

Het uitschrijven van een CAT

J. Vloothuis

In het Nederlands tijdschrift voor Revalidatiegeneeskunde (NTR) nummer drie van dit jaar, stond een artikel waarin een aios, opleider en onderwijskundige hun visie over de CAT gaven. Hierin kwam naar voren dat de CAT op verschillende plekken verschillend wordt benaderd. Ook kwam naar voren dat het een mooi (onderwijskundig) instrument is.¹

Als supervisor vindt ik de CAT een goede manier om klinische vragen te beantwoorden en literatuur kritisch te leren beoordelen.

REFEREERLUNCH MET CAT-PRESENTATIE

In Reade hebben we een manier gevonden de CAT goed te implementeren. We hebben wekelijks een refereerlunch. Tijdens deze lunch combineren we de presentatie van een CAT met ons middageten. Doordat voor lunch gezorgd is, is de drempel laag en kunnen de aios en een groot deel van de supervisoren aanwezig zijn.

Een aios houdt een CAT-presentatie. En deze verdelen we over twee lunches. De eerste keer presenteert de aios het klinisch scenario, de vraag, de zoekstrategie en de titels van de gevonden artikelen. De tweede keer vervolgt de aios met de beoordeling van artikelen, conclusie en de *bottomline*.

Deze manier geeft ons de mogelijkheid tijdens de presentatie met zijn allen mee te denken. De eerste keer over de formulering van de gekozen vraag en

zoekstrategie. De tweede keer over de beoordeling van de artikelen en de conclusie.

MET Z'N ALLEN

Ik merk dat we iedere keer weer enthousiast weggaan na een presentatie. Het is erg leuk en leerzaam om met zijn allen mee te denken.

Bij het formuleren van de vraag gaat dit vaak over het 'niet te groot maken' van een vraag.

Bij de zoekstrategie bespreken we alternatieve zoektermen en volgorde. Hierbij wordt regelmatig opgemerkt hoe moeilijk het is volledig te zijn en geen artikelen te missen. Waarbij we vaak concluderen dat een CAT ook geen systematische review is. En dat het met name belangrijk is dat anderen de zoekstrategie kunnen volgen.

Bij beoordeling en conclusie wordt meegedacht hoe relevant artikelen zijn.

Tot slot geven aios en supervisoren degene die gepresenteerd heeft, feedback. Hierbij leren de aios van elkaars feedback. In de twee jaar dat we dit doen zie ik de CAT's steeds beter worden.

Ik heb inmiddels al heel wat leuke vragen en uitkomsten voorbij zien komen tijdens deze lunch. Ik kan me voorstellen dat dit ook elders in het land zo is. Dit inspireerde mij om een CAT uit te schrijven voor het NTR, **misschien willen anderen volgen?**

CAT: Verbetert de aandacht na het terugplaatsen van een botlap?

KLINISCH SCENARIO

Het valt mij op dat meerdere revalidanten op mijn (klinische) afdeling voor neurorevalidatie na het terugplaatsen van een botlap beter lijken te functioneren.

Bijvoorbeeld een patiënte van 54 jaar met een groot media infarct rechts in maart 2013. In verband met zwelling en verhoogde druk vond na drie dagen hemi-craniectomie plaats. In juni werd de botlap teruggeplaatst. Het valt het team op dat de revalidatie daarna beter gaat. Patiënte pakt aanwijzingen beter

op en heeft meer inzicht. Dit lijkt vooral te komen door een verbetering van de aandacht functies.

KLINISCHE VRAAG

Verbeterd de aandacht bij mensen met niet aangeboren hersenletsel en status na hemi-craniectomie nadat de botlap is teruggeplaatst?

ZOEKSTRATEGIE

De gebruikte zoektermen staan beschreven in tabel 1. Omdat 'aandacht' een beperkt begrip is, heb ik besloten ruimer te zoeken. Ik heb de termen 'cognition' en 'neuropsychological effects' toegevoegd.

Tabel 1. Gebruikte zoektermen.

	MESH	Vrije zoekterm	
1. Niet-aangeboren hersenletsel	Cerebrovascular disorders Brain injuries	Cerebrovascular disorders Brain injury Stroke	OR
2. Terugplaatsen botlap	-	Cranioplasty Bone flap	OR
3. Aandacht	Attention Cognition	Attention Cognition Neuropsychological effects	OR

Ik heb gekozen voor de operator OR als het gaat om meerdere termen voor hetzelfde begrip, omdat ik voor dat begrip zo ruim mogelijk wil zoeken. Vervolgens heb ik de begrippen 1, 2 en 3 uit tabel 1 gecombineerd met de operator AND. Omdat ik artikelen wil vinden waar deze begrippen allen instaan. Oftewel: Met OR verbreed je, met AND versmal je.

De uiteindelijke zoekstring in Pubmed is:
 (((((bone flap) OR cranioplasty)) AND (((((stroke) OR cerebrovascular disorders) OR brain injury) OR "Brain Injuries"[Mesh]) OR "Cerebrovascular Disorders"[Mesh]))) AND (((("Cognition"[Mesh]) OR cognition) OR attention) OR "Attention"[Mesh]) OR neuropsychological effects)

Met deze zoekstring vind ik 17 titels. Na beoordeling van de titels en abstracts blijken vier artikelen relevant. Zeven artikelen hebben een ander onderwerp, ze gaan wel allemaal over hersenletsel. Vijf artikelen

gaan over hemi-craniectomie, maar niet over het terugplaatsen van de botlap. En een artikel is een beschrijving van het *syndrome of the trephined*.*

RESULTATEN

Ik vind drie casestudies en een prospectieve studie. De eerste casestudie noemt zichzelf *caseseries* en is eigenlijk een kleine prospectieve vergelijkende (pre-post) studie (n=5). Niveau van bewijs (volgens CBO, zie tabel 2.) is daarom discutabel. Vanwege het prospectieve en vergelijkende aspect een B, maar de omvang is erg klein waardoor C (niet vergelijkend onderzoek) meer op zijn plaats lijkt.²

Ook de andere twee casestudies zou ik waarderen met C (niet vergelijkend onderzoek). Al kun je discussiëren of een case studie niet valt onder D (mening van deskundigen).^{3,4}

De prospectieve studie is een artikel in het Frans. Dit artikel heb ik daardoor niet kunnen beoordelen.⁵ Een suggestie zou nog zijn het artikel te laten vertalen

Tabel 2. CBO Levels of evidence.

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies			
	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade/bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkappingen en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Niveau van conclusies

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

middels google translate, al heeft dit ook nadelen. Ik heb er voor gekozen dit niet te doen.

De eerste casestudie, degene die eigenlijk een kleine prospectieve studie is, beschrijft vijf casussen van mannelijke patiënten met traumatisch hersenletsel. Bij allen werd de botlap na langere termijn (mediaan 14 maanden, range 12-36 maanden) teruggeplaatst. Een week voor en drie maanden na het terugplaatsen van de botlap werden neuropsychologische tests gedaan en is een MRI gemaakt. De resultaten laten zien dat de *verbal fluency*, het werkgeheugen en snelheid van aandacht significant verbeterden.²

De tweede casestudie beschrijft vier casussen (mannen) die retrospectief uit een cohort geselecteerd zijn. Bij deze studie gaat het om patiënten die na de craniectomie eerst verbeterden, maar vervolgens weer verslechterden. Bij deze patiënten is sprake van het *syndrome of the trephined* of *syndrome of the sinking skin flap**. Al deze patiënten hadden na terugplaatsen van de botlap fors cognitief herstel. In het artikel wordt dit per casus besproken.³ De laatste casestudie beschrijft een casus (man). Er wordt onderzocht of neuropsychologische tests waarde hebben bij de evaluatie van het terugplaatsen van een botlap. Er wordt in deze casus vooral verbetering in taal en redeneren gezien. Daarnaast wordt geconcludeerd dat het zinvol is neuropsychologische tests uit te voeren rondom het terugplaatsen van een botlap.⁴

Tot slot de prospectieve studie. De volgende informatie komt uit het abstract naar voren: 24 patiënten zijn in deze multicenterstudie geïnccludeerd. Mensen werden geïnccludeerd bij craniectomie en terugplaatsen van de botlap vond bij allen plaats binnen 12 weken. Ze beschrijven dat bij 92% van de patiënten neurologische en cognitieve verbetering bij zes maanden follow-up wordt gezien. Radiologisch zien ze dat de perfusie van het brein verbeterde.⁵ In al deze studies worden hypothesen genoemd voor het verbeteren van (cognitief) functioneren na het terugplaatsen van de botlap. Overeenkomstig is de hypothese dat na craniectomie fysiologische veran-

deringen in het brein plaatsvinden (in intracranieële druk, de liquorcirculatie, het glucosemetabolisme, cerebrale perfusie) en dat herstel hiervan, door het terugplaatsen van de botlap, zorgt voor verbetering van met name het cognitief functioneren.

BESLUITVORMING

Ik vind vier artikelen, waarvan ik er drie heb kunnen beoordelen. Van de vierde heb ik alleen informatie uit de abstract. Allen laten een verbetering in cognitief functioneren zien (zie tabel 3). De artikelen zijn niet allemaal specifiek over welke cognitieve functies het betreft.²⁻⁵ Het niveau van deze conclusie is niveau 3 (volgens CBO, tabel 2).

Een artikel geeft antwoord op mijn initiële uitkomstmaat, aandacht; Jelcic et al. zien een verbetering na terugplaatsen van de botlap op snelheid van aandacht.² Het niveau van deze conclusie is niveau 3 (volgens CBO, tabel 2).

Wat opvalt is dat alle case studies alleen over mannen gaan, mijn klinisch scenario gaat over een vrouw.²⁻⁴ Ook was er in mijn scenario geen sprake van *syndrome of the trephined* of *syndrome of the sinking skin flap*, terwijl dit, in ieder geval in een van de casestudies, wel het geval is.³

BOTTOMLINE

Er is te weinig (goed) onderzoek gedaan om te concluderen dat de aandacht en andere cognitieve functies verbeteren na terugplaatsen van een botlap. Er zijn wel aanwijzingen voor: de studies die gedaan zijn laten allemaal een verbetering zien. Als een patiënt achteruit gaat na een craniectomie denk dan ook aan *syndrome of the trephined* of *syndrome of the sinking skin flap*.

* *syndrome of the trephined* of *syndrome of the sinking skin flap* is een weinig voorkomende situatie bij patiënten met een groot schedeldak defect, waarbij progressieve neurologische achteruitgang plaatsvindt geassocieerd met de huidflap die in het defect 'zinkt'.⁶

Tabel 3: Overzicht uitkomsten.

Onderzoek	Soort studie	Resultaten	Bewijs
2	Casestudie (prospectief cohort)	Verbetering verbal fluency, werkgeheugen en snelheid van aandacht	B (C)
3	Casestudie	Fors cognitief herstel	C
4	Casestudie	Verbetering in taal en redeneren	C
5	Prospectief cohort (alleen abstract)	Bij 92% verbetering in neurologisch en cognitief functioneren	-

REFERENTIES

1. Baadjou V, Rommers G, Kempen T van, Kuijk A van. De CAT in de opleiding tot revalidatiearts: Critical appraisal of the CAT. *Nederlands Tijdschrift voor Revalidatiegeneeskunde* 2013; 3: 132-35.
2. Jelcic N, Della Puppa A, Mottaran R, Cecchin D, Manara R, Dam M, Cagnin A. Case series evidence for improvement of executive functions after late cranioplasty. *Brain Inj.* 2013 Oct 10. [Epub ahead of print].
3. Di Stefano C, Sturiale C, Trentini P, Bonora R, Rossi D, Cervigni G, Piperno R. Unexpected neuropsychological improvement after cranioplasty: a case series study. *Br J Neurosurg.* 2012 Dec;26(6):827-31.
4. Agner C, Dujovny M, Gaviria M. Neurocognitive assessment before and after cranioplasty. *Acta Neurochir (Wien).* 2002 Oct;144(10):1033-40; discussion 1040.
5. Chibbaro S, Vallee F, Beccaria K, Poczos P, Makiese O, Fricia M, Mateo J, Gobron C, Guichard JP, Romano A, Levy B, George B, Vicaut E. [The impact of early crani-

plasty on cerebral blood flow and its correlation with neurological and cognitive outcome. Prospective multi-centre study on 24 patients]. *Rev Neurol (Paris).* 2013 Mar;169(3):240-8. ABSTRACT.

6. Joseph V, Reilly P. Syndrome of the trephined. *J Neurosurg.* 2009 Oct;111(4):650-2.

Het NTR opent de nieuwe rubriek 'de CAT' en nodigt aios en anderen uit om - geïnspireerd door de uitgeschreven CAT in dit artikel - een CAT in te dienen voor publicatie in het NTR. Indienen kan via e-mail naar: ntr@revalidatiegeneeskunde.nl.

Correspondentie

J. Vloothuis
j.vloothuis@reade.nl



Verkorte productinformatie Dysport® poeder voor injectievloeistof 500 E en Dysport 300 E poeder voor oplossing voor injectie. Samenstelling Per injectieflacon 500 E of 300 E Clostridium botulinum type A toxine-hemagglutininecomplex (E = eenheid van activiteit). **Indicaties** Behandeling van blefarospasme, hemifacialispasmen, spasmodische torticollis, symptomatische behandeling van axillaire hyperhidrose en spasticiteit van de arm volgend op een CVA bij volwassenen. Niet te gebruiken bij kinderen onder 12 jaar. **Dosering en wijze van toediening** Voor subcutaan of intramusculaire toediening na oplossing in natriumchloride oplossing 0,9%. De aanduiding voor de eenheid is specifiek voor Dysport en is niet gelijk aan de eenheid van andere botuline toxine type A bevattende producten. Het zichtbare midden van de rubber sluiting dient met alcohol te worden gereinigd, direct voordat er door heen wordt gestoken. Een steriele naald van 23 of 25 Gauge dient te worden gebruikt. **Het gereconstitueerde product is lysischemisch stabiel gedurende 3 uur bij 2-8 °C. Axillaire hyperhidrose:** De initiële aanbevolen dosis is 100 E per oksel. De toedienende maximale dosis mag niet hoger zijn dan 200 E per oksel. Dysport wordt op 10 plekken per oksel intradermaal toegediend, met 10 E op elke injectieplaats. Het maximaal effect dient zichtbaar te zijn bij week 2 na injectie. In het merendeel van de gevallen geeft de aanbevolen dosis een voldoende onderdrukking van de zweetsecretie voor ongeveer 48 weken. Injecties worden niet frequenter dan iedere 12 weken toegediend. **Blefarospasme en hemifacialispasmen:** De minimale effectieve dosis is 40 E per oog. De maximale dosis van 120 E per oog mag niet overschreden worden. Dysport wordt mediaal en lateraal subcutaan toegediend op de overgang van de pars palpebralis en pars orbitalis van zowel het bovenste als onderste deel van de musculus orbicularis oculi van de ogen. Verlichting van de symptomen kan binnen 2 tot 4 dagen worden verwacht en de maximale werking binnen 2 weken. Om te voorkomen dat de symptomen terugkomen, worden de injecties om de 12 weken herhaald of wanneer nodig, afhankelijk van de respons van de individuele patiënt, maar niet vaker dan om de 12 weken. **Spasmodische torticollis:** Initieële dosering is 500 E per patiënt, die verspreid in de twee of drie meest actieve nekspieren worden toegediend. Injecties worden het meest toegepast in de musculus sternocleidomastoideus, de musculus splenius capitis en de musculus trapezius. Bij herhalingsinjecties dient de dosering te worden aangepast aan het klinische effect en de waargenomen bijwerkingen. Aanbevolen worden doseringen tussen 250 - 1000 E. De maximale dosis die wordt toegediend mag niet hoger zijn dan 1000 E. Injecties kunnen ongeveer elke 16 weken herhaald worden, of zoals vereist om een respons te houden, maar niet vaker dan elke 12 weken. **Spasticiteit van de arm na een CVA:** De aanbevolen dosis bedraagt 1000 E, verdeeld over vijf spieren: musculus flexor digitorum profundus, musculus flexor digitorum superficialis, musculus flexor carpi ulnaris, musculus flexor carpi radialis en musculus biceps brachii. Klinische verbetering mag worden verwacht binnen 2 weken na injectie. De injecties kunnen worden herhaald ongeveer iedere 16 weken, of zo vaak als nodig is om de respons te handhaven, doch niet vaker dan iedere 12 weken. **Contra-indicaties** Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor één van de componenten van Dysport. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Er zijn bijwerkingen gemeld die verband houden met de verspreiding van het toxine op afstand van de toedieningsplaats, wat soms heeft geresulteerd in overlijden van de patiënt, wat in sommige gevallen gepaard ging met dysfagie, pneumonie en/of significant krachtverlies. De kans op het optreden van deze bijwerkingen kan worden verminderd door de laagst mogelijke effectieve dosis te gebruiken

en de maximaal aanbevolen dosering niet te overschrijden. Patiënten die met therapeutische doses werden behandeld, kunnen een verergerde spierzwakte ervaren. Patiënten met onderliggende neurologische aandoeningen inclusief slikproblemen lopen een verhoogd risico op deze bijwerkingen. Het botulinumtoxieneproduct moet bij deze patiënten onder supervisie van een specialist worden gebruikt en mag alleen worden gebruikt als wordt aangenomen dat de voordelen van behandeling zwaarder wegen dan de risico's ervan. Patiënten met dysfagie en aspiratie in de voorgeschiedenis moeten met uiterste voorzichtigheid worden behandeld. Aan patiënten of zorgverleners moet worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als er problemen met slikken, met praten of met de ademhaling ontstaan. Dysport mag niet worden gebruikt voor de behandeling van spasticiteit bij patiënten bij wie een vaste contractuur ontstaan is. Bij patiënten met verlengde bloedingstijden of een infectie/ontsteking op de voorgestelde toedieningsplaats(en) dient Dysport, zoals bij elke intramusculaire injectie, alleen te worden gebruikt indien strikt noodzakelijk. De behandelend arts dient ervaring te hebben met de diagnostiek van de aandoening en met de toepassing van botulinum toxine hierbij. Bij het overschakelen van het ene botulinum toxine bevattende product naar het andere dient opnieuw naar de optimale dosering te worden gezocht met inachtneming van de instructies in de bijsluiter. Patiënten met (pre)istente stoornissen in de neuromusculaire prikkeloverdracht, zoals myasthenia gravis, hebben mogelijk een verhoogde gevoeligheid voor het botulinum toxine. Bij een gering aantal patiënten behandeld met Dysport is vorming van antilichamen geconstateerd. **Interacties** Het effect van botulinum toxine kan worden versterkt door antibiotica of andere geneesmiddelen, die de neuromusculaire transmissie beïnvloeden, zoals lithiumzouten, benzodiazepines, 4-aminopyridine, guanidines, corticosteroiden, aminoglycosiden en cholinesteraseremmers. Polymyxine, tetracycline en lincosamine dienen met voorzichtigheid aan de patiënt te worden gegeven. Ook bij gebruik van spierrelaxantia met een langdurige werking moet men bedacht zijn op een mogelijke wisselwerking door de beginnende hiervan te verminderen of door een spierrelaxans te gebruiken met een onmiddellijk effect (zoals vecuronium of atracurium). **Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding** Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Clostridium botulinum toxine type A-hemagglutinine complex bij zwangere vrouwen. Dysport dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen. Het is niet bekend of Dysport in de moedermelk overgaat. Het gebruik van Clostridium botulinum toxine type A-hemagglutinine complex tijdens de lactatie wordt niet aanbevolen. **Belangrijkste bijwerkingen** **Algemeen:** generaliseerde zwakte, vermoeidheid, griepachtige symptomen, pijn/bul op plaats van toediening. In zeer zeldzame gevallen zijn bijwerkingen als gevolg van de verspreiding van toxine op afstand van de toedieningsplaats gemeld (verergerde spierzwakte, dysfagie, aspiratiepneumonie met in sommige gevallen een fatale afloop). **Axillaire hyperhidrose:** een verhoogd zweten in andere huidgebieden, dyspneu, pijn in de schouder, bovenarm en nek, myalgie van de schouder en kuit. **Blefarospasme en hemifacialispasmen:** ptosis, zwakte van de aangezichtspieren, oedeem van de oogleden. **Spasmodische torticollis:** spierzwakte, dysphagie, droge mond. **Spasticiteit van de arm na CVA:** dysphagie, zwakte van de armspieren, ongevalsletsel/val. **Afleverstatus** U.R. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index taxen. Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de geregistreerde SP'CS (mei 2012 en februari 2013). **Registratienummer** Dysport 500 E: RVG 17505, Dysport 300 E: RVG 110868. Ipsen Farmaceutica B.V., Taurusavenue 33b, 2132 LS Hoofddorp - Telefoon: 023 554 16 00 E-mail: ipsen.nl@ipsen.com - Website: www.ipsen.nl, www.botulineconnect.nl Februari 2013