

Nieuwe landelijke richtlijn Prognose van postanoxisch coma

New Dutch guideline for prognostication in postanoxic coma

dr. M.M. Admiraal¹, drs. H.E. Ronner², prof. dr. J. Horn³

SAMENVATTING

In dit artikel wordt de nieuwe Nederlandse richtlijn voor de prognose van postanoxisch coma besproken. De verschillende testen worden vanuit een praktisch oogpunt toegelicht.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2020;121(6):257-61)

SUMMARY

In this article the new Dutch guideline for prognostication in postanoxic coma is discussed.

INLEIDING

Ongeveer de helft van de patiënten die na een reanimatie op de afdeling Intensive Care (IC) worden opgenomen, heeft ernstige neurologische schade, leidend tot een postanoxisch coma. Voor het bepalen van de prognose is de landelijke richtlijn Prognose van postanoxisch coma beschikbaar (zie *Figuur 1* op pagina 258).¹ In dit artikel wordt besproken wat de recentste versie van deze richtlijn voor de dagelijkse praktijk betekent.

Een groot deel van de patiënten met postanoxisch coma heeft een slechte uitkomst. Vaak komen deze patiënten te overlijden, meestal na het staken van de behandeling. In studies naar uitkomsten van patiënten met postanoxisch coma wordt slechte uitkomst gedefinieerd als overlijden, vegetatieve status of ernstige neurologische schade met volledige ADL-afhankelijkheid. Deze definitie is overgenomen in de Nederlandse richtlijn. Wat voor de individuele patiënt een slechte uitkomst is, kan in de praktijk beïnvloed worden door culturele en/of religieuze achtergronden.

INHOUD VAN DE RICHTLIJN

Een aanhoudend diep coma is een noodzakelijke voorwaarde voor het starten van het prognostische traject bij een patiënt

met een postanoxisch coma. In de eerste 24 uur van de opname vindt geen besluitvorming plaats ten aanzien van de neurologische prognose. Een uitzondering op deze regel wordt gemaakt bij patiënten die bij neurologisch onderzoek geen functies van de hersenstam meer hebben. Voor deze groep is de richtlijn echter niet bedoeld. Ook het Hersendoodprotocol stelt dat na een reanimatie minimaal 12-24 uur moet worden afgewacht.²

Als een patiënt 24 uur na de reanimatie een motorische score van 1 of 2 op de 'Glasgow coma scale' (GCS) heeft, wordt het prognostische traject gestart. Bij de bepaling van de GCS-score mag er geen invloed zijn van sedativa, metabole ontregeling of andere beïnvloedende factoren dan postanoxische hersenschade. Hierbij dient rekening te worden gehouden met een mogelijk verstoorde lever- en nierfunctie of een verlaagd metabolisme, indien de patiënt met therapeutische hypothermie (<35°C) is behandeld.³

De eerste aanvullende onderzoeken die geadviseerd worden zijn: pupilreacties op licht, somatosensorische 'evoked potentials' (SSEP) en het elektro-encefalogram (EEG). Resultaten van deze testen voorspellen met grote zekerheid (<1% fout-positieve uitkomsten) een slechte uitkomst.

¹technisch geneeskundige-fellow klinische neurofysiologie, afdeling Neurologie/Klinische Neurofysiologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, ²neuroloog-klinisch neurofysioloog, afdeling Neurologie/Klinische Neurofysiologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam, ³neuroloog-intensivist, afdeling Intensive Care, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam.

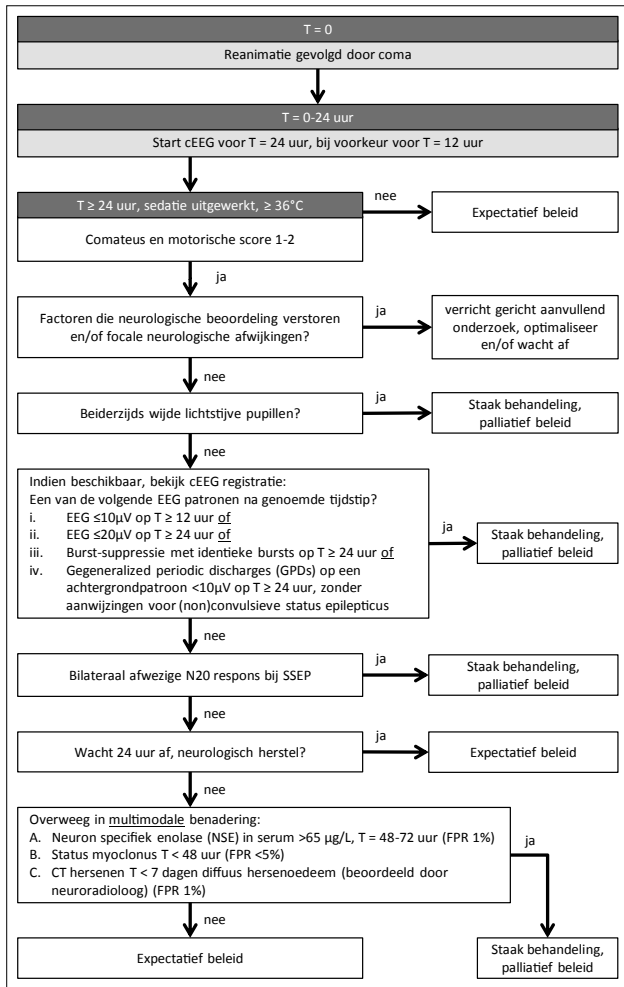
Correspondentie graag richten aan: mw. dr. M.M. Admiraal, Afdeling Klinische Neurofysiologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, tel.: 020 566 36 00, e-mailadres: m.m.admiraal@amsterdamumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: CT, EEG, hartstilstand, NSE, postanoxisch coma, prognose, pupilreflex, SSEP, status myoclonus.

Keywords: cardiac arrest, CT, EEG, NSE, postanoxic coma, prognostication, pupillary reflexes, SSEP, status myoclonus.

ONTVANGEN 26 MEI 2020, GEACCEPTEERD 15 SEPTEMBER 2020.



FIGUUR 1. Stroomdiagram opgesteld op basis van het stappenplan uit de nieuwe landelijke richtlijn Prognose van post-anoxisch coma. Dit stroomdiagram is goedgekeurd bij de protocollenbespreking van het Amsterdam UMC.

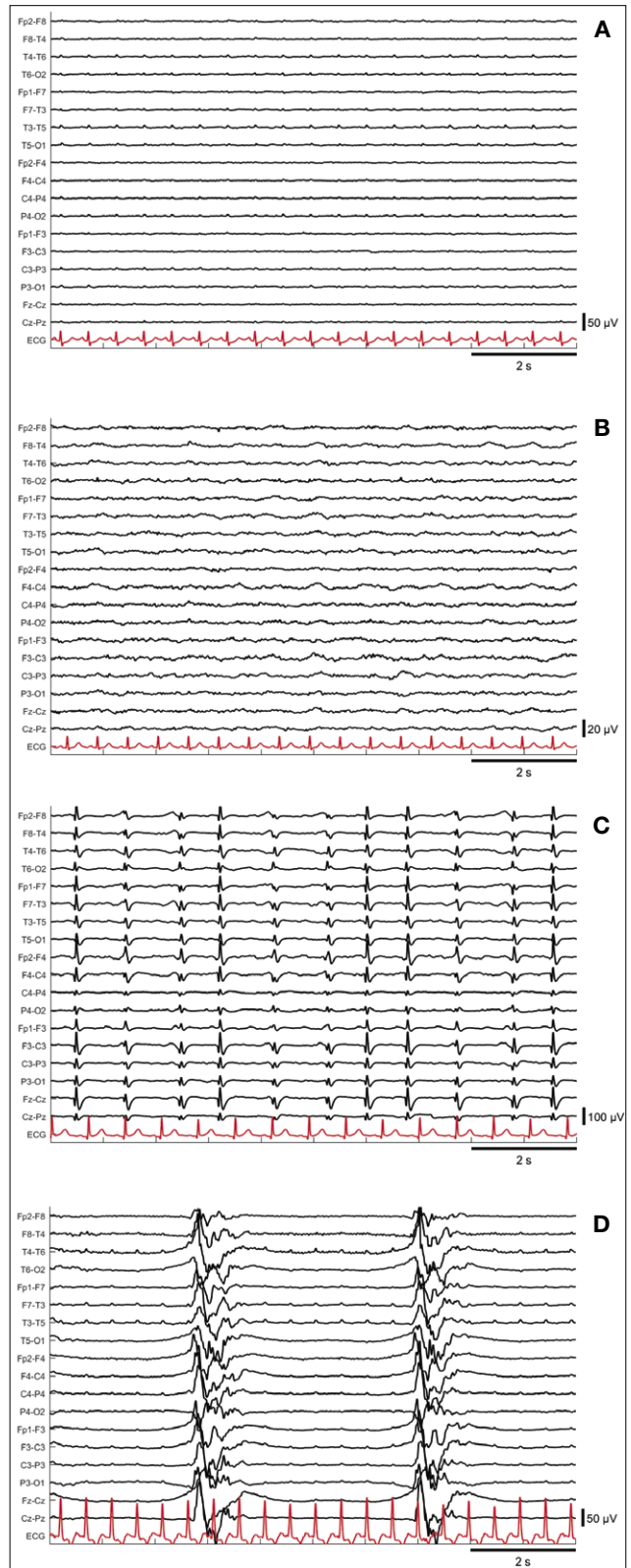
PUPILREACTIES

Beiderzijds wijde pupillen met afwezige reacties op licht vanaf 24 uur na reanimatie wijzen op een slechte uitkomst. In de praktijk zal deze test als eerste worden uitgevoerd, als onderdeel van het neurologisch onderzoek. Bij twijfel over de pupilreacties kan gebruik worden gemaakt van pupillometrie, waarmee de pupilreactie kwantitatief wordt gemeten. Er zijn aanwijzingen dat de kwantitatieve pupilreflex betrouwbaarder is dan de kwalitatieve pupilreflex.⁴

EEG

Een opvallende verandering ten opzichte van de vorige richtlijn is de plek van het EEG (zie *Figuur 1*). Waar in de vorige richtlijn het EEG pas >72 uur na reanimatie geadviseerd werd, wordt dit nu eerder verricht.

De EEG-patronen die zonder uitzondering geassocieerd zijn met een slechte uitkomst zijn (zie *Figuur 2*):



FIGUUR 2. Voorbeelden van EEG-patronen die wijzen op een slechte uitkomst.¹ (A) Iso-elektrisch (vanaf 12 uur na reanimatie). (B) Laag voltage (vanaf 24 uur na reanimatie). (C) 'Burst'-suppressie met identieke 'bursts' (vanaf 24 uur na reanimatie). (D) Gegeneraliseerde periodieke ontladingen op een iso-elektrisch achtergrondpatroon (vanaf 24 uur na reanimatie).

- iso-elektrisch of suppressie ($\leq 10 \mu\text{V}$) vanaf 12 uur na reanimatie;
- laag voltage ($\leq 20 \mu\text{V}$) vanaf 24 uur na reanimatie;
- 'burst'-suppressie met identieke 'bursts' vanaf 24 uur na reanimatie;
- gegeneraliseerde periodieke ontladingen (GPD's) op een iso-elektrisch achtergrondpatroon vanaf 24 uur na reanimatie.

De richtlijn adviseert continue EEG (cEEG)-registratie te starten binnen 24 uur na reanimatie. Wanneer continue registratie niet mogelijk is, wordt rond 24 uur na reanimatie een korte EEG-registratie verricht. Op 24 uur na reanimatie is de sensitiviteit van het EEG-patroon voor het voorspellen van een slechte uitkomst het hoogst. Daarna neemt de sensitiviteit af, terwijl de specificiteit gelijk blijft.⁵ Patiënten met een EEG-patroon geassocieerd met een slechte uitkomst op 24 uur na de reanimatie, kunnen op een later tijdstip toch een continu EEG-patroon ontwikkelen, maar hebben altijd een slechte uitkomst. Daarom zal het EEG op een later tijdstip een kleiner deel van de patiënten met een slechte uitkomst identificeren. De sedatie die in het kader van temperatuurregulatie in de eerste 24 uur wordt gegeven, is niet van invloed op de prognostische waarde van het EEG.⁶ Belangrijk is wel dat het meewegen van de relatief vroege EEG-registratie pas gebeurt op het moment dat de patiënt aanhoudend (>24 uur na de reanimatie) comateus is. De EEG-registratie wordt dus nog voor de start van het prognostische traject gedaan en er wordt op een later tijdstip naar teruggekeken. Daarom zal het EEG-onderzoek vaak de eerst beschikbare aanvullende test zijn. Als het EEG-patroon duidelijkheid geeft, is SSEP-onderzoek niet meer nodig.

Voor implementatie van structurele cEEG-monitoring van patiënten na reanimatie is een goede communicatie tussen de IC en de afdeling Klinische Neurofysiologie (KNF) noodzakelijk. Om cEEG-registratie binnen 24 uur na de reanimatie te starten, moet de afdeling KNF zo snel mogelijk na IC-opname worden gewaarschuwd. In de praktijk kan cEEG-registratie overdag gestart worden. Idealiter wordt binnen 12 uur na de reanimatie gestart. In die vroege fase voorspelt een continu EEG-patroon een goede uitkomst. Bij postanoxisch coma gaat het om globale hersenschade en daarbij behorende gegeneraliseerde EEG-afwijkingen, daarom is lokalisatie minder van belang. Dit betekent dat ervoor kan worden gekozen om cEEG te registreren met minder elektroden. Een registratie met 10 elektroden op lange afstanden lijkt even betrouwbaar als een standaard EEG-registratie.⁷

De richtlijn geeft geen advies over de prognose of de behandeling van een postanoxische status epilepticus. De studies

over dit onderwerp betreffen kleine aantallen of een goede controlegroep ontbreekt.⁸ In een recente retrospectieve studie van Hofmeijer et al. werd geen verschil gevonden in uitkomst tussen patiënten die wel en niet behandeld waren met anti-epileptica.⁹ Daarom lijkt medicamenteuze behandeling niet zinvol. Momenteel is de TELSTAR-studie gaande, een gerandomiseerde multicenterstudie waarin patiënten gerandomiseerd worden tussen wel of niet behandelen van de elektro-encefalografische status epilepticus.¹⁰ Deze studie zal meer duidelijkheid geven over de zin van anti-epileptica bij een postanoxische status epilepticus. Het is onbekend of een postanoxische status epilepticus de betrouwbaarheid van andere testen beïnvloedt.

SSEP

Als de cEEG-registratie onvoldoende zekerheid biedt, wordt aanbevolen een nervus medianus-SSEP te doen. Bilateraal afwezige corticale respons bij SSEP wijst op een slechte uitkomst. Het belangrijkste is dat dit onderzoek zorgvuldig wordt verricht en geïnterpreteerd, omdat anders de betrouwbaarheid onvoldoende is. Voor het voorspellen van een slechte uitkomst lijken SSEP en EEG complementair aan elkaar te zijn.^{11,12} Patiënten met een continu EEG-patroon van normaal voltage zonder ritmische patronen binnen 72 uur na reanimatie hebben echter vrijwel altijd een aanwezige N20-potentiaal.^{12,13}

Indien pupilreactie, EEG- of SSEP-onderzoek geen uitsluitend biedt, dient 24 uur te worden afgewacht. Als het bewustzijn in deze periode niet verbetert, kunnen bovenstaande testen worden herhaald. Vervolgens kunnen in een multimodale benadering neuronspecifiek enolase (NSE), status myoclonus en CT van de hersenen worden meegewogen. Deze testen zijn sterk geassocieerd met een slechte uitkomst, maar zijn iets minder betrouwbaar (1-5% fout-positieve uitkomsten) dan de testen in de eerste stap. Een multimodale benadering is daarom van groot belang.

NSE

NSE is een eiwit dat vrijkomt bij schade aan neuronen. Een verhoogde concentratie NSE in het bloed op 24, 48 en 72 uur na de reanimatie is sterk geassocieerd met een slechte uitkomst. De Nederlandse richtlijn hanteert een grenswaarde van >65 $\mu\text{g/ml}$ voor de tijdstippen 48 en 72 uur na reanimatie, gebaseerd op een grote, recente multicenterstudie.¹⁴ Verschillende grenswaarden zijn echter beschreven.¹⁵ Dit heeft te maken met de vaak post-hoc uitgevoerde analyses, waarbij de afkapwaarde gebaseerd werd op de gemaximaliseerde specificiteit. Daarnaast is de NSE-bepaling afhankelijk van de methode die wordt gebruikt.¹⁶ Voor implementatie in de dagelijkse praktijk is daarom overleg nodig met het

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Een aanhoudend diep coma (GCS-score 1-2) 24 uur na reanimatie vormt de start van het prognostische traject bij postanoxisch coma, maar is op zich geen voorspeller.**
- 2 Beiderzijds wijde pupillen met afwezige reacties op licht vanaf 24 uur na reanimatie voorspellen zonder uitzondering een slechte uitkomst bij patiënten met een aanhoudend diep coma.**
- 3 Iso-elektrisch of suppressie-EEG vanaf 12 uur en laag voltage, 'burst'-suppressie met identieke 'bursts', en gegeneraliseerde periodieke ontladingen op een iso-elektrisch achtergrondpatroon vanaf 24 uur na reanimatie voorspellen zonder uitzondering een slechte uitkomst bij patiënten met een aanhoudend diep coma.**
- 4 Een beiderzijds afwezige N20-potentiaal bij een nervus medianus-SSEP voorspelt zonder uitzondering een slechte uitkomst bij patiënten met een aanhoudend diep coma.**
- 5 Diffuus oedeem op CT van de hersenen, hoge concentraties van neuronspecifiek enolase en status myoclonus kunnen in multimodale benadering worden gebruikt voor het voorspellen van een slechte uitkomst bij patiënten met een aanhoudend diep coma.**

lokale laboratorium. Daarbij moet worden besproken welke laboratoriumtest wordt gebruikt en wat daarvan de optimale grenswaarde is voor deze patiëntengroep. Verder is het van belang dat de testuitslag snel bekend wordt. Als een test eenmaal per week gedraaid wordt in het laboratorium, heeft de uitslag mogelijk geen toegevoegde waarde meer voor het bepalen van de prognose.

Verschillende andere biomarkers zijn onderzocht voor het voorspellen van de neurologische uitkomst na een reanimatie. Naast NSE laat ook S100b een associatie met de neurologische uitkomst zien.¹⁵ De bewijskracht voor S100b is echter minder sterk dan voor NSE, daarom wordt alleen het gebruik van NSE geadviseerd. Verder is serum neurofilament 'light chain' (NFL) een veelbelovende biomarker.^{17,18} Voor gebruik van deze biomarker in de klinische praktijk is echter nog onvoldoende bewijs.

STATUS MYOCLONUS

Een status myoclonus in de eerste 48 uur na een reanimatie is een uiting van ernstige hersenschade met een slechte prognose. Het is zeer belangrijk onderscheid te maken tussen een status myoclonus en (multi)focale myoklonieën. Bij (multi)focale myoklonieën heeft 10% van de patiënten een goede uitkomst.¹⁹ Een internationaal gehanteerde definitie voor status myoclonus is: continue, gegeneraliseerde myoklonieën in het hele lichaam die meer dan 30 minuten aanhouden.¹⁹

Van belang is verder om onderscheid te maken met het Lance-Adams-syndroom. Hierbij heeft de patiënt uitgebreide intentiemyoklonieën. De patiënt is echter bij bewustzijn en de prognose voor herstel is goed.

Het bewustzijn van de patiënt, het moment van ontstaan, het type bewegingen, de frequentie van voorkomen, eventuele correlatie met EEG-afwijkingen en het EEG-achtergrondpatroon zijn van belang voor een goede classificatie.²⁰⁻²² Ook hierbij moet rekening worden gehouden met de invloed van sedativa.²³

CT VAN DE HERSENEN

Diffuus hersenoedeem op een CT-scan gemaakt in de eerste week na opname heeft, afhankelijk van de gekozen afkappwaarden, een specificiteit van 100% voor het voorspellen van een slechte uitkomst.^{1,24} Omdat een dergelijke uitslag ertoe kan leiden dat besloten wordt om de behandeling te staken, is het van belang dat de CT-scan wordt beoordeeld door een ervaren (neuro)radioloog.

Ook op een MRI-scan van de hersenen kunnen kenmerkende postanoxische afwijkingen worden gezien. De studies naar de waarde van de MRI zijn echter nog beperkt, waardoor dit onderzoek nog geen plaats heeft gekregen in de Nederlandse richtlijn. De toegevoegde waarde van MRI-scans wordt momenteel onderzocht (ClinicalTrials.gov ID: NCT03308305).

Als de hier besproken testen geen uitsluitel geven, wordt geadviseerd het herstel verder af te wachten. Van alle patiënten die ontwaken na het staken van sedativa ontwaakt tot ongeveer 30% pas na meer dan 48 uur.^{25,26} Dit is een relatief grote groep en dat onderstreept het belang van de multimodale benadering indien de eerste, meest betrouwbare testen geen uitsluitel geven. Naarmate het herstel echter langer duurt, neemt de kans op een goede uitkomst verder af.

CONCLUSIE

De Nederlandse richtlijn voor de prognose van postanoxisch coma is sterk gewijzigd ten opzichte van de vorige versie. Het prognostische traject start als de patiënt na het stoppen van sedativa vanaf 24 uur na reanimatie comateus blijft (GCS M-score 1-2). Vroege EEG-patronen op 12 en 24 uur na reanimatie zijn gelijkwaardig gesteld aan beiderzijds wijde pupillen met afwezige reacties op licht vanaf 24 uur na reanimatie en beiderzijds afwezige N20-potentialen bij SSEP-onderzoek van de nervus medianus. Deze testen voorspellen zonder uitzondering een slechte uitkomst. Hoewel het EEG al vroeg geregistreerd wordt, wordt de uitslag pas meegewogen als de patiënt aanhoudend comateus blijft. Indien deze testen geen uitsluitel geven, kunnen diffuus oedeem op CT van de hersenen, hoge concentraties van NSE en status myoclonus gebruikt worden, maar alleen in een multimodale benadering.

REFERENTIES

- Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Prognose van postanoxisch coma. 2019. Beschikbaar op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prognose_van_postanoxisch_coma/startpagina.html
- Besluit Hersendoodprotocol. Beschikbaar op: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0008776/2017-06-01>
- 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.
- Solari D, Rossetti AO, Carteron L, et al. Early prediction of coma recovery after cardiac arrest with blinded pupillometry. *Ann Neurol* 2017;81:804-10.
- Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, Tromp SC, et al. Early EEG for outcome prediction of postanoxic coma: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 2019;86:203-14.
- Ruijter BJ, van Putten MJ, van den Bergh WM, et al. Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 2019;130:1263-70.
- Tjepkema-Cloostermans MC, Hofmeijer J, Horn HW, et al. Predicting outcome in postanoxic coma: Are ten EEG electrodes enough? *J Clin Neurophysiol* 2017;34:207-12.
- Beretta S, Coppo A, Bianchi E, et al. Neurologic outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment. *Neurology* 2018;91:e2153-62.
- Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans M, Blans MJ, et al. Unstandardized treatment of electroencephalographic status epilepticus does not improve outcome of comatose patients after cardiac arrest. *Front Neurol* 2014;5:39.
- Ruijter BJ, van Putten MJ, Horn J, et al. Treatment of electroencephalographic status epilepticus after cardiopulmonary resuscitation (TELSTAR): study protocol for a randomized controlled trial. *BioMed Central* 2014;15:433.
- Glimmerveen AB, Ruijter BJ, Keijzer HM, et al. Association between somatosensory evoked potentials and EEG in comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 2019;130:2026-31.
- Beuchat I, Novy J, Barbella G, et al. EEG patterns associated with present cortical SSEP after cardiac arrest. *Acta Neurol Scand* 2020;142:181-5.
- Fredland A, Backman S, Westhall E. Stratifying comatose postanoxic patients for somatosensory evoked potentials using routine EEG. *Resuscitation* 2019;143:17-21.
- Stammet P, Collignon O, Hassager C, et al. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2104-14.
- Wang CH, Chang WT, Su KI, et al. Neuroprognostic accuracy of blood biomarkers for post-cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2020;148:108-17.
- Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, et al. Serum neuron specific enolase – impact of storage and measuring method. *BMC Res Notes* 2014;7:1215-7.
- Moseby-Knappe M, Mattsson N, Nielsen N, et al. Serum neurofilament light chain for prognosis of outcome after cardiac arrest. *JAMA Neurol* 2019;76:64-8.
- Disanto G, Prosperetti C, Gobbi C, et al. Serum neurofilament light chain as a prognostic marker in postanoxic encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2019;101:106432.
- Lybeck A, Friberg H, Åneman A, et al. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. *Resuscitation* 2017;114:146-51.
- Seder DB, Riker RR. Understanding post-cardiac arrest myoclonus. *Resuscitation* 2018;131:A3-A4.
- Elmer J, Rittenberger JC, Faro J, et al. Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2016;80:175-84.
- Dhakar MB, Sivaraju A, Maciel CB, et al. Electro-clinical characteristics and prognostic significance of post anoxic myoclonus. *Resuscitation* 2018;131:114-20.
- Freund B, Kaplan PW. Post-hypoxic myoclonus: Differentiating benign and malignant etiologies in diagnosis and prognosis. *Clin Neurophysiol Pract* 2017;2:98-102.
- Moseby-Knappe M, Pellis T, Dragancea I, et al. Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation* 2017;119:89-94.
- Paul M, Bougouin W, Geri G, et al. Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry. *Intensive Care Med* 2020;42:1128-36.
- Rey A, Rossetti AO, Miroz J-P, et al. Late awakening in survivors of postanoxic coma. *Crit Care Med* 2019;47:85-92.