007;69:255-60.

17. Gerber PA, Chapman KE, Chung SS, et al. Interobserver agreement in the interpretation of EEG patterns in critically ill adults. *J Clin Neurophysiol* 2008;25:241-9.

18. Ronner HE, Ponten SC, Stam CJ, et al. Inter-observer variability of the EEG diagnosis of seizures in comatose patients. *Seizure* 2009;18:257-63.

19. Bouwes A, Koelman JH, Hijdra A, et al. Status epilepticus na reanimatie. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2009;110:179-84.

20. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, et al. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003;34:2881-6.

21. Grubb NR, Simpson C, Sherwood RA, et al. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100. *Heart* 2007;93:1268-73.

22. Stern P, Bartos V, Uhrova J, et al. Performance characteristics of seven neuron-specific enolase assays. *Tumour Biol* 2007;28:84-92.

23. Bisschops LL, Van Alfen N, Bons S, et al. Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: a retrospective study. *Resuscitation* 2011;82:696-701.