

Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator

Citation for published version (APA):

Teernstra, O. P. M. (2002). *Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2002

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 8

Summary

Stroke is a common disease (30.000 new cases each year) with a high impact on both society and the individual. Around 10 percent of strokes concern primary intracerebral hemorrhage (ICH). Primary ICH is a disease with an even higher mortality rate (around 50%) and morbidity than stroke in general. Because of an aging population it is expected that the consequences of stroke and more in particular ICH constitute a growing burden. There are two main treatment modalities in ICH, namely surgery and conservative supportive medical treatment alone. Up to this date, there is no proof that surgery is better than conservative treatment alone. The absence of efficacy in a traditional ICH evacuation procedure (by open craniotomy), is attributed to the collateral damage that is inflicted on an already traumatized brain. Minimal invasive surgical procedures have therefore gained interest over the last decades. One such procedure involves stereotactical treatment of ICH by means of a plasminogen activator (SICHPA). From 1996 to 1999, a multicenter randomized controlled trial (RCT) was conducted to investigate the efficacy of the SICHPA method. This thesis mainly concerns the results of this trial. Its chapters consider: the efficacy of the SICHPA method in terms of mortality and functional outcome, the association between ICH volume reduction and outcome, the association with ICH enlargement and rebleeding as its main possible complication, costs (from a societal perspective) and effects (mortality, functional outcome and quality of life) and finally efficacy of this method when pooled in a meta-analysis.

Chapter 1 presents a general introduction to the disease ICH. It outlines its etiology and epidemiology and discusses the way in which ICH leads to progressive brain damage, neurological deterioration and death. The presence of an ICH constitutes a mass lesion that initially frequently enlarges and furthermore is known to induce edema formation in its later stages. The theoretical advantages of a stereotactical approach such as the SICHPA method in preventing the occurrence of these consequences of ICH, are discussed. It concludes in stating the necessity of a RCT, like the SICHPA trial, to provide definite clinical proof on efficacy of relatively new and potentially beneficial stereotactical surgical procedures in ICH.

In **chapter 2** the main findings of the SICHPA trial are discussed. From 1996 to 1999, thirteen centers entered 71 patients into the study. A blinded randomization procedure allocated patients to a surgical group (n=36) and a non-surgical group (n=35). Prior to enrolment, patients were stratified according to the severity of illness (EM-score) and neurosurgical center. The surgical method consisted of a stereotactically placed catheter, which was

used to instill urokinase to liquefy and drain the ICH in 6-hour intervals over the next 48 hours. The primary endpoint was death at 6 months. Secondary endpoints were ICH-volume reduction and overall functional outcome (mRS: modified Ranking Scale). Due to a slow patient accrual and the results of an interim analysis that indicated no efficacy, the trial was prematurely stopped. Overall mortality at day 180 post-stroke was 57%, (56% in the surgical and 59% in the non-surgical group). A significant ICH volume reduction (10 to 20%, $p < 0.05$) was achieved by the intervention. Logistic regression analysis was used to correct for possible confounding (due to larger hematomas and more lobar ICHs in the surgical group). It indicated the possibility of efficacy, however not statistically significant, for surgical treatment with an Odds Ratio (OR) of 0.23 and a 95% confidence interval (95%CI) of 0.05 to 1.20 ($p = 0.08$). The OR of mortality combined with mRS grade 5 (severe handicap, total dependency) at 180 days was also not statistically significant (OR: 0.52, 95%CI 1.2–2.3, $p = 0.38$). It is concluded that stereotactic aspiration of ICH using urokinase can be performed safely and leads to a reduction of ICH volume. The magnitude of ICH volume reduction however was smaller than those reported by other small trials. Better potential benefits might be achieved by a greater reduction in hematoma volume over a shorter period of time. It is recommended to conduct a phase 2 study by which insight should be gained in the optimal dosage and time span in which urokinase should administered.

In **Chapter 3** the efficacy of the SICHPA method in reducing ICH volume (which is a known prognostic factor) is further investigated. In addition, the association between a substantial ICH volume reduction and a favorable outcome in patients of the SICHPA trial is analyzed.

Sixty-three patients that adhered to the study protocol were analyzed. ICH volumes were assessed on CT-scan images with a validated rule of thumb ('ABC/2'). Characteristics of patients with a substantial ICH volume reduction (25% or more and 50% or more at day 3 and day 7 post-stroke) were compared to those without such a volume reduction, using uni- and multivariate analyses. The main conclusion is that stereotactic ICH fibrinolysis and aspiration leads to a significant ICH volume reduction (25% or more) at both day 3 and day 7 post-stroke. Furthermore that such a volume reduction significantly reduces chances for an unfavorable clinical outcome (mRS 4,5,6). Greater volume reductions (25% and 50% or more) and lobar ICHs are associated with larger residual lesions, although the value of these findings is limited due to small patient numbers. Different points of interest are mentioned for future research, which is needed to improve the stereotactic technique in order to maximize volume reduction.

Chapter 4 addresses the question whether a stereotactic method that uses thrombolytic agents is associated with hematoma enlargement or rebleeding. Recent evidence has shown that spontaneous intracerebral hematoma (ICH) is not a monophasic event. In up to 50% of cases, hematoma enlargement occurs in the acute phase, mostly by ongoing bleeding within the first hours post-stroke. In a quarter of these, it will result in early neurological deterioration. The data from the SICHPA trial were analyzed to identify a possible increased risk for hematoma enlargement or early rebleeding. Patients were divided in a group with substantial hematoma enlargement ($\geq 40\%$) during the first week and one without. Apart from the treatment variable, several others variables that are reported to relate to an increased risk for hematoma enlargement were included and analyzed uni- and multivariate testing. In the overall analysis, as well as the surgical subgroup analysis, none of the variables could be identified as a statistically significant, independent risk factor for hematoma enlargement during the first week post-stroke.

From the 8 cases that were reported to have rebleeding, 4 patients with actual rebleeding were verified after case by case analysis, 3 (10%, all in the surgical group) with early rebleeding (defined as renewed bleeding from 48 hours to 30 days post-stroke) and one (3%, in the conservative group) recurrent bleeding (ICH occurring 1 month or more after the first ICH).

The 20% rate for early hematoma enlargement, with a 58% rate for early neurological deterioration in these patients, and 10% early rebleeding in surgical patients, is well within the range of figures reported by previous studies. The stereotactic treatment with urokinase used in the SICHPA trial, could not be linked to an increase in either hematoma enlargement or rebleeding. Possibly the number of patients ($n=59$) was too small to detect such a relationship. Stereotactic treatment of ICH using thrombolytic agents theoretically potentially pose a risk for hematoma enlargement. However, it also provides an opportunity to drain the ICH in the acute phase, preventing hematoma enlargement and subsequent neurological deterioration. Future research will determine if this holds true.

In **chapter 5** differences in costs and effects between the stereotactic and the conservative treatment group in the SICHPA trial were analyzed. During the follow-up period of 6 months of the SICHPA trial, the functional status (Scandinavian Stroke Scale, Barthel Index, and Modified Rankin Scale/Oxford Handicap Scale) and the quality of life of patients (EuroQoL, COOP/WONCA charts and SF-36) in both groups were monitored. In addition, all expenses incurred by these patients related to the trial were measured. This costs analysis was performed from a societal perspective,

and included both direct and indirect costs. Statistical testing for both functional outcome measures and costs consisted of non-parametric univariate testing (Mann Whitney U-test). The study estimated the treatment costs to be € 68,131 for the stereotactically treated group and € 70,535 for the conservative treatment group. The total direct health care costs of the stereotactically treated group were € 275 higher than those of the conservative treatment group. Indirect costs for the two groups were not significantly different. At 3 and 6 months there were no significant difference both functional status and quality of life. A sensitivity analysis demonstrated these results of the base-case analysis to be robust. Although the study population was small, making it hard to detect statistically significant differences, it could be concluded that there is no indication that patients with an intracerebral hemorrhage treated by means of the stereotactic aspiration method are better of than their conservatively treated counterparts in terms of (functional) outcome, health related quality of life or costs from a societal perspective. Several points of potential bias to this costs and effectiveness analysis are discussed. They concern mainly the rationale for the use of Friction Costs Method as opposed to Human Capital Approach, the follow-up period of 180 days being possibly too short to adequately measure costs and effects, the use of mean (instead of median) costs in asymmetrical costs distributions, and the fact that possibly our instruments for measuring health related quality of life were too crude to detect small but relevant changes. In order to detect changes in the quality of life in both patients and their close relatives, it is suggested that future larger trials, should use disease-specific instruments next to generic ones.

Chapter 6 concerns a systematic review and meta-analysis of surgery in ICH. Optimal treatment in ICH is to this date still a matter of debate. Only a few randomized controlled trials (RCT) and quasi-RCTs exist that investigate the role of surgery in ICH. None of these RCTs shows surgery to be beneficial over conservative treatment alone, in terms of reduced death and dependency. Systematic reviews that pooled these RCTs were also inconclusive. The systematic review in this chapter updates previous meta-analyses, and presents an alternative manner of reviewing. Instead of the conventionally used generic criteria, disease specific methodological criteria were employed to evaluate studies. The resulting selection of studies was compared to that of previous systematic reviews. 7 RCTs and 1 quasi-RCT in the English language were identified with a systematic literature search. Reservations on applicability existed in one RCT dating from a pre-CT era. In the ensuing methodological evaluation, this RCT and another (with a good methodological design but unfortunately not leading to good compa-

rability in prognostic factors between trial groups) were marked as doubtful and were entered separately in the meta-analysis. Apart from the inclusion of two new studies, our selection differed from the two previous systematic reviews mainly in respect to the RCT that was excluded from base-case analysis because of our methodological evaluation; this resulted in a different conclusion. The six remaining studies, pooled in the base-case meta-analysis, showed a statistically significant reduction in the odds of death (OR: 0.48, 95%CI: 0.27–0.84), and a trend toward improved survival and independency (OR: 0.63, 95%CI: 0.36–1.08). Subgroup-analysis demonstrated a statistically significant effect of stereotactic surgery in reducing the chance of death (OR: 0.29, 95%CI: 0.14–0.59) and death and dependency (OR: 0.48, 95%CI: 0.24–0.96). Our disease specific methodological evaluation focusing on the achieved comparability between intervention and control group in a (Q-)RCT, led 1 RCT to be excluded from base case meta-analysis that was included in two previously conducted systematic reviews. Separate inclusion of this RCT in the meta-analysis markedly reduced the significant effect found in the base-case meta-analysis. This demonstrates that the manner in which studies are methodologically evaluated in a systematic review has a great impact on its conclusions. This meta-analysis is the first to report a clear and significant beneficial effect of stereotactical surgery in ICH with respect to mortality and dependency. New RCTs specifically on stereotactical treatment of ICH are therefore warranted to consolidate this finding. In future RCTs improved concealment, especially in effect-measurement is recommended. Based on our results, we feel that achieved comparability of prognostic factors, co-interventions and effect measurements between the trial groups in a RCT, and also the use of disease specific criteria are important issues to be considered in future systematic reviews.

In **chapter 7**, the general discussion, the findings of all the analyses in the previous chapters are summarized and discussed. In addition possible drawbacks and problems of the SICHPA trial are discussed: the small trial size due to an untimely ending of the trial, the follow-up period of 180 days possibly being too short, the inclusion of patients with anti-coagulant use related ICH, treatment in the conservative arm of the trial not being registered, the relatively modest ICH volume reduction achieved by the SICHPA method and the use of generic instruments in quality of life assessment. Based on these criticisms, recommendations are given on possible ways to optimize the surgical technique and on the design of a future RCT needed to confirm the efficacy of stereotactic surgery with the use of thrombolytics in ICH.

CHAPTER 8

Samenvatting

Een beroerte is een veelvoorkomende aandoening (incidentie 30.000 per jaar) met een grote weerslag op zowel de maatschappij als de individuele patiënt. Rond de 10 procent van alle beroertes betreft een primair intracerebraal hematoom (ICH). Het mortaliteits percentage (van rond de 50%) en morbiditeits percentage van een primair ICH liggen boven die van de aandoening beroerte over het geheel genomen. Doordat de bevolking vergrijsst, wordt verwacht dat de gevolgen van de aandoening beroerte en meer specifiek van de aandoening ICH, een toenemende last zullen gaan vormen. Er zijn hoofdzakelijk twee behandelvormen van ICH, namelijk chirurgisch en conservatief. Tot op heden is er geen bewijs dat een chirurgische behandeling voordelen biedt boven een conservatieve. De reden dat traditionele chirurgie (in de zin van een craniotomie met hematoom evacuatie) niet effectiever is, wordt toegedicht aan de extra schade die er door wordt toegebracht aan de hersenen welke door het ICH reeds beschadigt zijn. De laatste jaren zijn hierdoor minimaal invasieve chirurgische procedures meer en meer in belangstelling komen te staan. Een voorbeeld van zo'n minimaal invasieve methode is de stereotactische aspiratie van een ICH met gebruikmaking van een plasminogeen activator (SICHPA). Van 1996 tot en met 1999 werd er een multi-center gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) gedaan naar de effectiviteit van deze behandeling. Dit proefschrift omvat onder andere de resultaten van deze RCT. De hoofdstukken betreffen: de effectiviteit van de SICHPA methode in termen van mortaliteit en mate van afhankelijkheid (functional outcome), de relatie tussen ICH volumereductie en overleven en mate van afhankelijkheid, met ICH toename en herbloeding als belangrijkste mogelijke complicatie, kosten (vanuit een maatschappelijk perspectief) en effectiviteit (mortaliteit, mate van afhankelijkheid, en kwaliteit van leven), en tenslotte wordt de effectiviteit van deze methode bekeken wanneer zij samengevoegd wordt met de resultaten van andere RCTs in een meta-analyse.

Hoofdstuk 1 vormt een algemene introductie bij de aandoening ICH. Etiologische en epidemiologische aspecten als wel langs welke wijze een ICH leidt tot hersenbeschadiging, neurologische achteruitgang en overlijden worden besproken. De aanwezigheid van een ICH vormt een ruimte innemend proces dat vaak in grootte toeneemt en ook vaak resulteert in oedeemvorming in een later stadium. De theoretische voordelen van een stereotactische chirurgische methode als de SICHPA methode in de preventie van zulke processen bij een ICH worden belicht. Geconcludeerd wordt dat er een RCT nodig is, zoals de SICHPA trial, om hiervan een definitief bewijs boven tafel te brengen.

In **hoofdstuk 2** worden de belangrijkste bevindingen van de SICHPA trial besproken. Van 1996 tot en met 1999 werden door 13 medische centra 71 patiënten geïncludeerd. Een geblindeerde randomisatie procedure wees patiënten toe aan een chirurgische groep (n=36) en een niet-chirurgische groep (n=35). Er vond een prestratificatie plaats naar de bewustzijns-toestand van de patiënt en naar het neurochirurgisch centrum waar deze werd geïncludeerd. De chirurgische behandeling bestond uit een stereotactisch geplaatste drain waarmee een urokinase oplossing kon worden ingebracht en opgelost hematoom kon worden geaspireerd met intervallen van 6 uur gedurende 2 dagen. De primaire uitkomstmaat was mortaliteit na zes maanden. Secundaire uitkomstmaten waren ICH volume reductie en mate van afhankelijkheid (mRS: modified Ranking Scale). Door een trage patiënten inclusie met daarbij tegenvallende resultaten van een interim analyse, werd de trial voortijdig gestaakt. De mortaliteit van de gehele studie populatie bedroeg 57% na zes maanden (56% in de chirurgische en 59% in de conservatieve groep). Met de SICHPA methode werd een significante ICH volume reductie (10 tot 20%, $p < 0,05$) bereikt. Logistische regressie analyse werd gebruikt om voor mogelijke confounding te corrigeren (door overrepresentatie van grotere bloedingen en lobaire ICHs in de chirurgische groep). Hieruit bleek een mogelijke effectiviteit van de SICHPA methode met een Odds Ratio (OR) van 0,23 en een 95% betrouwbaarheidsinterval (95%CI) van 0.05 tot 1.20 ($p=0,08$). De OR van sterfte gecombineerd met mRS graad 5 (zwaar gehandicapt, totaal afhankelijk) was evenmin statistisch significant (OR: 0,52 95%CI: 1,2–2,3, $p=0,38$). Geconcludeerd wordt dat de SICHPA methode een veilige manier is waarmee het ICH volume succesvol kan worden gereduceerd. De grootte van deze volume reductie echter, was kleiner dan bij veel andere onderzoeken. Betere resultaten kunnen misschien geboekt worden indien er meer van het ICH volume in een kortere periode kan worden geaspireerd. Geadviseerd wordt om een fase II studie te starten om tot een optimale dosering en tijdsperiode te komen waarin urokinase toegediend wordt.

In **hoofdstuk 3** wordt de effectiviteit van de SICHPA methode in ICH volume reductie (een erkende prognostische factor) verder onderzocht. Daarnaast wordt de relatie tussen een substantiële ICH volume reductie een gunstig resultaat bij patiënten van de SICHPA trial geanalyseerd. 63 patiënten die volgens het studie protocol waren behandeld, werden geanalyseerd. ICH volumes werden bepaald met CT-scans aan de hand van een gevalideerde vuistregel ('ABC/2'). Karakteristieken van patiënten met een substantiële ICH volume reductie (25% of meer en 50% of meer op dag 3 en dag 7 na ontstaan) werden vergeleken met die van patiënten zonder substantiële

volume reductie, m.b.v. uni- en multi-variate analyses. De belangrijkste conclusie is dat stereotactische ICH fibrinolyse en aspiratie leidt tot een significante ICH volume reductie ($\geq 25\%$) zowel op dag 3 als dag 7 na het ontstaan van het ICH. Verder geeft zo'n volume reductie aanleiding tot een significante afname van de kans op een ongunstig klinisch resultaat (mRS graad 4, 5 en overlijden). Grotere ICH volumereducties en lobaire ICHs resulteren vaker in grotere restlaesies, hoewel hierbij opgemerkt dient te worden dat de onderzochte patiënten groep klein was. Verschillende aandachtspunten worden genoemd voor toekomstig onderzoek, dat nodig is om de stereotactische ICH evacuatie procedure verder te verbeteren zodat de bereikte ICH volumereductie gemaximaliseerd wordt.

Hoofdstuk 4 behandelt de vraag of een stereotactisch methode die thrombolytica gebruikt aanleiding geeft tot hematoom toename of herbloeding. Recentelijk werd aangetoond dat ICH niet een monofasisch gebeuren is. Tot in de helft van de gevallen treedt hematoom toename op gedurende de acute fase, meestal door het voortduren van de bloeding tijdens de eerste uren na het ontstaan ervan. In een kwart van deze gevallen resulteert dit in een neurologische verslechtering. De gegevens van de SICHPA trial zijn geanalyseerd om een mogelijk verhoogd risico op hematoom toename of herbloeding te identificeren. Patiënten werden verdeeld in een groep met substantiële hematoom toename ($\geq 40\%$) tijdens de eerste week na het ontstaan van het ICH, en een andere groep zonder zo'n ICH toename. Naast de variabele 'stereotactische interventie' werden anderen geselecteerd waarvan eerder een associatie met hematoom toename gerapporteerd was en deze werden geanalyseerd met uni- en *multi-variate testen*. *In de analyse van de gehele groep als wel in de analyse van enkel de chirurgische patiënten kon geen van de getoetste variabelen worden aangemerkt als een onafhankelijke risicofactor voor ICH volume toename in de eerste week na het ontstaan ervan. In 4 van de acht gerapporteerde patiënten kon een eigenlijke herbloeding worden vastgesteld, 3 (10%, alle in de chirurgische groep) van deze hadden een vroege herbloeding (vanaf 48 uur tot 30 dagen na het ontstaan van het IVH gerekend) en eentje (3%, in de conservatieve groep) had een recidief bloeding (bloeding ontstaan minstens 30 dagen na eerste bloeding).*

Het percentage van patiënten met hematoom toename van 20% waarvan 58% een gelijktijdige neurologische verslechtering ondervond, en de 10% vroege herbloedingen, ligt ruim binnen de internationaal gepubliceerde cijfers hiervoor. De stereotactische aspiratie met gebruik van urokinase in de SICHPA trial kon niet geassocieerd worden met een verhoogde kans op hematoom toename of herbloeding. Het is mogelijk dat het patiënten aantal

te gering was om zo'n relatie te kunnen ontdekken. Hoewel een stereotactische methode die thrombolytica toepast mogelijk een risico kan vormen voor hematoom toename, biedt het daarentegen ook de mogelijkheid om een ICH in de acute fase te ontlasten en daarmee ook hematoom toename juist tegen te gaan en neurologische verslechtering te voorkomen. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of dit daadwerkelijk het geval is.

In **hoofdstuk 5** worden verschillen in kosten en effectiviteit tussen de stereotactische en de conservatieve groep in de SICHPA trial geanalyseerd. Gedurende de follow-up periode van 6 maanden in de SICHPA trial werd de functionele status van de patiënt (Scandinavian Stroke Scale, Barthel Index en modified Rankin Scale/Oxford Handicap Scale) en de kwaliteit van leven (EuroQol, COOP/WONCA kaarten en SF-36) in beide onderzoeksgroepen gemeten. Daarnaast werden alle ziekte gerelateerde kosten van deze patiënten opgenomen. Deze kosten analyse werd gedaan vanuit een maatschappelijk perspectief waarbij zowel directe als indirecte kosten werden gebruikt. Er werd statistische getoetst met een non-parametrische uni-variate test (Mann Whitney U-test). De uiteindelijke totale kosten waren in de stereotactische groep € 68.131 en € 70.535 in de conservatieve groep. De directe zorg gerelateerde kosten waren € 275 hoger in de stereotactische groep. Indirecte kosten waren evenmin onderling afwijkend. Zowel op 3 als maanden follow-up, was er geen significant verschil in functionele status van de patiënt en in de kwaliteit van leven. Een gevoeligheids analyse toonde aan dat deze resultaten van de base-case analyse robuust waren.

Hoewel de onderzoekspopulatie klein was, waardoor het moeilijker is om statistisch significante verschillen te detecteren, kon worden geconcludeerd dat er geen indicatie is dat ICH patiënten beter af zijn met de stereotactische methode dan met de conservatieve aanpak, gelet op functionele status, kwaliteit van leven en kosten vanuit een maatschappelijk perspectief. Een aantal punten die mogelijk verstoring hebben gewerkt in deze analyse worden toegelicht. Aandacht wordt besteed aan de verschillen die optreden door het gebruik van de Human Capital Approach (HCA) in plaats van de Fricie Kosten Methode (FCM), de mogelijkheid dat de follow-up van 6 maanden misschien te kort was om op adequate manier kosten en effectiviteit te kunnen inschatten, het gebruik van een gemiddelde (i.p.v. mediane) waarde bij asymmetrisch verdeelde kosten per groep en het feit dat de door ons gebruikte instrumenten voor kwaliteit van leven meting misschien te grof waren om kleine, maar relevante verschillen aan het licht te brengen. Om veranderingen in de kwaliteit van leven in kaart te brengen zowel bij de patiënten als hun naasten, is het aan te raden in toekomstige

grotere onderzoeken op dit gebied, naast generieke ook ziekte specifieke kwaliteit van leven instrumenten te gebruiken.

Hoofdstuk 6 betreft een systematische review en meta-analyse over het gebruik van chirurgie in ICH. Er zijn maar een paar gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT) die de rol van chirurgie in ICH evalueren. Geen van deze RCTs laat zien dat chirurgie te verkiezen is boven conservatieve behandeling alleen, in termen van verminderde sterfte en afhankelijkheid. Systematische reviews die de resultaten van deze RCTs bundelden konden ook geen uitsluitsel geven. De systematische review in dit hoofdstuk actualiseert voorgaande reviews en demonstreert daarbij een alternatieve wijze van reviewen. In plaats van de traditioneel gebruikte generieke criteria, worden ziekte specifieke criteria gebruikt om de kwaliteit van onderzoeken te beoordelen. De selectie van studies die hiermee werd bereikt, werd met die van voorgaande systematische reviews vergeleken.

7 RCTs en 1 Quasi-RCT werden geïdentificeerd in de internationale engelse literatuur. Bij 1 onderzoek dat nog stamde uit het tijdperk voordat de CT-scanner werd geïntroduceerd, waren er twijfels over de toepasbaarheid. In een daarop volgende methodologische evaluatie werd deze studie en daarnaast nog een ander (met een overigens goed methodologisch ontwerp, dat ongelukkig genoeg niet resulteerde in een goede vergelijkbaarheid tussen de onderzoeksgroepen) als twijfelachtig aangemerkt, besloten werd ze allebei apart in de meta-analyse te includeren. Naast het toevoegen van twee nieuwe studies, verschilde onze selectie van studies met die van twee voorgaande systematische reviews, door met name de exclusie van 1 RCT in de base-case meta-analyse, op grond van onze methodologische evaluatie, resulterend in een andere conclusie. De 6 overgebleven studies, samengevoegd in een base-case meta-analyse lieten een statistisch significante reductie zien van de kans op sterfte (OR: 0,48 95%CI: 0,27–0,84), en daarbij een trend naar een verbeterde kans op overleven en onafhankelijkheid (OR: 0,63 95%CI: 0,36–1,08). Subgroep analyse liet bij stereotactische behandeling een statistisch significante vermindering van de kans op sterfte zien (OR: 0,29 95%CI: 0,14–0,59) en ook op sterfte of afhankelijkheid (OR: 0,48 95%CI: 0,24–0,96). Onze ziekte-specifieke methodologische evaluatie welke gericht was op de in een onderzoek bereikte vergelijkbaarheid tussen onderzoeksgroepen, leidde tot het buiten beschouwing laten van twee RCTs in onze base-case meta-analyse. Afzonderlijke inclusie in een meta-analyse van deze RCTs, verminderde de grootte van het eerder gevonden statistisch significante effect. Dit demonstreert dat de manier waarop een systematische review studies methodologisch selecteert van grote invloed is op haar conclusies.

De meta-analyse in dit hoofdstuk is de eerste die een statistisch significant gunstig effect van een stereotactische ingreep in ICH rapporteert. Nieuwe RCTs speciaal met betrekking tot de effectiviteit van stereotactische chirurgie in ICH in termen van sterfte en afhankelijkheids vermindering, zijn derhalve nodig om deze resultaten te bekrachtigen. Aangeraden wordt om in toekomstige RCTs blinding te verbeteren, speciaal bij de effectmeting. Gebaseerd op onze resultaten, zijn we van mening dat het beoordelen van de bereikte vergelijkbaarheid tussen de onderzoeksgroepen voor prognostische factoren, co-interventies en effectmeting, en daarnaast het gebruik van ziekte specifieke methodologische criteria, belangrijke aandachtspunten moeten vormen voor toekomstige systematische reviews.

In **hoofdstuk 7**, de algemene discussie, worden de resultaten van de in dit proefschrift beschreven analyses samengevat en bediscussieerd. Daarnaast worden mogelijke punten van kritiek en problemen die de SICHPA trial ondervond toegelicht: de kleine patiënten populatie door een voortijdig stoppen van de trial, een mogelijk te korte follow-up periode, de keuze om patiënten met anti-coagulantia gerelateerde ICHs te includeren, het niet protocoliseren van de conservatieve behandeling, het feit dat de bereikte ICH volume reductie relatief beperkt was, en het gebruik van enkel generieke kwaliteit van leven instrumenten. Voortvloeiend vanuit deze punten van kritiek worden een aantal aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek. Meest belangrijk hierbij zijn mogelijke aandachtspunten bij het verder optimaliseren van de chirurgische procedure en bij het ontwerp van een toekomstige RCT nodig om de effectiviteit van stereotactische aspiratie met gebruik van thrombolytica in ICH, te bevestigen.