



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Comparative effectiveness of surgery for traumatic acute subdural hematoma

Essen, T.A. van

### Citation

Essen, T. A. van. (2023, June 8). *Comparative effectiveness of surgery for traumatic acute subdural hematoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3619981>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3619981>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).





# APPENDICES

**Summary in Dutch (Nederlandse samenvatting)**

**Acknowledgements (Dankwoord)**

**List of publications**

**Curriculum vitae**



## SAMENVATTING

In het **Hoofdstuk 1** wordt de huidige literatuur over de chirurgische behandeling van het acuut subduraal hematoom (ASDH) in traumatisch hersenletsel (THL) samengevat. Het ASDH is de meest voorkomende traumatische hersenbloeding en operatieve verwijdering van deze bloeding is een van de meest voorkomende acute neurochirurgische operaties.<sup>1</sup> Het ASDH kan met een spoedoperatie, een craniotomie of een decompressieve craniectomie (DC), behandeld worden of conservatief met nauwkeurige monitoring. Neurochirurgen die een voorkeur hebben voor een spoedoperatie schatten in dat er bij een groot hematoom neurologische verslechtering optreedt die niet meer teruggedraaid kan worden. Zij worden hierin ondersteund door 'The Brain Trauma Foundation' (BTF) richtlijn, ontwikkeld in 2005 door een internationaal panel van experts, die voorschrijft dat elk ASDH met een dikte >10mm en een middellijn verschuiving van meer dan 5 mm operatief geëvacueerd moet worden, ongeacht de neurologische conditie.<sup>2,3</sup> Aan de andere kant, neurochirurgen die in soortgelijke gevallen een voorkeur hebben voor conservatieve behandeling met monitoring, willen de patiënt niet blootstellen aan een risicovolle hersenoperatie zonder een meer precieze inschatting van de kans op neurologische achteruitgang als er geen spoedoperatie gebeurt. Het kan beargumenteerd worden dat de richtlijn en het beschikbare bewijs niet afdoende zijn om de behandeling te sturen, omdat kwalitatief goede studies ontbreken.

Het gebrek aan degelijk bewijs was de motivatie voor dit proefschrift. Vervolgens hebben we de onderzoeksvragen geformuleerd:

- I. Wat is het huidige bewijs van de effectiviteit van chirurgische behandeling van het ASDH?
- II. Wat is de huidige praktijk van chirurgie voor ASDH in Europa?
- III. Welke studie opzet en analyse zijn geschikt om het effect van neurochirurgie bij ASDH te bepalen?
- IV. Wat is de effectiviteit van verschillende behandelstrategieën (acute chirurgie versus conservatieve behandeling, en DC versus craniotomie) bij ASDH?

Om deze onderzoeksvragen te beantwoorden hebben we daarna de cohorten van 'Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury' (CENTER-TBI) en 'Neurotraumatology Quality Registry' (Net-QuRe) opgezet.

In **DEEL I** wordt het huidige bewijs verder uitgediept. De samenvatting in **Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van vergelijkende studies bij chirurgisch THL. **Hoofdstuk 3** is een systematisch review over het effect van chirurgie bij ASDH. In het eerste gepubliceerde systematische review over de mortaliteit bij ASDH hebben we 102 studies met 12.287 patiënten opgenomen. De totale mortaliteit bij ASDH was 48% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 44-53%). Bij een bepaalde subgroep ernstig

aangedane patiënten, de comateuze patiënten, bleek chirurgie gepaard te gaan met een mortaliteit 41% (95% BI 31-51%). Het mortaliteitsrisico geassocieerd met de conservatieve behandeling van comateuze ASDH-patiënten was 81% (95% BI 56-98%). Als we vervolgens aannemen dat een operatie een dramatisch effect heeft, leidt chirurgische evacuatie tot een mortaliteitsreductie van 40%.

In **DEEL II** beschrijven we de huidige praktijk van neurochirurgische behandelingen van THL. De eerste studie, **Hoofdstuk 4**, is een beschrijvend onderzoek in Nederland en België over hoe patiënten met ASDH worden behandeld.

De onderzoeksvraag is of de verschillen in behandeling van het ASDH het resultaat zijn van verschillende voorkeuren onder neurochirurgen. Ze kregen typische casus van THL en een ASDH online voorgelegd. Zestig neurochirurgen vulden de vragenlijst in (respons 65%). Voor patiënten met ernstig THL en ASDH (drie gevallen) was er een bescheiden variatie in de beslissing om het hematoom al dan niet operatief te evacueren; respectievelijk 88%, 100% en 77% zou een spoedoperatie uitvoeren. De variatie was meer uitgesproken voor patiënten met een matige-ernstig of licht THL. Bijvoorbeeld, bij een casus van een 79-jarige man met een licht THL en een vrij groot ASDH, koos 1 op de 7 (14%) neurochirurgen in één regio een chirurgische strategie in vergelijking met 9 op de 10 (90%) in een andere regio. Ondanks deze duidelijke praktijkvariatie, zou desalniettemin minder dan de helft van (dezelfde) neurochirurgen (48%) deze beslissing open staan voor randomisatie in een onderzoek. Deze praktijkvariatie en het feit dat deze groep, lichte of matig-ernstige THL en ASDH, de meerderheid van de patiënten met een ASDH vertegenwoordigt, waren de aanzet tot ons verder onderzoek. De praktijkvariatie ondersteunt de methodologie van het *Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury* (CENTER-TBI)-initiatief, en gaf vorm aan het Nederlandse *NeuroTraumatology Quality Registry* (Net-QuRe)-initiatief.<sup>4,5</sup>

Dit overzicht van de huidige neurochirurgische zorg in Nederland en België wordt in **Hoofdstuk 5** aangevuld met een enquête over verschillen in neurochirurgische behandelstrategieën voor THL in Europa. De enquête werd ingevuld door 68 centra (100%), voornamelijk door neurochirurgen (78%). Alle centra bieden 24/7 acute neurochirurgische dekking, in ieder geval binnen 30 minuten. Het merendeel van het aantal neurochirurgische THL-operaties is vanwege het ASDH, gemiddeld 25 gevallen per jaar (per centrum). Veertig procent van de respondenten vermeldde een absolute dikte- of volumedrempel voor evacuatie van een ASDH. De meeste respondenten (78%) maken de keuze voor het wel of niet uitvoeren van een primaire DC bij een ASDH pas tijdens de operatie afhankelijk van de mate van zwelling van de hersenen. Voor ICH zou 3% direct, dat wil zeggen bij presentatie, een chirurgische evacuatie uitvoeren om secundaire achteruitgang te voorkomen en 66% alleen in

geval van klinische achteruitgang. Behandelingsstrategieën varieerden aanzienlijk tussen regio's, met name voor de drempel voor ASDH-chirurgie en DC voor refractair verhoogde ICP. 31% van de centra meldde variatie binnen het eigen ziekenhuis voor de indicatie van een ICP-monitor en 43% voor het evacueren van massalaesies. De resultaten van de vragenlijst wijzen op mogelijke onderzoeksvragen voor vergelijkend effectiviteitsonderzoek (*comparative effectiveness research* [CER]).

In **DEEL III** wordt ingegaan op de voorbereiding van het ontwerp van ons onderzoek, de gemaakte methodologische keuzes om onze effectiviteitsdoelstellingen te bereiken. Het beschrijft in het bijzonder twee casestudies en literatuuroverzicht over het opzetten van een observationele studie om de effectiviteit van acute intracranieële interventies te bepalen.

Observationele studies vormen het alternatief voor de gouden standaard van een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT). Een belangrijke uitdaging in observationeel onderzoek naar interventies is *confounding by indication*, een uitdrukking die verwijst naar een situatie waarin patiëntkenmerken, in plaats van de interventie, onafhankelijke voorspellers zijn van de uitkomst. Het doel van de studie in **Hoofdstuk 6** was om de validiteit van methoden om te corrigeren voor confounding in observationele studies van interventies bij THL te onderzoeken. Er zijn drie grote datasets gebruikt waarin de interventies intracranieële druk (ICP) monitoring, intracranieële operatie en primaire verwijzing werden onderzocht. Multivariabele regressie, propensity score matching en instrumentele variabele (IV) analyse werden vergeleken. Bovendien werden deze methoden in een simulatiestudie vergeleken in hoeverre zij ongemeten confounding kunnen corrigeren. Voor alle drie de interventies resulteerden multivariabele regressie en propensity score matching in negatieve schattingen van het behandelingseffect (OR variërend van 0,80 tot 0,92), terwijl de IV-analyse aangaf dat zowel ICP-monitoring als intracranieële operatie gunstig zou zijn (OR per 10% verandering 1,17; 95% BI 1,01-1,42 en 1,42; 95% BI 0,95-1,97). In onze simulatiestudie resulteerden multivariabele regressie en propensity score matching in een ongeldige schatting van het behandelingseffect in het geval van ongemeten confounders (OR variërend van 0,90 tot 1,03). De IV-benadering gaf een schatting in dezelfde richting als het gesimuleerde effect (OR per 10% verandering 1,04-1,05), maar was statistisch inefficiënt. De conclusie is dat IV-analyse een meer valide schatting van het behandelingseffect zou kunnen geven in vergelijking met conventionele analytische methoden. De bevindingen suggereerden echter ook dat alternatieve methoden gelijktijdig moeten worden gebruikt om de geloofwaardigheid van effectschatting te versterken.<sup>6</sup>

**Hoofdstuk 7** is een ingezonden brief waarin we de validiteit van de analyse in een observationeel onderzoek naar het effect van chirurgische evacuatie van een

vergelijkbare aandoening, het spontaan intracerebellair hematoom, betwijfelen.<sup>7</sup> We stellen voor dat het onderzoek bij voorkeur ook een IV-effectschatting toevoegt om betrouwbaar te corrigeren voor de ongemeten confounding. Geïnspireerd door onze studie in het vorige hoofdstuk, suggereren we dat de gegevens een op centrumvoorkeur gebaseerde IV-analyse mogelijk maken, omdat het cohort afkomstig is van 64 centra met waarschijnlijk verschillende behandelvoorkeuren. In hun reactie vermelden de auteurs deze analyse uitgevoerd te hebben en concluderen vergelijkbare resultaten als met hun oorspronkelijke schattingen voor de onderzochte primaire en secundaire uitkomsten.<sup>8</sup>

In **Hoofdstuk 8** werken we een onderzoeksprotocol uit. We ontwerpen een deel van het CENTER-TBI cohort en zetten Net-QuRe op met als doel te beantwoorden wie acuut chirurgisch moet behandelen bij ASDH, bij een en wanneer een primaire DC verricht moet worden. De studie is een vergelijkend effectiviteitsonderzoek met een zogenoemd *comparative effectiveness research* (CER) design, een multicenter prospectief observationeel cohortonderzoek dat gebruik maakt van variatie in neurotraumazorg om vergelijkbare studiegroepen te creëren. Het ontwerp met meerdere centra is nodig om genoeg patiënten met verschillende behandelingsstrategieën voor ASDH en ICH te krijgen. Patiënten met een ASDH en/of een ICH worden geïncludeerd. Inherent aan het observationele design van deze studie, worden de behandelingen besloten door de neurochirurg, eventueel op basis van lokale chirurgie- en intensive care-protocollen. De resulterende variatie in de behandeling wordt geaccepteerd en geanalyseerd. Om inzicht te krijgen in deze variatie wordt gedetailleerde informatie verzameld over de redenen voor specifieke interventies of behandelstrategieën. De onderzochte interventies zijn ten eerste acute chirurgie, gedefinieerd als chirurgie direct na de eerste CT bij presentatie, versus conservatieve behandeling zonder chirurgie of chirurgie in tweede instantie, en ten tweede craniotomie versus DC. De primaire uitkomstmaat is de *Glasgow Outcome Score-Extended* na 6 maanden. Secundaire uitkomstmaten zijn onder meer ziekenhuissterfte, kwaliteit van leven en neuropsychologische tests. In de primaire analyse zal het effect van behandelvoorkeur (gedefinieerd als het percentage patiënten waarbij de onderzochte interventie de voorkeur heeft) per ziekenhuis worden geanalyseerd met *random effects, proportional odds, ordinal* regressiemodellen, gecorrigeerd voor patientkarakteristieken. Gevoeligheidsanalyses zullen (conventionele) multivariabele regressiemodellering en propensity score matching omvatten, waarbij de behandeling op patiëntniveau wordt gedefinieerd. In CENTER-TBI en Net-QuRe samen werden ongeveer 1000 patiënten met ASDH en 750 patiënten met ICH verwacht, afkomstig van ongeveer 70 centra. Deze steekproeven leiden tot een power van 80% om het verschil te detecteren (uitgaande van een tweezijdige significantie 0,05).



**DEEL IV** is gericht op de effectiviteit van chirurgie bij ASDH. Tijdige evacuatie van een zich uitbreidend traumatisch intracraniaal hematoom bij een patiënt met een verslechterend bewustzijnsniveau is levensreddend. De meeste patiënten met een traumatisch intracraniaal hematoom presenteren zich echter met een beperkt gedaald of hoog bewustzijnsniveau. Vooral bij patiënten met een ASDH of een ICH bestaat er onzekerheid over de indicaties, het tijdstip van de operatie en het type operatie, wat tot uiting komt in grote praktijkvariaties.

We beginnen met een observationeel *comparative effectiveness* onderzoek in twee traumaregio's in Nederland in **Hoofdstuk 9**. Hierin vergelijken we behandelstrategieën op centrumniveau in plaats van op patiëntniveau om de confounding te verminderen. De regio's zijn geografisch niet overlappend en vallen onder afzonderlijke neurochirurgische afdelingen. Deze regio's zijn gekozen vanwege hun – a priori gedefinieerde – uiteenlopende behandelvoorkeuren die zijn afgeleid uit het onderzoek in hoofdstuk 7. De patiëntkenmerken waren vergelijkbaar tussen regio's. De mediane leeftijd was met 68 jaar relatief hoog (interkwartielafstand [IKA], 54-76). Primaire evacuatie werd uitgevoerd bij 84% van de patiënten in regio A en bij 65% van de patiënten in regio B ( $p < 0,01$ ). De strategie van chirurgische evacuatie was geassocieerd met een significant lagere kans op een ongunstige uitkomst (OR 0,53; 95% BI: 0,27-1,02) 3-9 maanden na het letsel. We concludeerden dus dat een agressieve chirurgische managementstrategie geassocieerd zou kunnen zijn met een betere uitkomst bij een oudere populatie met traumatische ASDH's. De belangrijke beperking is echter dat andere regionale verschillen deze bevinding kunnen verklaren. De hogere incidentie van klinische verslechtering in een van deze regio's kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van het grotere aantal secundaire verwijzingen. Primaire presentatie aan een neurochirurgisch centrum heeft een nauwe relatie met de tijd tot operatie en zou zelfs de uitkomst van de patiënt kunnen verbeteren.<sup>9</sup> En hoewel de primaire verwijzing en andere verschillen gebalanceerd worden door andere (gemeten) confounders - de cohorten van beide regio's hebben immers een vergelijkbare voorspelde uitkomst volgens een gevalideerd prognostisch model – is restverstoring mogelijk. We stelden grotere vergelijkende studies met meer ziekenhuizen voor om dit effect van chirurgie en de generaliseerbaarheid betrouwbaarder en nauwkeuriger te onderzoeken (Hoofdstuk 8).

In **Hoofdstuk 10** analyseerden we gegevens van 1407 patiënten met een ASDH en ontdekten dat het aandeel patiënten dat een spoedoperatie onderging varieerde van 6 tot 52% (IKA = 13-35%) tussen centra. De daaruit volgende gecorrigeerde mediane odds ratio (MOR) van 1,8 ( $p < 0,001$ ) kan worden geïnterpreteerd als een twee keer grotere kans dat een identieke patiënt een spoedoperatie zal ondergaan in het ene versus een ander willekeurig centrum. Voor acute chirurgie bij ASDH vonden we dat de centrumvoorkeur voor een acute chirurgische strategie boven die van een

(initiële) conservatieve behandeling niet significant geassocieerd was met een betere uitkomst (odds ratio [OR] 0,92 [95% BI 0,77 tot 1,09]). Uitgestelde chirurgie binnen de conservatieve groep (n=982) trad op bij 107 patiënten (11%) na een mediaan van 19,1 uur (IKA 8,1-84,6).

Deze resultaten moeten worden geïnterpreteerd in het licht van de *comparative effectiveness* opzet en impliceren geen algehele afwezigheid van effect van chirurgie. De resultaten zijn van toepassing op die patiënten voor wie de neurochirurg geen duidelijke superioriteit van beide behandelingen ziet. Daarom concluderen we dat acute chirurgische evacuatie van een ASDH bij patiënten waarvoor *clinical equipoise* bestaat, mogelijk niet leidt tot een beter resultaat in vergelijking met (initiële) conservatieve behandeling.

In **Hoofdstuk 11** reageren we op een ingezonden brief waarin bepaalde aspecten van onze studie in Hoofdstuk 10 worden besproken.<sup>10</sup>

In **Hoofdstuk 12** onderzochten we de effectiviteit van een primaire DC in vergelijking met een craniotomie bij patiënten met ASDH, door opnieuw gebruik te maken van de praktijkvariatie. Van de 336 geïncludeerde patiënten, ondergingen 91 (27%) patiënten een DC en 245 (63%) een craniotomie voor ASDH evacuatie. Het type primaire acute chirurgie voor ASDH varieerde sterk tussen centra: het aandeel patiënten dat een primaire DC in plaats van een craniotomie onderging, varieerde van 6 tot 67% (IKA = 12-26%) met een gecorrigeerde MOR voor primaire DC van 2,7 ( $p < 0,001$ ). Een voorkeur van een centrum voor primaire DC in plaats van craniotomie om het hematoom te evacueren was niet geassocieerd met een betere uitkomst (OR per 14% (IKA) meer primaire DC in een centrum 0,9 [95% BI 0,7 tot 1,1],  $n = 200$ ). Deze bevindingen zijn wederom van toepassing op die patiënten waarvoor *clinical equipoise* bestaat.

De beslissing om al dan niet te opereren bij patiënten met een traumatische ASDH kan in veel gevallen een neurochirurgisch dilemma zijn. In dit proefschrift is een verscheidenheid aan onderwerpen op het gebied van de chirurgische behandeling van THL bestudeerd en besproken. Huidige behandelstrategieën werden beschreven, klinische kenmerken van het patiëntendomein (chirurgische THL) werden bestudeerd en de optimale onderzoeksmethodologie om de effectiviteitsvragen te beantwoorden werd onderzocht. Dit proefschrift draagt bij aan de beoordeling van chirurgische ingrepen bij THL en zal toekomstig onderzoek beïnvloeden.

## REFERENTIES

1. Compagnone C, Murray GD, Teasdale GM, et al. The Management of Patients with Intradural Post-Traumatic Mass Lesions: A Multicenter Survey of Current Approaches to Surgical Management in 729 Patients Coordinated by the European Brain Injury Consortium. *Neurosurgery* 2005;1183-92.
2. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery* 2006;58(3 Suppl):S16-24-discussionSi-iv.
3. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of traumatic parenchymal lesions. *Neurosurgery* 2006;58(3 Suppl):S25-46-discussionSi-iv.
4. Maas AIR, Menon DK, Steyerberg EW, et al. Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI): a prospective longitudinal observational study. *Neurosurgery* 2015;76(1):67-80.
5. Nederlands Trial Register [Internet]. Amsterdam: Academic Medical Center (The Netherlands). 2004 Oct 26. Identifier Trial NL5761; 2016 July 28. Available from: <https://www.trialregister.nl/trial/5761>.
6. Laborde-Castérot H, Agrinier N, Thilly N. Performing both propensity score and instrumental variable analyses in observational studies often leads to discrepant results: a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology* 2015;68(10):1232-40.
7. Kuramatsu JB, Biffi A, Gerner ST, et al. Association of Surgical Hematoma Evacuation vs Conservative Treatment With Functional Outcome in Patients With Cerebellar Intracerebral Hemorrhage. *JAMA* 2019;322(14):1392-12.
8. Kuramatsu JB, Sheth KN, Huttner HB. Unmeasured Confounding in Observational Studies of Management of Cerebellar Intracranial Hemorrhage-Reply. *JAMA* 2020;323(7):666.
9. Stone JL, Lowe RJ, Jonasson O, et al. Acute subdural hematoma: direct admission to a trauma center yields improved results. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1986;26(5):445-50.
10. Beucler N. Treatment of acute subdural haematoma. *The Lancet Neurology* 2022;21(12):1080.

