

BULLETIN de la



SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

1/14

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

1

2014

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

www.ssm.lu

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président:	Prof. M. Dicato FRCP (Edin.)
Vice-président:	Prof. R. Wennig
Secrétaire général:	Dr M. Keipes
Trésorier:	Dr L. Meyers
Membres:	Dr G. Berchem; Jacqueline Genoux-Hames; Prof. D. Droste; Prof. H. Metz FRCP (Edin.); Prof. Cl. Muller; Prof. Ch. Pull; Dr S. Losch; Dr M. Rosch; Dr P. Burg; Dr C. Federspiel; Dr A. Sax

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration:	Dr M. Keipes, secrétaire général Dr P. Burg, assistant au secrétaire Clinique Ste-Thérèse 36, rue Zithe, L-2763 Luxembourg TéL: ++352 2888 6363 Fax: ++352 2888 4949 GSM: ++352 691 199 733 E-mail: mkeipes@hotmail.com Compte en banque: BIL LU14 0024 1014 1150 0000 CCPL LU51 1111 0004 4860 0000
-----------------	--

Rédaction:	Dr G. Berchem, CHL 4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg E-mail: berchem.guy@chl.lu Dr A. Sax 24, av. Victor Hugo, L-1750 Luxembourg E-mail: anik.sax@gmail.com
------------	---

Copyright 2014 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Impression: Moulin

Sommaire

- Iliopubic subcutaneous plate osteosynthesis for osteoporotic fractures of the anterior pelvic ring. An alternative to the supra-acetabular external fixator.
Gerich T, Bogdan A, Backes F, Gillman T, Seil R, Pape D 7
- Kyste radioinduit du cerveau : Case report.
Dooms G, Molitor P, Boulanger T, Hana A , Standhardt H, Hertel F, Lovblad KO 15
- Incidence of colorectal carcinoma and patient survival in the Grand-Duchy of Luxembourg.
Hammer GP, Pescatore P, Braun M, Wagener Y, Scheiden R 27
- Percutaneous aortic valve replacement using the Direct Flow Medical® system : Results of the Luxembourg registry.
Maazoun Y, Wagner DR, Frambach 45
- NOAC and intracerebral bleeding
 - Presentation of four cases and review of the literature.
Hana A, Berthold C, Gunness VRN, Hana A, Dooms G, Standhardt H, Koy J, Matge G, Boecher-Schwarz H, Hertel F 57
- Case report: Exertional Heat Stroke after Moderate Effort as a Neurological Emergency
Huber FM, Neuray H 67

Iliopubic subcutaneous plate osteosynthesis for osteoporotic fractures of the anterior pelvic ring. An alternative to the supra-acetabular external fixator.

Gerich T, Bogdan A, Backes F, Gillman T, Seil R, Pape D.

Service de Traumatologie du Centre Hospitalier de Luxembourg
4, rue Barblé, L-1410 Luxembourg

Correspondence:

Prof. Dr. T. G. Gerich
Service de Traumatologie du Centre Hospitalier de Luxembourg
4, rue Barblé
L-1410 Luxembourg
Gerich.torsten@chl.lu

Abstract:

The majority of fractures of the anterior pelvic ring is treated non-operatively. However, a number of patients do not get pain free and cannot be mobilized. Since the supra-acetabular external fixator is associated with significant complications we developed an alternative technique based on recent anatomical studies. This article is a clinical feasibility study to evaluate a novel stabilization technique for fractures of the anterior pelvic ring in the elderly patient. This technique obtains rapid pain reduction and early ambulation in this group of patients.

Keywords :

pelvic fracture, internal fixation, stable /instable fracture, external fixation versus internal fixation, bridging fixation, osteoporotic fracture, subcutaneous plate, surgical procedure, insufficiency fractures, management of pelvic fractures, epidemiology, cement augmentation.

Introduction:

In line with demographic development an increase in fractures of the anterior and posterior pelvic ring associated with osteoporosis is being observed. The cause of this are insufficiency fractures, which according to Lourie's definition have occurred under normal load and without demonstrable trauma [11]; in addition to osteoporosis, further responsible causes can be named like corticosteroids, tumors and rheumatoid arthritis. The overall incidence of pelvic ring fractures is 3 %. In patients aged over 85 years the incidence is 450/100,000 patient years.

The risk has increased by a factor of 12 in comparison with younger patients. With more than 50% those fractures were more frequent in women [4].

The most common osteoporotic pelvic ring fracture is the combination of a fracture of the anterior pelvic ring and an impression of the anterior lamina of the sacrum.

Functional treatment involves suitable pain relief, prophylaxis against thromboembolic complications and physiotherapy with rapid mobilisation of the patient.

Despite this, the results of the conservative treatment of type A fractures, in particular of the pubic bone, are associated with a hospital stay of up to 14 days and a high mortality rate [10]. In type B fractures the hospital stay was 45 days with a mortality rate of 10.4 % [1]. In a study by Hill, the mortality rate after one year was approximately 80 %, and 45.6 % after 5 years [9]. On the basis of these figures, surgical treatment to advance early mobilization is preferred. As surgical stabilization method following techniques are available as established procedures: the supra-acetabular external fixator [3] [25], if necessary in combination with transiliosacral lag screw fixation. The stability of the pelvic frame construction significantly reduces pain, facilitates early mobilization and therefore lowers the mortality rate [4]. The external fixator stays in situ for at least 3-4 weeks. However, complications of this procedure have frequently been seen to be soft tissue infections along the Schanz screws and loosening [20]. Furthermore, the fixator frequently leads to problems with mobilization, clothing and hygiene. Especially obese patients can only sit to a limited upright position. Overall, the current literature shows a complication rate of up to 62 % [13] [22].

An alternative procedure is retrograde transpubic screw osteosynthesis [6] [19] [21]. This technique has predominantly been used in surgical treatment of acetabular fractures. In osteoporotic fractures with a widened medullary space the screw can only serve as an intramedullary splint and hardly provide a stabilizing effect.

Due to associated complications of an external fixator, alternative surgical procedures have been developed, e.g. a subcutaneously implanted fixator.

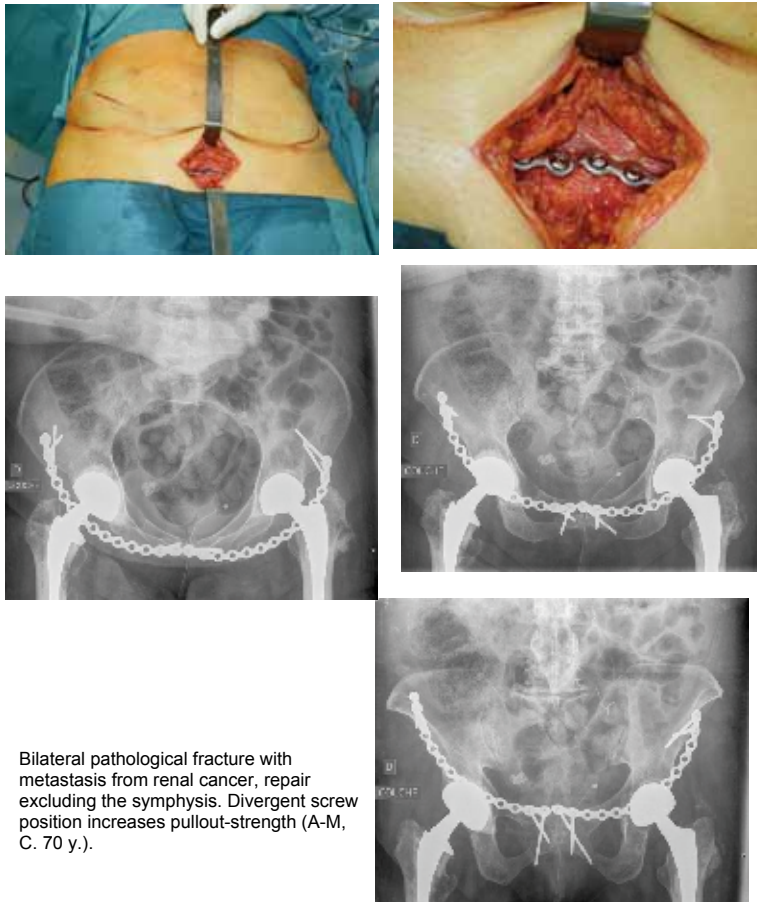
Below we describe a modification to this subcutaneous fixation device. The technique we introduce avoids the problem of a superficial placement. It offers increased stability and can be carried out with less complications. Retrospectively the surgical technique is described without a control group. It was the aim of this prospective observational study to analyze the feasibility of a modified surgical stabilisation. Matching inclusion criteria were those patients that had otherwise been treated with an external fixator.

Surgical technique:

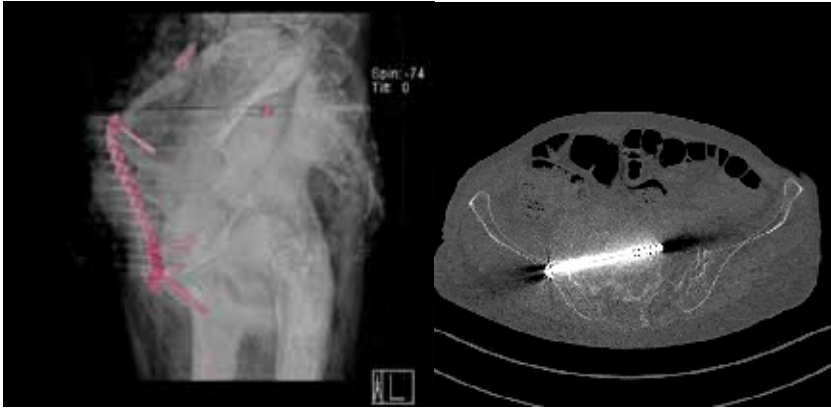
Operative treatment is performed under general or spinal anaesthesia, the patient is placed on a radiolucent table in supine position. Complete translucency is mandatory, including the 45° oblique projections. The entire abdomen as well as the pelvic region should be included in the draping.

The first incision is made over the palpable anterior superior iliac spine (ASIS) with a length of about 5 cm. A further incision is placed above the symphysis as a horizontal Pfannenstiel type incision. Both approaches are digitally connected by blunt epifascial tunneling (fig. 1).

figure 1



Depending on the size of the patient, a curved pelvic 3.5 reconstruction plate with 12 to 14 holes is inserted. The plate is directed to lie on the fascia of the external oblique muscle (fig. 2). Depending on the local anatomy, the implant must be rotated inwards at the iliac spine over 2 to 3 holes and slightly bent. The medial end of the reconstruction plate is positioned directly lateral to the symphysis.



Subcutaneous, epifascial plate position for the stabilisation of the anterior pelvic ring. Additional percutaneous transiliosacral lag screw fixation (R-E, M. 85 y.)

The first screw insertion can be performed lateral under guidance of the index finger along the internal aspect of the ASIS and iliac crest. It is aligned to the caudal section of the sacroiliac joint. Generally 2 to 3 screws can be fixed in this position. Medial anchoring is achieved by 2 screws, in which a cross-divergent screw position is preferred in order to increase pull-out strength (fig. 1). Especially on the pubic rami cement augmentation can be utilized to increase stability (fig 3).

figure 3



Insufficiency fracture of the anterior pelvic ring. Augmentation of the symphysis anchorage by cementing the screws (H-B, O. 93 years).

Patients:

Between 2013 and 2014 9 patients underwent surgery as described. The procedure took 30 to 40 minutes. Surgical complications such as neurovascular injuries,

superficial or deep wound infections were not observed (table 1). However, patients usually had further relevant injuries or diseases determining the duration of hospitalization and complications.

Table 1

Patient	Age	Sex	surgery (days after accident)	days in hospital after surgery	Mobilisation on discharge	Patient history	Merle D'Aubigné & Postel
H-B, O.	93	F	15	14	Full weight-bearing and walking frame	Hip replacement Dynamic Hip Screw	>12
R-E, M.	86	F	16	11	15 kg partial weight-bearing	Hypercholesterolemia Osteoporosis Hypothyroidism Bronchitis	>12
H-S, M.	85	F	6	55	Death from intracerebral bleeding	Arterial hypertension COPD Hysterectomy Deep Thrombosis Atrial fibrillation	not evaluated
S-R, C	73	F	90	4 d	15 kg partial weight-bearing	cervical spine Decompression left	>12
M, J.	72	M	9	8 d	Full weight-bearing and walking frame	Osteoporosis Cortisone therapy for colitis ulcerosa Arterial hypertension	>12
D-D, J.	64	F	Not applicable	> 30	Full weight-bearing	breast cancer with bone metastasis	>12
A, M.C.	61	F	Not applicable	10	Death from underlying disease	metastasis from renal cancer	>12
C, E.A.	48	M	20 days	30	complete discharge	Arteriosclerosis	>12
B, S.M.	34	F	6 days	11	15 kg partial weight-bearing on crutches	None	>12

The score of Merle d'Aubigné and Postel evaluates the functional state after surgery and includes: pain, mobility and ability to walk. Any score >12 indicates a significant improvement [15].

Discussion:

Stabilization of fractures of the anterior pelvic ring with an external fixator is an established, safe and widely used procedure [4] [5] [7]. However, external fixation is associated with a significantly increased rate of infections along the Schanz screws, reaching up to 60 % [22] [12] [14] [24] [2, 18] [13]. Additionally, this technique adversely affects hip flexion and impairs lateral positioning.

To avoid related complications of external application alternative subcutaneous procedures have been developed based on previous anatomical studies.

In a laboratory investigation of Moazzam subcutaneous stabilization was carried out on 5 cadaveric specimens using a fixed-angle 3.5 reconstruction plate. The

distance between the implant and anatomical structures of interest was measured as follows: Lateral femoral cutaneous nerve (1.5 cm), ilioinguinal nerve (2.1 cm), iliohypogastric nerve (1.5 cm) and spermatic cord (0.4 cm). Mean proximity to the neurovascular bundle was 2.2 cm. The authors conclude that no anatomical relevant structure is actually put at risk [17].

Likewise in a subsequent clinical study Gardner applied a polyaxial internal fixator approaching through the supra-acetabular region [8]. The connecting rod was tunneled and attached subcutaneously-epifascially. The published data of this Level IV study relate to a collective of patients with an average age of 39 years. In another study of the same working group CT scans of 13 patients were evaluated for the proximity of the implant to relevant anatomical structures. The mean distance between pedicle screw and the vascular bundle was 4.1 cm and to the connecting rod 2.2 cm. The distance between the connecting rod and the bladder was 2.6 cm in average. the distance from the entry point of the screw to the hip joint was 2.4 cm [16].

In a retrospective Level IV study using the internal fixator on 91 patients with a follow-up period of 15 months all patients could stand, sit and lie on their side. Fracture consolidation without loss of correction was observed in 89 patients. As named complications early revision surgery had to be performed in 6 patients due to technical errors and in 3 due to infections. In 27 patients in total, there was irritation of the lateral femoral cutaneous nerve in the early phase, which receded in all but one case. Heterotopic ossifications but asymptomatic occurred in 27 cases [23].

This article is a clinical feasibility study to evaluate a novel stabilization technique for fractures of the anterior pelvic ring in the elderly patient. Our technique provides a rapid reduction in pain and faster mobilisation for this group of patients.

In comparison to the mentioned studies 2 potential advantages of our modification seem to be particularly relevant.

The iliopubic subcutaneous plate osteosynthesis does not cross and therefore immobilize the symphysis. Permitted physiologic micromotion avoids the drawback of rapid implant loosening.

Additionally by the insertion of minimum 2 divergent screws pullout strength is increased compared to single screw fixation.

We clearly recognize the limitations of this clinical study in terms of the number of patients included and definition of parameters for inclusion and exclusion. This remains to be answered in larger clinical trials.

In summary, the percutaneous plate osteosynthesis between the anterior superior iliac spine and the symphysis in type A and type B fractures of the pelvic ring in the elderly patient with or without screw osteosynthesis of the sacrum is a simple, rapid and stable osteosynthesis technique.

References:

1. Alnaib M, Waters S, Shanshal Y et al. (2012) Combined pubic rami and sacral osteoporotic fractures: a prospective study. *Journal of orthopaedics and traumatology : official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology* 13:97-103
2. Arazi M, Kutlu A, Mutlu M et al. (2000) The pelvic external fixation: the mid-term results of 41 patients treated with a newly designed fixator. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 120:584-586
3. Barei DP, Bellabarba C, Mills WJ et al. (2001) Percutaneous management of unstable pelvic ring disruptions. *Injury* 32 Suppl 1:SA33-44
4. Bohme J, Hoch A, Josten C (2012) Osteoporotic fractures of the pelvis. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 83:875-881
5. Fuchs T, Rottbeck U, Hofbauer V et al. (2011) Pelvic ring fractures in the elderly. Underestimated osteoporotic fracture. *Der Unfallchirurg* 114:663-670
6. Gansslen A, Krettek C (2006) Retrograde transpubic screw fixation of transpubic instabilities. *Operative Orthopädie und Traumatologie* 18:330-340
7. Gansslen A, Pohlemann T, Krettek C (2005) A simple supraacetabular external fixation for pelvic ring fractures. *Operative Orthopädie und Traumatologie* 17:296-312
8. Gardner MJ, Mehta S, Mirza A et al. (2012) Anterior pelvic reduction and fixation using a subcutaneous internal fixator. *Journal of orthopaedic trauma* 26:314-321
9. Hill RM, Robinson CM, Keating JF (2001) Fractures of the pubic rami. Epidemiology and five-year survival. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 83:1141-1144
10. Koval KJ, Aharonoff GB, Schwartz MC et al. (1997) Pubic rami fracture: a benign pelvic injury? *Journal of orthopaedic trauma* 11:7-9
11. Lourie H (1982) Spontaneous osteoporotic fracture of the sacrum. An unrecognized syndrome of the elderly. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 248:715-717
12. Majeed SA (1990) External fixation of the injured pelvis. The functional outcome. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 72:612-614
13. Mason WT, Khan SN, James CL et al. (2005) Complications of temporary and definitive external fixation of pelvic ring injuries. *Injury* 36:599-604

14. Mears DC, Fu FH (1980) Modern concepts of external skeletal fixation of the pelvis. *Clinical orthopaedics and related research*:65-72
15. Merle D'Aubigne R (1990) Numerical classification of the function of the hip. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 76:371-374
16. Merriman DJ, Ricci WM, Mcandrew CM et al. (2012) Is application of an internal anterior pelvic fixator anatomically feasible? *Clinical orthopaedics and related research* 470:2111-2115
17. Moazzam C, Heddings AA, Moodie P et al. (2012) Anterior pelvic subcutaneous internal fixator application: an anatomic study. *Journal of orthopaedic trauma* 26:263-268
18. Palmer S, Fairbank AC, Bircher M (1997) Surgical complications and implications of external fixation of pelvic fractures. *Injury* 28:649-653
19. Rommens PM (2007) Is there a role for percutaneous pelvic and acetabular reconstruction? *Injury* 38:463-477
20. Rommens PM, Wagner D, Hofmann A (2012) Surgical management of osteoporotic pelvic fractures: a new challenge. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society* 38:499-509
21. Routt ML, Jr., Nork SE, Mills WJ (2000) Percutaneous fixation of pelvic ring disruptions. *Clinical orthopaedics and related research*:15-29
22. Tucker MC, Nork SE, Simonian PT et al. (2000) Simple anterior pelvic external fixation. *The Journal of trauma* 49:989-994
23. Vaidya R, Kubiak EN, Bergin PF et al. (2012) Complications of anterior subcutaneous internal fixation for unstable pelvis fractures: a multicenter study. *Clinical orthopaedics and related research* 470:2124-2131
24. Wild JJ, Jr., Hanson GW, Tullos HS (1982) Unstable fractures of the pelvis treated by external fixation. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 64:1010-1020
25. Yang AP, Iannaccone WM (1997) External fixation for pelvic ring disruptions. *The Orthopedic clinics of North America* 28:331-344

KYSTE RADIOINDUIT DU CERVEAU : CASE REPORT

Dooms G¹, Molitor P¹, Boulanger T¹, Hana A², Standhardt H², Hertel F²,
Lovblad KO³

1. Service de neuroradiologie diagnostique et interventionnelle,
Centre Hospitalier de Luxembourg, L - 1210 Luxembourg
2. Service de neurochirurgie,
Centre Hospitalier de Luxembourg, L - 1210 Luxembourg
3. Service de neuroradiologie diagnostique et interventionnelle,
Hôpitaux Universitaires de Genève, CH - 1205 Genève.

Correspondance :

Dr Dooms G

Service de neuroradiologie diagnostique et interventionnelle
Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé L – 1210 Luxembourg.

Abstract :

We present a case of intraparenchymal radioinduced cyst of the brain observed in our department. It is a rare and relatively benign pathology which is usually treated conservatively or by surgery. We emphasize long term imaging follow up in patients treated by radiosurgery, which can lead to the demonstration of multiple adverse events such as tumefactive cyst formation.

Key words :

Cyst-Brain-Radiosurgery-Arteriovenous malformation – Magnetic resonance imaging.

Résumé :

Nous décrivons un cas de kyste intraparenchymateux cérébral induit par radiochirurgie, observé dans notre département.

Il s'agit d'une pathologie rare et relativement bénigne dont le traitement est habituellement de type conservateur ou chirurgical.

Nous insistons sur l'importance d'un suivi à long terme des patients traités par radiochirurgie et ce par imagerie médicale qui peut conduire à la démonstration d'effets secondaires multiples tels que formation d'un kyste expansif.

Mots clés :

Kyste-cerveau-radiochirurgie-malformation artério-veineuse – imagerie par résonance magnétique.

Introduction :

Le traitement classique des malformations artério-veineuses affectant le cerveau consiste en l'association d'embolisation par voie endovasculaire, suivi en cas de besoin d'un traitement complémentaire par radiothérapie sous conditions stéréotaxiques (radiochirurgie) et/ou chirurgie d'exérèse du résidu angiomateux.

La radiochirurgie est devenue une alternative à la chirurgie classique en ce qui concerne le traitement de certains patients présentant des lésions intracrâniennes bénignes ou malignes. En particulier, la radiochirurgie constitue un traitement efficace des malformations artério-veineuses intracrâniennes (AVMs) (1).

Les complications liées à l'utilisation de la radiochirurgie sont nombreuses et comprennent entre autres la nécrose post-radique, l'hémorragie intraparenchymateuse, l'ischémie de la substance blanche, la sténose vasculaire ainsi que le développement de kystes pouvant prendre un aspect expansif (2).

Etant donné le nombre croissant de patients bénéficiant d'un traitement par radiochirurgie, les radiologues et neurochirurgiens doivent connaître les complications liées à l'utilisation de la radiochirurgie ainsi que l'aspect iconographique de ces différentes complications au moyen des différentes modalités d'imagerie médicale (CT et particulièrement IRM).

Nous décrivons un cas de kyste intraparenchymateux cérébral induit par la radiochirurgie effectuée chez un patient porteur d'une malformation artério-veineuse cérébrale. Il s'agit d'une complication tardive de la radiochirurgie chez un patient symptomatique ne nécessitant pour le moment aucun geste chirurgical (régression spontanée du kyste).

Cas clinique :

Un patient, âgé de 43 ans, consulte pour comitialité partielle complexe pour laquelle la mise au point d'imagerie médicale comprenant entre autres une IRM cérébrale ainsi qu'une artériographie conventionnelle digitalisée cérébrale démontre une malformation artério-veineuse de siège cortico-sous-cortical, pariétal inférieur droit en regard de P2 avec nidus d'un grand axe de l'ordre de 3,5 cm et hémodynamique rapide de type fistulaire.

L'IRM cérébrale montre que cette malformation vasculaire n'a fait l'objet d'aucune complication entre autre hémorragique mais exerce un effet de masse sur les sillons corticaux de l'hémisphère cérébral droit.

Compte tenu de l'âge relativement jeune du patient, un traitement préventif d'une complication hémorragique éventuelle est proposé au patient sous la forme d'une embolisation par voie endovasculaire en plusieurs séances, préparatrice à un complément thérapeutique par chirurgie ou radiothérapie en condition stéréotaxique (radiochirurgie).

Le patient bénéficie dans un premier temps de deux séances d'embolisation par voie endovasculaire au moyen d'un mélange de glu et lipiodol à une dilution variable de 0.5 – 1 à 2 cc. Ces deux séances d'embolisation sont réalisées respectivement quatre et six mois après le diagnostic de malformation artério-veineuse.

Ce traitement endovasculaire réalisé en deux sessions conduit à une déafférentation significative de l'angiome avec persistance d'une afférence supérieure vascularisant le petit résidu angiomateux.

Le patient est revu en consultation neuf mois après l'évènement initial ; étant donné la persistance d'un petit résidu angiomateux démontré par artériographie, il est nécessaire de recourir à un complément thérapeutique sous la forme d'une troisième séance d'embolisation voire mieux sous la forme d'une irradiation en condition stéréotaxique (radiochirurgie).

Cette dernière option est privilégiée et réalisée dans une autre institution quinze mois après le diagnostic initial.

Le patient bénéficie d'un suivi régulier par imagerie médicale durant les deux années suivant la radiochirurgie.

L'IRM cérébrale réalisée un an après la radiochirurgie démontre la persistance d'un petit résidu angiomateux de taille semblable à celle obtenue par la dernière artériographie mais surtout l'apparition d'une hyperintensité sur les séquences pondérées en T2 localisée au niveau du versant interne du nidus et sans effet de masse significatif.

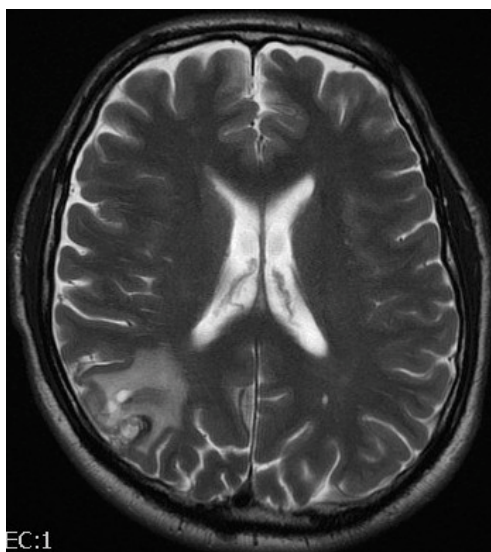
L'artériographie réalisée un an après le complément sous forme de radiothérapie stéréotaxique montre une éradication à plus de 90 % de la malformation artério-veineuse pariétale droite, tandis que la dernière artériographie réalisée deux ans après la radiochirurgie confirme une exclusion complète de la malformation artério-veineuse.

Après la normalisation de l'artériographie (exclusion complète de l'angiome artério-veineux), le patient a bénéficié d'un suivi par IRM cérébrale durant les six ans qui ont suivi la radiochirurgie.

L'IRM cérébrale réalisée trois ans après la radiochirurgie confirme la persistance de l'exclusion complète du nidus mais par contre l'apparition d'une vaste plage hyperintense sur les séquences pondérées en T2 localisée dans la région du carrefour ventriculaire et à hauteur du lobe pariétal droit exerçant un effet de masse modéré sur la corne occipitale droite. De plus, les images pondérées en T1

démontrent un signal très hétérogène dans le site de l'ancien nidus pariétal droit avec mise en évidence de quelques foyers hyperintenses T1 (présumés hémorragiques) ainsi qu'une prise de contraste hétérogène mais significative au sein de cette lésion : ces remaniements correspondent le plus probablement à un foyer de radionécrose en phase évolutive avec œdème périlésionnel, le tout compliqué de discrets phénomènes hémorragiques en son sein.

L'iconographie IRM ne se modifie guère sur une période de trois ans (la dernière IRM ayant été réalisée six ans après la radiochirurgie) : toutefois, l'on note la présence de microkystes au sein des remaniements hétérogènes affectant le carrefour ventriculaire et région pariétale droite (figure 1).



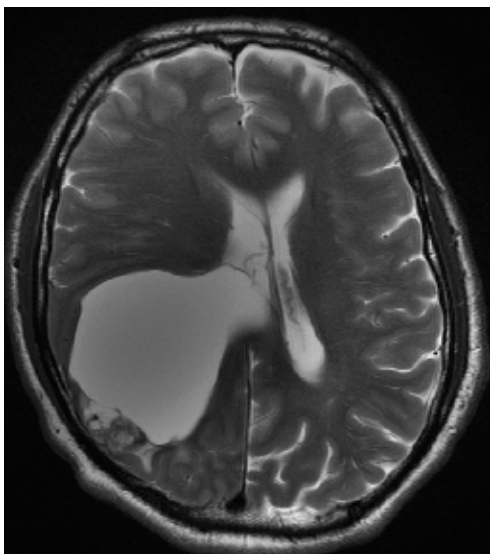
*Figure 1.
Imagerie par résonance
magnétique
Coupe transversale pondérée
en T2 réalisée 6 ans après la
radiochirurgie.
Démonstration de
microkystes liquidiens au
sein de remaniements corres-
pondant à des lésions de
radionécrose affectant le
carrefour ventriculaire droit.*

Le patient n'a plus consulté par la suite pendant une période de sept ans ; aucune iconographie de contrôle n'a été réalisée durant cette période, le patient ayant par ailleurs arrêté son traitement antiépileptique de sa propre initiative depuis cinq ans.

Un peu plus de treize ans après la radiochirurgie, le patient présente des troubles visuels de courte durée (environ dix minutes) sous forme d'une vision tunnelisée et déficit selon l'entourage du champ visuel gauche qui a occasionné un accident de la voie publique heureusement banal.

Le patient est amené à la polyclinique d'urgence et l'examen clinique est sans particularité au moment de l'admission.

La mise au point complémentaire d'imagerie médicale comportant un CT et une IRM du cerveau démontre plusieurs anomalies (figure 2), à savoir :



*Figure 2.
Imagerie par résonance
magnétique*

*Coupe transversale pondérée
en T2 réalisée 7 ans plus tard
(13 ans après la radiochi-
rurgie).*

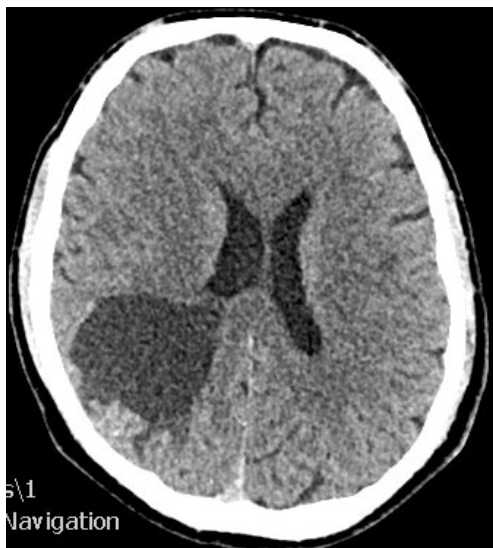
*Apparition d'une volumineuse
formation kystique expansive
au contact des lésions de
radionécrose, exerçant un effet
de masse sur la portion
postérieure du ventricule
latéral droit.*

- Confirmation de l'exclusion d'allure complète de la malformation artério-veineuse et persistance de remaniements hétérogènes se caractérisant par une hypercaptation quelque peu hétérogène du produit de contraste (traduisant la persistance d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique) ainsi que par un hypersignal sur les séquences pondérées en T2 de la substance blanche dans la région temporo-occipitale droite présentant également une petite plage de nécrose kystique.
- Au contact immédiat de ces remaniements séquellaires vraisemblablement induits par la radiochirurgie, développement au pôle antéro-supérieur et interne de ces remaniements d'une volumineuse formation kystique expansive intraparenchymateuse lobaire pariétale droite uniloculaire déterminant un effet de masse hémisphérique droit. Cette lésion a un grand axe maximum légèrement supérieur à sept centimètres et présente un contenu de signal différent de celui du liquide céphalo-rachidien (traduisant un contenu riche en protéines), sans évidence de prise de contraste pariétale en-dehors de celle observée au sein des remaniements post-radiques. Le contenu de ce kyste est homogène, non cloisonné avec parois fines et régulières ; aucune séquelle hémorragique intrakystique n'est démontrée sur les images pondérées en écho de gradient.

Le diagnostic final de cette courte hospitalisation est une crise épileptique focale secondaire à une volumineuse formation kystique expansive intraparenchymateuse lobaire pariétale droite radio-induite avec effet de masse sur les structures avoisinantes, ayant conduit à l'administration d'un nouveau traitement anti-épileptique.

Etant donné que le kyste radio-induit est symptomatique, le patient consulte en neurochirurgie en vue de traitement chirurgical adéquat du kyste radio-induit (cinq mois après survenue du nouvel épisode épileptique).

De façon surprenante, le CT scan préopératoire montre une régression nette de la taille du kyste (figure 3).



*Figure 3.
Tomographie computerisée
(CT)*

*Examen CT pré-opératoire
réalisé 5 mois après IRM de
la figure 2.
Régression spontanée de la
taille de la formation kystique
radioinduite.*

L'évolution spontanée favorable du kyste radio-induit a amené à la suspension de l'acte chirurgical prévu à savoir mise en place d'une dérivation kysto-péritonéale.

Le patient bénéficiera dans les prochains mois d'un suivi par IRM cérébrale afin de suivre l'évolutivité ou non de ce kyste et d'établir la conduite thérapeutique adéquate (traitement conservateur et abstention de tout geste chirurgical voire mise en place d'une dérivation kysto-péritonéale).

Discussion :

La formation de kyste expansif et symptomatique compte parmi les complications rares et tardives de la radiochirurgie pour traitement des malformations artério-veineuses du cerveau (2).

La formation différée de kyste dans le site de radiochirurgie est une complication tardive de ce traitement (3 à 17).

Le délai d'apparition de kyste symptomatique après radiochirurgie est variable d'une étude à l'autre (de 3 à 19 ans) (6 et 14). Cette grande variabilité est liée notamment au fait que les patients ne bénéficient pas d'un suivi IRM régulier après que l'exclusion du nidus d'une malformation artério-veineuse a été documentée par IRM et/ou artériographie.

Dans notre cas, de minimes formations kystiques étaient visibles au sein des remaniements radio-induits sur l'IRM réalisée trois ans après la radiochirurgie. Cependant, chez le même patient, le kyste expansif n'a été démontré par IRM que un peu plus de treize ans après la radiochirurgie (le patient étant devenu symptomatique mais n'ayant toutefois plus bénéficier de suivi IRM depuis sept ans).

L'incidence de ces kystes radioinduits est mal connue : elle varie de 0.2 à 28 % (3 à 5, 6 et 8) et ce pour différentes raisons.

Comme dans notre cas, et ce pour diverses raisons, le suivi par IRM n'est pas réalisé de façon routinière après radiochirurgie pour traitement de malformation artério-veineuse ; en effet, comme dans notre cas, le suivi par IRM n'est habituellement réalisé du moins à long terme que chez les patients qui présentent une nouvelle symptomatologie neurologique.

De plus, étant donné qu'il s'agit d'une complication relativement tardive, les patients doivent bénéficier d'un suivi de routine par IRM et ce pour de nombreuses années afin de pouvoir déterminer avec exactitude l'incidence de survenue de ces kystes radio-induits.

L'incidence des kystes ne semble pas liée à la dose spécifique utilisée pour la radiochirurgie, mais pourrait être liée au volume de tissu traité par radiochirurgie (1 et 4).

L'étiologie de ces kystes n'est pas bien comprise ; il est évident que la survenue de kystes n'est pas liée à la malformation artério-veineuse, les kystes étant également retrouvés tardivement au voisinage d'autres lésions traitées par radiochirurgie, telles que méningiome ou métastase par exemple (18 et 19).

Par conséquent, le traitement par radiochirurgie est la cause primaire de formation de kystes. Au début, la radiothérapie induit une nécrose de coagulation focale ainsi qu'une rupture de la barrière hémato-encéphalique (expliquant les remaniements observés dans notre cas sur l'IRM réalisée trois ans après la radiochirurgie).

Plus tard, ces phénomènes sont remplacés par une liquéfaction et une nécrose dans le même tissu d'où l'apparition de kystes.

Comme dans notre cas (contenu du kyste riche en protéines), ces kystes contiennent un transsudat de plasma riche en protéines qui semble être le résultat de l'association d'une liquéfaction et rupture de la barrière hémato-encéphalique (20).

Dans notre cas, les remaniements aspécifiques radio-induits ont été démontrés par IRM trois ans après la radiochirurgie (œdème vasogénique, démyélinisation de

la substance blanche, encéphalo-malacie et surtout rupture de la barrière hémato-encéphalique). Le kyste radio-induit a été démontré par IRM treize ans après la radiochirurgie (correspondant à la nécrose et liquéfaction du tissu) et ce suite à la survenue d'un événement clinique (crise épileptique).

L'histoire naturelle des kystes radio-induits est également mal connue mais semble être une augmentation graduelle de taille avec le temps. Cependant, cette hypothèse est contredite par notre cas où l'on note une réduction spontanée et significative de la taille du kyste sur une période de cinq mois.

D'autres cas similaires très rares ont été rapportés dans la littérature (16 et 17). Quelques kystes peuvent démontrer une régression spontanée tandis que d'autres augmentent graduellement de taille et deviennent symptomatiques, bien qu'il existe des kystes de grande taille asymptomatiques.

Par conséquent, la prédiction de l'évolution future d'un kyste est extrêmement difficile.

Contrairement à notre cas, les kystes radio-induits présentent souvent des caractéristiques IRM en faveur d'une malignité telles que par exemple parois kystiques épaisses et irrégulières, rehaussement de contraste, œdème.

Cependant, comme dans notre cas, l'apparition d'un kyste au sein ou au voisinage de modification radio-induite peut avoir une apparence semblable à un néoplasme primitif ou radio-induit.

Le diagnostic différentiel le plus difficile se pose entre kyste radio-induit et glioblastome multiforme radio-induit (21). Cependant, les tumeurs radio-induites les plus fréquentes sont les épendymomes et les lymphomes (en dehors des méningiomes et angiomes caverneux) ; de plus, la probabilité de survenue d'un glioblastome dans le site d'irradiation d'une malformation artério-veineuse bénigne est très faible.

Deux éléments sont essentiels pour faire le diagnostic d'un kyste radio-induit : histoire clinique du patient (radiochirurgie pour traitement d'une malformation artério-veineuse dans notre cas) et connaissance des complications tardives liées au traitement par radiochirurgie.

Le traitement des kystes radio-induits est également sujet à débat. Bien que le développement de kystes radio-induits doit être considéré comme une complication du traitement, ce dernier a un pronostic relativement favorable. Par conséquent, un traitement conservateur non chirurgical basé sur un suivi régulier par IRM peut être recommandé comme option chez les patients asymptomatiques (ne connaissant pas l'évolution naturelle de ces kystes) (12).

Dans les cas symptomatiques, l'option chirurgicale est recommandée (cependant non suivie dans notre cas pour l'instant étant donné l'évolution spontanée favorable).

L'aspiration du contenu kystique par voie stéréotaxique n'est pas efficace étant donné la récurrence des kystes dans tous les cas.

Les meilleures options thérapeutiques sont la mise en place d'un shunt kystopéritonéal (réservoir d'omaya par exemple) ou exérèse du kyste en cas d'échec (15 et 16).

Conclusion :

Le kyste intraparenchymateux cérébral radioinduit est une pathologie rare et relativement bénigne dont le traitement est de type conservateur ou chirurgical.

Etant donné qu'il s'agit d'une complication relativement tardive, il est nécessaire d'assurer un suivi à long terme des patients traités par radiochirurgie et ce par imagerie par résonance magnétique.

Bibliographie :

1. Karlsson B., Lax I, Soderman M. :
Factors influencing the risk for complications following Gamma Knife radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations.
Radioth Oncol 1997 ; 43 : 275-280.
2. Plowman P :
Stereotactic radiosurgery. VIII. The classification of postradiation reactions.
Br J Neurosurg 1999 ; 13 : 256-264.
3. Yamamoto M, Jimbo M, et al. :
Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations : long term follow up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation.
Neurosurg 1996 ;38 : 906-914.
4. Kihlstrom L, Guo W, Karlsson B, et al :
Magnetic resonance imaging of obliterated arteriovenous malformations up to 23 years after radiosurgery.
J Neurosurg 1997 ; 86 : 589-593.
5. Kihlstrom L, Hindmarsh T, Lax I, et al :
Radiosurgical lesions in the normal human brain 17 years after gamma knife capsulotomy.
Neurosurgery 1997 ; 41:396-402.
6. Hara M, Nakamura M, Shiokawa Y, et al. :
Delayed cyst formation after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations : two case reports.
Minim Invas Neurosurg 1998 ; 41 : 40-45.
7. Radanowicz V, Bachli H, Gratzl O :

Late complication of radiosurgery of AVMs with the gamma knife : a case report.

Acta Neurochir (Wien) 1998 ; 140 : 194-195.

8. Yamamoto M, Ide M, Jimbo M, Hamazaki M and Ban S :
Late cyst convolution after gamma knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations.
Stereotact Funct Neurosurg 1998 ; 70 : 166-178.
9. Kim MS, Lee SI and Sim JH :
A case of very large cyst formation with gamma knife radiosurgery for an arteriovenous malformation (Suppl).
Stereotact Funct Neurosurg 1999 ; 2 : 168-174.
10. Edmister WB, Lane JJ, Gilbertson SR, Brown RD and Pollock BE :
Tumefactive cysts : a delayed complication following radiosurgery for cerebral arterial venous malformations.
Am J Neuroradiol 2005 ; 26 : 1152-1157.
11. Wolak ML, Murphy EC and Powell SZ :
Tumefactive cyst with a vascular blush as a late complication after combined embolization and stereotactic radiosurgery treatments for a cerebral arteriovenous malformation.
Acta Neurochir (Wien) 2007 ; 149 (7) : 705-12.
12. Izawa M, Chernov M, Hayashi M, et al :
Management and prognosis of cysts developed on long term follow up after gamma knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations.
Surg Neurol 2007 ; 68 (4) : 400 – 6.
13. Elwell V, Koo Ng N, Dhanjal M and Peterson D :
Cerebral cyst formation in pregnancy following gamma knife surgery of an underlying arteriovenous malformation.
Br J Neurosurg 2008 ; 22 (6) : 808-9.
14. Al Hinai Q, Tampieri D, Souhami L, Sadikot A, Sinclair D and Leblanc R :
Cyst formation following radiosurgery for AVMs : report of 3 cases.
Can J Neurol Sci 2011 ; 38 (5) : 734-40.
15. Shuto T, Matsunaga S, Suenaga J :
Surgical treatment for late complications following gamma knife surgery for arteriovenous malformations.
Stereotact Funct Neurosurg 2011 ; 89 (2) 96-102.

16. Shuto T, Ohtake M, Matsunaga S :
Proposed mechanism for cyst formation and enlargement following gamma knife surgery for arteriovenous malformations.
J Neurosurg 2012 ; 117 suppl : 135-43.
17. Ding D, Yen CP, Xu Z, Starke RM and Sheehan JP :
Radiosurgery for patients with unruptured intracranial arteriovenous malformations.
J Neurosurg 2013 ; 118 (5) : 958 – 66.
18. Igaki H, Maruyama K, Tago M, et al :
Cyst formation after stereotactic radiosurgery for intracranial meningioma.
Stereotact Funct Neurosurg 2008 ; 86 (4) : 231-6.
19. Ishikawa E, Yamamoto M, Saito A, et al :
Delayed cyst formation after gamma knife radiosurgery for brain metastases.
Neurosurgery 2009 ; 65 (4) : 689-94.
20. Gardner WJ, Collis JS, Lewis LA :
Cystic brain tumors and blood brain barrier.
Arch Neurol 1963 ; 8 : 291-298.
21. Yu JS, Yong WH, Wilson D, and Black KL :
Glioblastoma induction after radiosurgery for meningioma.
Lancet 2000 ; 356 : 1576-77

Inzidenz des kolorektalen Karzinoms und Überleben der Patienten im Großherzogtum Luxemburg

Incidence of colorectal carcinoma and patient survival in the Grand-Duchy of Luxembourg

Hammer GP¹, Pescatore P², Braun M¹, Wagener Y³, Scheiden R¹

¹ Registre Morphologique des Tumeurs, Laboratoire National de Santé E.P., Luxembourg

² Gastroentérologie, Zitha Klinik, Luxembourg

³ Direction de la Santé, Luxembourg.

Korrespondierender Autor

Dr P.H. Gaël P Hammer, Registre Morphologique des Tumeurs, Laboratoire National de Santé E.P., 1, rue Louis Rech, L-3555 Dudelange;
gael.hammer@lns.etat.lu.

Abstract

As in many other Western countries, colorectal cancer is one of the most common malignant tumours in Luxembourg. It is thus an important target for prevention measures. In light of the discussions on the introduction of organized screening programmes in Luxembourg a description of the current cancer incidence and relative survival rates, as well as a comparison with neighbouring countries are important. The tumour incidence is comparable to that in other countries with similar socio-economic development. The standardized incidence rate (world population) in 2010 was 26.4 and 44.4 per 100,000 for women and men, respectively. In some, but not all, Western European countries, a decreasing trend of the standardized incidence is emerging. No such trend is currently observed in Luxembourg. The mortality and relative survival rates are comparable to those in other European countries. The proportion of colorectal carcinomas of stages T1 + T2, 18.7% in the years 2000 to 2011, is markedly lower in Luxembourg than for example in Rhineland -Palatinate (29.4 %), while the proportion of carcinomas of stage T4 is higher (17.4 % versus 13.9 %). This suggests that further successes in prevention are possible and illustrates the benefits of an organized screening colonoscopy program compared with opportunistic screening.

Key words: epidemiology; incidence; survival; colorectal cancer; Luxembourg

Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom ist in Luxemburg, wie in vielen anderen westlichen Ländern, einer der häufigsten bösartigen Tumoren und damit ein wichtiges Ziel von Präventionsmaßnahmen. Vor dem Hintergrund der Diskussion um die Einführung organisierter Früherkennungsuntersuchungen in Luxemburg sind eine Beschreibung der aktuellen Krebsinzidenz- und relativen Überlebensraten, sowie ein Vergleich mit den Nachbarländern wichtig. Die Tumor-Inzidenz ist mit derjenigen in anderen Ländern mit ähnlicher sozioökonomischer Entwicklung vergleichbar. Die standardisierte Inzidenzrate (Welt-Bevölkerung) lag 2010 bei 26,4 bzw. 44,4 pro 100.000 bei Frauen bzw. Männern. In einigen, aber nicht allen, westeuropäischen Ländern zeigt sich ein abnehmender Trend der standardisierten Inzidenz ab. In Luxemburg zeichnet sich derzeit kein solcher Trend ab. Die Mortalität und die relativen Überlebensraten sind mit denjenigen im europäischen Ausland vergleichbar. Der Anteil von kolorektalen Karzinomen der Stadien T1+T2 ist in Luxemburg mit 18,7 % in den Jahren 2000-2011 deutlich niedriger als z.B. in Rheinland-Pfalz (29,4 %), dagegen ist der Anteil von Karzinomen des Stadiums T4 höher (17,4 % gegenüber 13,9 %). Dies deutet darauf hin, dass Erfolge bei der Prävention möglich sind und verdeutlicht den Nutzen eines organisierten Kolonoskopie-Screening-programms gegenüber opportunistischem Screening.

Schlüsselwörter: Epidemiologie; Inzidenz; Überlebensraten; kolorektales Karzinom; Luxemburg

Einleitung

Wie in vielen anderen westlichen Ländern ist das kolorektale Karzinom (KRK) in Luxemburg bei Männern nach Prostata- und Lungenkrebs der dritthäufigste und bei Frauen nach Brustkrebs der zweithäufigste bösartige Tumor (1). Es ist in vielen Ländern sowohl bei Männern als auch bei Frauen die zweithäufigste krebssbedingte Todesursache (2-10). Neben der Primärprävention ist es daher ein wichtiges Ziel im Gesundheitswesen diesen bösartigen Tumor frühzeitig erkennen und damit behandeln zu können.

Einfache primärpräventive Maßnahmen bieten sich bei KRK an, da viele Risikofaktoren für KRK aus dem Lebensstil folgen und damit über das individuelle Verhalten änderbar sind. Zu den Risikofaktoren zählen ballaststoffarme Kost, ein hoher Anteil tierischer Fette in der Nahrung, Rauchen, Alkoholkonsum, mangelnde körperliche Bewegung, und Übergewicht (11;12) .

Weiterhin bieten sich zur Sekundärprävention Screening-Programme an. In einer aktuellen Übersichtsarbeit beschreiben Garborg et al., dass aktuell für zwei Screening-Verfahren mit randomisierten Studien belegt werden konnte,

dass sie die KRK-Mortalität senken (13). Wiederholte Tests auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT) sind das am weitesten verbreitete und das einzige derzeit von der Europäischen Union empfohlene Populations-Screening-Verfahren auf nationaler Ebene für kolorektale Karzinome (13;14). FOBTs basieren auf der Prämisse, dass KRK bluten und somit dieses Blut im Stuhl nachgewiesen werden kann. FOBTs sind nicht-invasiv, kostengünstig, und können zu Hause einfach durchgeführt werden. Aufgrund ihrer relativ geringen Zuverlässigkeit haben Guajak-basierte FOBTs jedoch vermeidbare falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse mit entsprechenden Nachteilen für die Anwender. FOBTs reduzieren die KRK-Sterblichkeit um 16%; während die einmalige flexible Sigmoidoskopie (FS) sie um 28% senkt. FS-Screening reduziert auch die KRK-Inzidenz (um 18%), FOBT hingegen nicht (13). Kolonoskopie-Screening hat ein größeres Potential, die Inzidenz und Mortalität von KRK zu senken als FOBT, jedoch ist dies bisher unzureichend mit randomisierten Studien belegt. In einer rezenten randomisierten Studie aus Minnesota wird eine Reduktion der KRK-Mortalität nach 10 Jahren beobachtet, hingegen aber keine Reduktion der Gesamtmortalität (15). Neue Screening-Methoden, wie die virtuelle Kolonoskopie oder Bluttests, sind in der Entwicklung. Ihre Effektivität muss jedoch noch in großen klinischen Studien belegt werden, bevor sie in der Allgemeinbevölkerung eingesetzt werden können.

Obwohl der FOBT aktuell der einzige von der EU-Kommission anerkannte Test ist (14;16) empfehlen einige europäische Länder andere Screening-Methoden, wie die Kolonoskopie (17). In Frankreich, Deutschland, dem französischsprachigen Teil Belgiens, und weiteren europäischen Ländern existiert bereits ein organisiertes Screening-Programm (18-21). In Frankreich wird allen Personen zwischen 55 und 74 alle zwei Jahre eine FOBT-Untersuchung angeboten, mit einer anschließenden Kolonoskopie im Falle eines positiven Befundes. In Deutschland wird im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms eine jährliche FOBT-Untersuchung ab dem 45. Lebensjahr und eine digitale rektale Untersuchung, sowie seit 2002 ab dem 55. Lebensjahr Jahren eine Darmspiegelung in 10-jährigen Abständen empfohlen und von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet. In Luxemburg ist dagegen noch kein organisiertes Screening-Programm etabliert worden.

Diese Arbeit beschreibt die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in Luxemburg in den Jahren 1990 bis 2011, die Verteilung des Tumorstadiums bei Erstdiagnose, sowie das beobachtete und relative Überleben von KRK-Patienten. Es erfolgt ein Vergleich mit Regionen direkter Nachbarländer (Deutschland, Frankreich und Belgien).

Material und Methoden

In der vorliegenden Studie wurden Daten des Registre Morphologique des Tumeurs (RMT) des Laboratoire National de Santé (LNS) ausgewertet (22).

Das RMT registriert zumindest seit 1990 die Daten aller inzidenten Fälle von Tumoren auf der Basis der histologischen Proben aus diagnostischen oder therapeutischen Verfahren (Endoskopien sowie chirurgische Eingriffe), die im LNS begutachtet werden.

In die Auswertungen eingeschlossen wurden alle inzidenten Fälle kolorektaler Tumore (Lokalisationen 153.* und 154.* der International Coding of Diseases for Oncology Revision 1, ICD-O-1) aus dem Zeitraum 1990-2011 von Personen mit Wohnsitz im Großherzogtum Luxemburg. Das RMT prüft periodisch für alle erfassten Personen, ob diese noch am Leben oder wann sie verstorben sind. Der Vitalstatus aller in der vorliegenden Studie mitgeführten Patienten zum 31.12.2011 ist bekannt.

Es wurde die von der International Agency for Research on Cancer (IARC) empfohlene Zählweise für Tumore verwendet, um eine Vergleichbarkeit mit den Kennziffern (Inzidenzraten und Überlebenswahrscheinlichkeiten) ausländischer epidemiologischer Krebsregister zu ermöglichen. Hierbei wird pro Person, pro Lokalisation und histologischer Gruppe nur ein invasiver Tumor gezählt (23). Da die Anzahl neu diagnostizierter in situ Tumore (i.e. Adenome mit schweren Atypien bzw. hochgradig intraepitheliale Neoplasien) ein wichtiger Indikator für eine frühe Erkennung und damit einer erfolgreichen Krebsprävention ist, wurde in den Auswertungen der Stadienverteilung bei Erstdiagnose auch hierfür der erste diagnostizierte Tumor gezählt.

Neben der Beschreibung der Stadienverteilung (T-Stadium nach UICC) nach Geschlecht, Alters- und Kalenderjahr wurden standardisierte Inzidenzraten berechnet, sowie die entsprechenden rohe und relative 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten.

Ergebnisse

Im Zeitraum 1990-2011 erkrankten 2436 Frauen und 2764 Männer erstmals in Luxemburg an einem invasiven kolorektalen Karzinom, darunter 67,3 % (1710 Frauen und 1787 Männer) an einem Kolonkarzinom (inkl. rekto-sigmoidaler Zone) und 32,8 % (726 Frauen und 977 Männer) an einem Rektumkarzinom (Tabelle 1).

Tabelle 1: Anzahl inzidenter kolorektaler Karzinome (n = 5200) und Verteilung nach Morphologie, Tumorstadium, Tumorlokalisation und Geschlecht in Luxemburg (1990-2011)

	Alle Lokalisationen						Kolon und rektosigmoidaler Übergang						Rektum, Analkanal und Anus					
	Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Summe	2436	100,0	2764	100,0	1710	100,0	1787	100,0	726	100,0	977	100,0	726	100,0	977	100,0		
Morphologie*																		
Plattenepithel- und Übergangsepithelkarzinome	41	1,7	24	0,9	2	0,1	0	0,0	39	5,4	24	2,5						
Adenokarzinome	2353	96,6	2707	97,9	1678	98,1	1769	99,0	675	93,0	938	96,0						
Andere spezifische Karzinome	15	0,6	9	0,3	10	0,6	3	0,2	5	0,7	6	0,6						
Nicht näher bezeichnete Karzinome	14	0,6	13	0,5	10	0,6	7	0,4	4	0,6	6	0,6						
Sarkome und Weichteiltumoren	1	0,0	3	0,1	1	0,1	3	0,2	0	0,0	0	0,0						
Nicht näher bezeichnete Krebserkrankung	12	0,5	8	0,3	9	0,5	5	0,3	3	0,4	3	0,3						
Stadium																		
Stadium T1	168	6,9	218	7,9	102	6,0	144	8,1	66	9,1	74	7,6						
Stadium T2	274	11,2	348	12,6	166	9,7	191	10,7	108	14,9	157	16,1						
Stadium T3	1100	45,2	1290	46,7	835	48,8	890	49,8	265	36,5	400	40,9						
Stadium T4	490	20,1	442	16,0	413	24,2	368	20,6	77	10,6	74	7,6						
Stadium Tx	404	16,6	466	16,9	194	11,3	194	10,9	210	28,9	272	27,8						

* Einteilung nach (29)

Zwischen Frauen und Männern, sowie zwischen Tumoren des Kolon und Rektum werden nur geringe Unterschiede bei der Verteilung von histologischem Subtyp, Tumorstadium, Nodalstatus, Metastasierungsstatus oder Grading beobachtet. Die Mehrzahl (97,3 %, n = 5060) der Personen erkrankten an einem Adenokarzinom, weitere 65 (1,3 %) an einem Plattenepithelkarzinom der ano-rektalen Übergangszone und 74 (1,4 %) an einem selteneren Tumor. Unter den 4313 Tumoren mit bekanntem Grading waren 3,5 % gut, 74,7 % mäßig, 21,7 % schlecht und 0,1 % undifferenziert. Die meisten invasiven Tumoren waren lange klinisch stumm. Bei Diagnosestellung waren nur 19,4 % der Tumoren in einem der frühen Stadien T1 oder T2. Von den 4053 kolorektalen Tumoren mit einem bekannten Nodalstatus waren 52,1 % nodal-negativ.

Die altersstandardisierten Inzidenzraten für kolorektale Karzinome sind in Luxemburg über den Zeitraum 1990 bis 2011 nahezu konstant geblieben, bei einer leicht steigenden absoluten Fallzahl. Sie betrugen im Durchschnitt 24,6 pro 100.000 bei den Frauen und 39,8 pro 100.000 bei den Männern (Tabelle 2, Abbildung 1).

Abbildung 1 : Standardisierte (Welt-Population) Inzidenzrate (durchgezogene Linie) und Mortalitätsrate (gestrichelte Linie) pro Jahr und Geschlecht in Luxemburg (1990-2011)

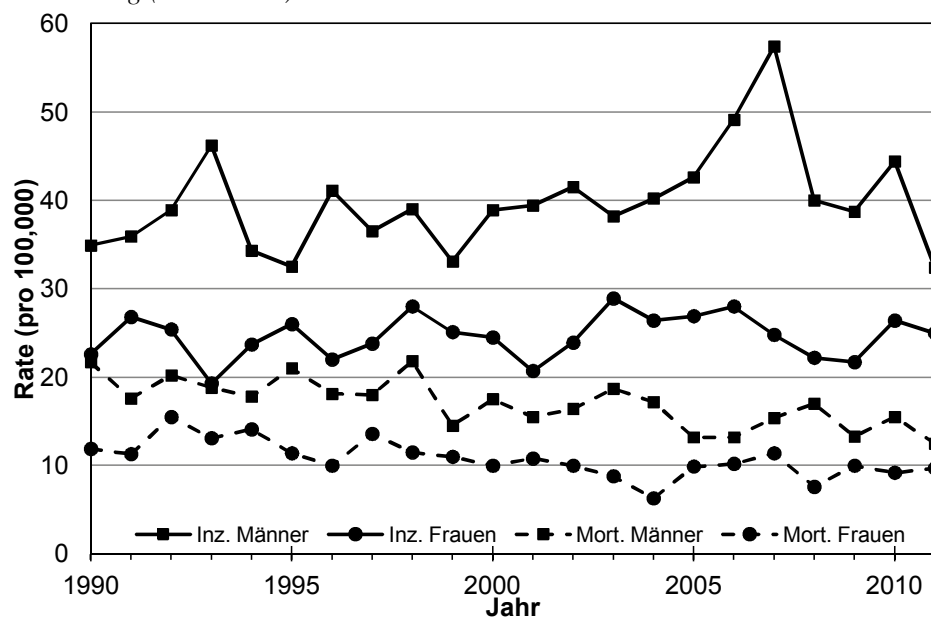


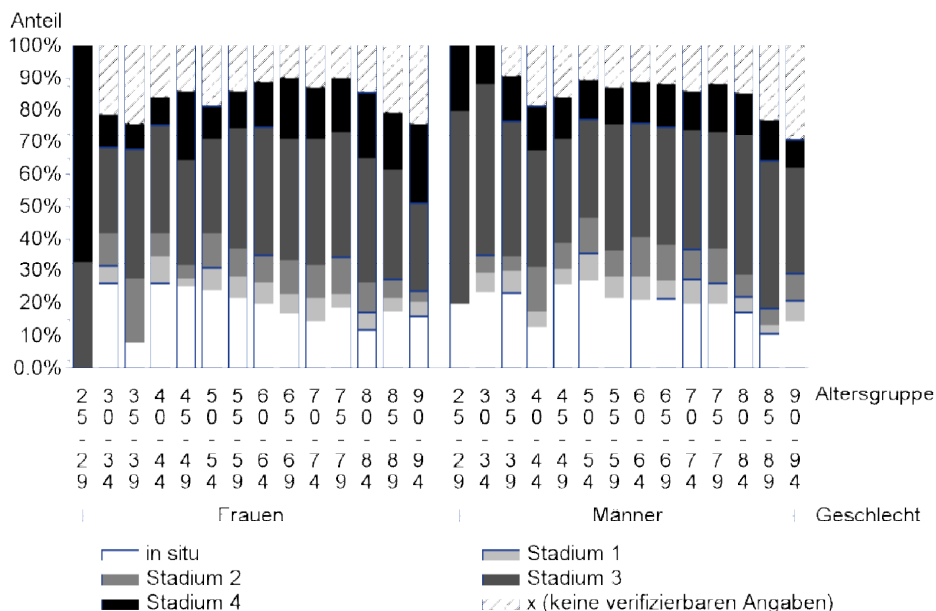
Tabelle 2: Anzahl inzidenter kolorektaler Karzinome (n = 5200) und standardisierte Inzidenzrate (Europa- und Welt-Population) pro Jahr und nach Geschlecht in Luxemburg (1990-2011)

Jahr	Standardisierte Inzidenzrate (pro 100,000)						Standardisierte Mortalitätsrate (pro 100,000)					
	Inzidente Fälle			Europa-Standard- Bevölkerung (1990)			Welt-Standard- Bevölkerung			Europa-Standard- Bevölkerung (1990)		
	Frauen	Männer		Frauen	Männer		Frauen	Männer		Frauen	Männer	
1990	90	92		44,5	49,7		22,6	34,9		25,1	32,4	11,9
1991	110	100		53,9	53,6		26,8	35,9		28,6	26,3	11,3
1992	96	104		47,9	54,7		25,4	38,9		34,3	29,4	15,5
1993	88	120		41,3	68,9		19,3	46,2		31,8	27,6	13,1
1994	97	99		45,9	49,4		23,7	34,3		34,2	29,1	14,1
1995	111	95		52,8	48,0		26,0	32,5		25,8	32,6	11,4
1996	89	119		41,6	61,2		22,0	41,1		23,4	27,5	10,0
1997	113	110		50,6	53,5		23,8	36,5		34,0	27,2	13,6
1998	130	122		58,6	57,4		28,0	39,0		28,9	34,2	11,5
1999	110	103		48,6	48,5		25,1	33,1		28,6	22,6	11,0
2000	113	127		48,5	56,9		24,5	38,9		24,4	27,5	10,0
2001	86	126		37,5	56,3		20,7	39,4		25,6	23,7	10,8
2002	105	139		46,0	60,5		23,9	41,5		24,3	25,3	10,0
2003	131	133		57,0	56,4		28,9	38,2		22,9	29,4	8,8
2004	120	132		51,9	58,1		26,4	40,2		15,1	27,1	6,3
2005	124	150		53,3	60,9		26,9	42,6		25,0	20,8	9,9
2006	130	158		54,5	71,4		28,0	49,1		24,4	19,4	10,2
2007	122	151		51,9	84,8		24,8	57,4		24,3	23,4	11,4
2008	106	147		44,4	56,2		22,2	40,0		18,9	26,1	7,6
2009	105	154		43,0	56,2		21,7	38,7		26,7	19,7	10,0
2010	129	144		50,2	64,6		26,4	44,4		20,4	24,5	9,2
2011	130	138		49,7	47,4		25,0	32,4		23,0	18,6	9,7

Das relative Überleben ist bei fortgeschrittenem Tumorstadium erwartungsgemäß schlechter als bei frühen Stadien. In Fällen mit unbekanntem Stadium liegt die relative Überlebensrate zwischen Stadium T3 und T4.

Bei beiden Geschlechtern gleichermaßen lässt sich ein geringer Rückgang des Anteils der in situ Tumoren bei Diagnosestellung mit steigendem Alter feststellen. Gleichzeitig bleibt der Anteil der invasiven Karzinome im Stadium T1 oder T2 nahezu konstant (Abbildung 2).

Abbildung 2: T-Stadienverteilung inzidenter Fälle von kolorektalen Karzinomen (n = 6464) nach Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung in Luxemburg (1990-2011)



In der Betrachtung über die Zeit wird insgesamt ein Anstieg der Anzahl diagnostizierter in situ Tumoren von unter 10 % im Jahr 1990 auf ca. 30 % im Jahr 2011 beobachtet, einhergehend mit einer Reduktion des Anteils der T3-Tumoren, aber mit etwa konstantem Anteil der Tumoren in den Stadien T1 und T2 (Abbildung 3).

In der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen, bei der Präventionsmaßnahmen besonders effektiv sein sollten, lässt sich im Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Anstieg des Anteils der T1- und T2 Tumoren um 0,68 Prozentpunkte pro Jahr und ein Rückgang des Anteils Tumoren im Stadium T3 um 0,79 Prozentpunkte pro Jahr feststellen (Abbildung 4).

The chart displays the percentage share of different cancer stages for men and women across various years. The Y-axis represents the percentage share (Anteil) from 0.0% to 100%. The X-axis shows the year (Jahr) and gender (Geschlecht). The legend indicates the following categories:

- in situ (light gray)
- Stadium 1 (medium gray)
- Stadium 2 (dark gray)
- Stadium 3 (black)
- Stadium 4 (dark gray/black)
- x (keine verifizierbaren Angaben) (hatched)

The chart is divided into two main sections: Frauen (Women) and Männer (Men). Each section shows data for years 1990 through 2001. The data is presented as stacked bars, where the total height represents the percentage share of cancer cases for that year and gender. The legend indicates that hatched bars represent 'x (keine verifizierbaren Angaben)'.

Jahr	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2
9 9	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0	0	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0	0	0
9 9	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0	1	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0	0	1
0 2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	0	0	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	0
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
9 9	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0	0	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0	0	0
9 9	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0	0	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0	0	1
1 3	5	7	9	1	3	5	7	9	1	1	3	1	3	5	7	9	1	3	5	7	9	1	1

Das „beobachtete“ Überleben der Patientinnen ist besser als dasjenige männlicher Patienten, unabhängig vom Alter bei Diagnosestellung, von der Tumorlokalisation oder der Kalenderperiode (Anhang, Tabelle 3).

Dieses spiegelt das Überleben in der Allgemeinbevölkerung wider. Hinsichtlich des „relativen“ Überlebens unterscheiden sich Frauen und Männer nicht wesentlich (Tabelle 4).

Tabelle 3: Absolute 5-, 10- und 15-jahres-Überlebensraten (in %) von Patienten mit mindestens einem kolorektalen Karzinom (n = 5082), nach Geschlecht, Kalenderperiode, Stadium, Lokalisation, Alter und Diagnosestellung in Luxemburg (1990-2011)

Lokalisation / Überleben	Alters gruppe	Frauen						Männer					
		1990-1999			2000-2011			1990-1999			2000-2011		
		Stadium T			Stadium T			Stadium T			Stadium T		
		1+2	3	4	x	1+2	3	4	x	1+2	3	4	x
Kolom und rektosigmoidale r Übergang 5 Jahre	25-59	92,3	79,2	52,4	46,7	95,1	84,4	49,3	59,4	95,0	66,2	42,9	53,3
	60-69	82,4	60,2	36,8	38,9	87,3	76,3	45,8	38,0	75,0	45,1	32,0	35,7
	70-79	60,6	45,2	25,9	15,8	89,2	58,3	23,5	29,8	63,2	38,1	9,5	23,8
	80-100	50,0	32,2	11,5		67,2	41,3	20,3	20,1	58,8	30,4	8,7	10,0
		92,3	67,9	38,1	40,0	95,1	76,5	44,1	50,3	85,0	52,9	33,3	33,3
10 Jahre	25-59	70,6	43,9	31,6	38,9	71,5	68,9	45,8	38,0	53,1	26,5	20,0	35,7
	60-69	51,5	29,0	19,0	10,5	89,2	44,9	15,3		39,5	23,7	4,8	19,0
	70-79	25,0	16,1	3,8		36,6	25,9	9,2	13,4	17,6	3,6	8,7	
	80-100	64,1	66,0	33,3	40,0					85,0	48,0	33,3	33,3
15 Jahre	25-59	64,7	38,8	28,9	38,9					49,6	18,1	13,3	28,6
	60-69	38,5	15,7	10,3	10,5					9,5	11,6	4,8	0,0
	70-79	5,0	5,3							5,9			
Rektum, Analkanal und Anus	25-59	100,0	47,6		64,7	84,7	81,7	42,5	74,5	100,0	43,5	20,0	50,0
	60-69	75,0	45,0	8,3	50,0	90,5	57,1	61,4	55,6	86,7	39,1	35,7	43,8
	70-79	57,7	35,9	5,3	22,2	81,1	58,4	19,8	10,6	59,1	26,5	20,0	23,8
	80-100	35,3	20,0		5,4	44,4	36,9	25,0	15,6	0,0	13,0	3,7	
		100,0	33,3		64,7	71,7	63,0		56,4	84,2	34,8	20,0	46,7
10 Jahre	25-59	65,0	30,0		28,6	84,6	57,1		32,5	60,0	23,4	14,3	40,6
	60-69									88,2	37,8		37,4
										68,0	42,8		38,4

Tabelle 4: Relative 5-, 10- und 15-jährige Überlebensraten (in %) von Patienten mit mindestens einem kolorektalen Karzinom (n = 5082), nach Geschlecht, Lokalisation, Kalenderperiode, und Alter bei Diagnosestellung in Luxemburg (1990-2011)

Lokalisation / Überleben	Alter	Frauen										Männer									
		1990-1999					2000-2011					1990-1999					2000-2011				
		Stadium T					Stadium T					Stadium T					Stadium T				
		1+2	3	4	x	x	1+2	3	4	x	x	1+2	3	4	x	x	1+2	3	4	x	x
Kolon und rektosigmoidaler Übergang																					
5 Jahre	25-59	94.1	80.9	53.6	47.6	97.2	86.0	50.1	60.4	99.9	69.5	44.3	55.6	90.3	76.8	42.3	43.1				
	60-69	87.6	64.5	39.4	41.6	91.9	80.5	48.3	40.1	86.8	52.4	37.0	41.8	94.2	68.1	47.6	50.7				
	70-79	73.2	55.3	32.3	19.0	104.6	68.8	27.3	35.4	89.7	55.9	13.9	31.4	89.9	62.8	31.3	40.9				
	80-100	94.9	61.5	24.7		139.5	82.5	37.1	48.1	146.0	77.4	19.8	30.2	145.5	74.4	16.5	34.4				
10 Jahre	25-59	96.5	71.3	40.3	41.9	100.4	79.8	45.6	52.4	95.7	59.4	35.8	37.1	79.3	59.6	41.0	44.0				
	60-69	82.4	52.6	37.7	45.7	81.3	78.7	52.3	44.0	75.0	37.4	28.3	51.3	109.0	68.9	50.7	43.6				
	70-79	83.3	50.0	35.0	17.1	135.7	70.0	22.5		91.2	59.3	12.9	35.5	86.9	68.1	21.6	0.0				
	80-100	164.5	87.3	25.8		248.8	206.4	39.0	298.3	189.2	50.1	59.0		287.8	253.6						
15 Jahre	25-59	69.3	72.3	36.9	43.7					104.7	58.9	37.5	40.4								
	60-69	87.5	55.8	40.6	52.8					94.0	33.3	25.7	56.3								
	70-79	106.0	49.1	37.7	31.3					45.3	72.0	45.6	0.0								
	80-100	211.9	161.5							736.6											
Rektum, Analkanal und Anus																					
5 Jahre	25-59	102.4	48.9		65.9	85.8	83.2	43.4	76.0	104.5	45.4	20.9	52.2	103.1	54.8	29.3	48.4				
	60-69	80.4	48.4	8.9	52.8	95.7	60.2	64.8	58.5	99.2	44.8	40.8	50.7	94.4	54.3	44.5	42.3				
	70-79	69.9	45.0	6.2	27.5	93.8	67.7	22.0	12.1	87.7	38.5	30.8	32.7	73.9	59.8	20.5	40.8				
	80-100	68.6	39.7		10.9	78.8	62.3	44.4	30.6	0.1	30.3		9.4	170.8	104.8	107.4					
10 Jahre	25-59	105.9	35.5		67.7	73.9	66.2		59.3	93.5	38.5	22.0	51.9	94.6	41.3		40.5				
	60-69	77.8	36.6		32.6	98.1	65.7		36.7	82.5	32.3	19.8	57.3	86.9	54.6		48.7				
	70-79	45.6	31.7	7.4	6.8	122.9	39.4			59.4	25.9	45.6	29.0	78.7	79.2						
	80-100	131.9	28.9		16.5	61.9	61.1			0.0											
15 Jahre	25-59	102.0	37.1		63.7					101.6	31.4	23.6	47.6								
	60-69	78.4	27.5		27.1					86.3	31.8		43.2								
	70-79	47.1	40.5							142.3	33.7	85.3	51.8								
	80-100	430.7																			

(Aufgrund der teilweisen kleinen Fallzahlen sind relative Raten, insbesondere solche über 100%, mit Vorsicht zu interpretieren.)

Bei Tumoren mit bekanntem Tumorstadium ist im Allgemeinen das „relative“ Überleben von Patienten mit einem Kolonkarzinom geringfügig besser als dasjenige von Patienten mit einem Rektalkarzinom.

Diskussion

Vergleich mit Nachbarländern Saarland, Rheinland-Pfalz, Belgien, Frankreich

Die altersstandardisierten Inzidenzraten für kolorektale Karzinome in Luxemburg sind, ähnlich wie in Frankreich oder in Belgien, über die letzten Jahre nahezu konstant geblieben. In Luxemburg betrugen sie im Durchschnitt 26,4 pro 100.000 bei den Frauen und 44,4 pro 100.000 bei den Männern. Diese Zahlen sind in derselben Größenordnung wie in Belgien, Deutschland und Frankreich (Tabelle 5).

Hierbei ist zu beachten, dass epidemiologische Krebsregister, wie die hier zum Vergleich herangezogenen, sämtliche Meldungen über inzidente Krebsfälle aus ihrem Einzugsgebiet registrieren, einschließlich Todesbescheinigungen und Meldungen über nicht histologisch verifizierte Fälle. Die so errechneten Raten sind prinzipiell höher also ohne Berücksichtigung dieser Fälle. Der Anteil von Darmkrebsfällen, die nur durch Todesbescheinigungen bekannt sind, liegt 2009 in Rheinland-Pfalz bei 12,2 %. Der Anteil nicht histologisch verifizierter Fälle bei 2,0 %. Ohne eine genaue Kenntnis der Hintergründe ist aktuell nicht zu beurteilen, ob diese Daten auf Luxemburg übertragbar sind.

Die Häufigkeit der Diagnose von in situ-Karzinomen wurde nur für Luxemburg beschrieben (Abbildungen 1 und 2). Ihre steigende Zahl deutet auf eine vermehrte Intensität der Koloskopien hin (24). Der Anteil invasiver kolorektaler Karzinome der Stadien T1+T2 ist in Luxemburg mit 18,7 % in den Jahren 2000-2011 deutlich niedriger als z.B. in Rheinland-Pfalz (29,4 %), dagegen ist der Anteil invasiver Karzinome des Stadiums T4 höher (17,4 % gegenüber 13,9 %) (25). Für die anderen Nachbarländer liegen keine detaillierten Angaben zum Tumorstadium vor. Eine Verschiebung der T-Stadienverteilung zugunsten früher Stadien ist das Ziel organisierter Früherkennungsprogramme. Eine solche Verschiebung sollte auch in Luxemburg angestrebt werden. Ein Einfluss des demographischen Wandels ist indes nicht auszuschließen: Die Wohnbevölkerung Luxemburgs erlebte einen starken demographischen Wandel zwischen 1990 und 2011, mit einem Bevölkerungsanstieg um 37% von 384400 auf 524900, hauptsächlich bedingt durch den Zuzug von Ausländern deren Anteil von 30 % auf 43 % (von 115400 auf 220500 Personen) anstieg (26).

Für die todesursachenspezifische Mortalität, die das RMT nicht selbst registriert, wurden anhand der Sterblichkeitsziffern des Gesundheitsministeriums Raten von 9,6 bzw. 14,7 pro 100.000 für Frauen und Männer im Mittelwert für die Periode 2007-2011 errechnet. Diese Werte liegen zwischen den niedrigeren französischen und belgischen sowie höheren deutschen Raten (6;8;25). Hierzu ist anzumerken, dass diese Raten auf der unikausalen Kodierung der Angaben auf Totenscheinen basieren und sie daher mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Tabelle 5 : Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten (Welt-Population) kolorektaler Karzinome (n = 5200) und relative 5-jahres-Überlebensrate in Luxemburg im Vergleich zu benachbarten Regionen bzw. Ländern (2008, 2009, 2010, 2011, 2012)

Region, Jahr, Quelle(n)	Inzidenz (pro 100.000)		Mortalität (pro 100.000)		Relative 5-jahres- Überlebensrate (%)	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Luxembourg 2010 (7)	26,4	44,4	9,2	15,5	67,2	63,8
Belgien 2008 (5;6)	28,8	44,8	8,4	14,1	64,5	66,7
Frankreich 2011 (8;27)	24,7	36,3	8,2	13,8	-	-
Rheinland-Pfalz 2009 (25)	25,2	38,9	9,7	15,8	63,6	61,7
Saarland 2010 (30;31)	24,8	42,7	9,9	17,0	62	62

Relative 5-Jahres-Sterblichkeit liegt in Luxemburg im Zeitraum 2000-2011 bei 67,2 % bei den Frauen und 63,8 % bei den Männern, und ist damit in vergleichbar zu derjenigen in Rheinland-Pfalz 2009 (63,6 % Frauen bzw. 61,7 % Männer), im Saarland 2002-2006 (ca. 62 % bei Frauen und Männern), Belgien 2004-2008 (64,5 % Frauen bzw. 66,7 % Männer) und etwas über derjenigen in Frankreich 56 % (27). Diese Zahlen deuten darauf hin, dass die Qualität der klinischen Versorgung in Luxemburg zumindest auf dem gleichen hohen Niveau wie in den Nachbarländern ist.

Um einen Rückgang der Mortalität zu erreichen ist eine frühe Diagnose und die entsprechende Therapie der Krebsfälle unerlässlich. Daher wurden in allen Nachbarländern organisierte Früherkennungsprogramme für kolorektale Karzinome eingeführt, die sich an Personen ab dem 50ten oder 55ten Lebensjahr richten. Die Effektivität solcher Programme ist durch viele internationale Studien belegt (13).

Stärken und Schwächen

Das RMT dokumentiert seit 1990 systematisch alle Krebsfälle, die im LNS diagnostiziert und in anatomisch-pathologischen Befunden dokumentiert werden. Die Datenbasis des RMT ist damit repräsentativ für das Großherzogtum Luxemburg. Ein Vorteil des RMT gegenüber epidemiologischen Krebsregistern der Nachbarländern ist, dass sämtliche dokumentierten Fälle histologisch verifiziert sind und damit keine Meldungen ungeprüft übernommen werden, wie z.B. von Todesbescheinigungen. Ein weiterer Vorteil des RMT ist, dass es ein aktives Mortalitäts-Follow-up durchführt und damit zuverlässig von Todesfällen erfährt, was nicht in allen Registern geleistet werden kann. Hingegen kann als Nachteil gewertet werden, dass Daten von Patienten, falls sie im Ausland diagnostiziert bzw. therapiert werden, nicht berücksichtigt werden können. Dies gilt im Übrigen auch für ausländische Krebsregister.

Die aktuellen Auswertungen erfolgten nur Tumor- und Patientenbezogen, gänzlich ohne Berücksichtigung von Therapieangaben. Daten hierzu liegen im RMT nicht vor. Der Vergleich der Überlebenszeit mit dem Ausland deutet aber darauf hin, dass die Qualität der therapeutischen Versorgung in Luxemburg auf internationalem Niveau ist.

Die Zählweise von Tumoren, die dieser Auswertung zugrunde liegt, entspricht den Empfehlungen der WHO für epidemiologische Register und ermöglicht den Vergleich mit ausländischen Registern (23). Hierbei wird pro Patient, Lokalisation (Kolon bzw. Rektum oder Anus) und histologischer Gruppe, aber unabhängig vom zeitlichen Ablauf, höchstens ein Tumor gezählt. Damit sind die hier verwendeten Zahlen niedriger als bei einer klinischen Zählweise, bei der die Tumorlokalisation stärker differenziert und mehrfache Tumoren gezählt werden. Da die überwiegende Mehrzahl (96,9 %) der inzidenten Tumore histologisch den Adenokarzinomen zugeordnet werden konnte, wurde auf eine differenzierte

Auswertung der selteneren Tumorvarianten verzichtet. Die geringe Zahl dieser Fälle hätte sehr unsichere Ergebnisse geliefert.

In den vorliegenden Auswertungen wurde nur das T-Stadium nach UICC herangezogen, wohlwissend, dass zusätzliche Angaben zum Nodal- und Fernmetastasierungsstatus in die komplette UICC-Stadieneinteilung einfließen. Letztere Angaben sind nicht immer aus den ausgewerteten Pathologie-Berichten abzuleiten. Das Fehlen einer dieser Angaben verhindert, dass eine vollständige UICC-Stadieneinteilung gebildet werden kann. Das T-Stadium ist dagegen für 84,3 % aller inzidenten Tumoren bekannt und wurde daher als zuverlässigere Angabe hier verwendet.

Die tumorspezifische Mortalität konnte mit den vorliegenden Daten nicht geschätzt werden, da Todesdaten bis dato nur anonym vorliegen. Dies wäre für den Vergleich mit den Ergebnissen internationaler Studien von Interesse gewesen (15). Gleichwohl lassen sich Unterschiede in der T-Stadien-spezifischen Mortalität deutlich belegen.

Schlussfolgerungen und Ausblick

In Luxemburg, wie auch in vielen westlichen Ländern ist das kolorektale Karzinom die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache (24). Die Tumor-Inzidenz ist mit derjenigen in anderen Ländern mit ähnlicher sozioökonomischer Entwicklung vergleichbar (10). In einigen, aber nicht allen, westeuropäischen Ländern zeichnet sich ein abnehmender Trend der standardisierten Inzidenz ab (28). In Luxemburg zeichnet sich im untersuchten Zeitraum kein solcher Trend ab. Erste Schritte zur Verbesserung der Situation sind bereits unternommen worden: Eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe unter Leitung des Gesundheitsministeriums hat ab 2004 wiederholte Sensibilisierungskampagnen durchgeführt und empfohlen, ab 50 eine Koloskopie durchführen zu lassen. Die Caisse Nationale de Santé registriert seit 2005 eine steigende Anzahl Koloskopien. Trotz der registrierten Stadienverschiebung ist die Verteilung des Tumorstadiums von kolorektalen Karzinomen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Luxemburg derzeit ungünstig und bedeutet eine schlechte Prognose, was sich in der hohen Mortalitätsrate widerspiegelt. Umso wichtiger sind die Primärprävention und eine effektive Früherkennung. Der direkte Vergleich des Anteils der Tumore in den Stadien T1 und T2 in Luxemburg mit denen in Rheinland-Pfalz verdeutlicht den Nutzen eines organisierten Kolonoskopie-Screening-programms gegenüber opportunistischem Screening. Eine Verschiebung bei frühen Stadien lässt auch darauf schließen, dass sowohl in situ-Tumoren als auch deren polypöse, leicht bis mittelgradig dysplastische Vorstufen früher erkannt werden. Die steigende Anzahl detektierter in situ Tumoren, d.h. hochgradiger intraepithelialer Neoplasien (HGIEN) weist auf eine steigende Zahl Koloskopien hin und lässt hoffen, dass diese frühe Erkennung von Vorstufen eines meist langsam wachsenden Karzinoms in eine zukünftige Minderung der Inzidenz münden wird (24). Die Einführung eines organisierten Kolonoskopie-Screenings in Luxemburg wäre daher zu begrüßen.

Literatur

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR. Cancer Incidence in Five Continents, Volume IX. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010; ISBN 978-9283221609.
2. Le Cancer au Grand-Duché de Luxembourg 1980-2009. (Hrsg. Scheiden R, Abeywickrama KH) Luxembourg: Laboratoire National de Santé, Registre Morphologique des Tumeurs; 2013; ISBN 978-2-919938-13-1.
3. Scheiden R, Sand J, Weber J, Turk P, Wagener Y, Capesius C. Rectal cancer in Luxembourg : a national population-based data report, 1988-1998. BMC Cancer 2003;3:27.
4. Scheiden R, Pescatore P, Wagener Y, Kieffer N, Capesius C. Colon cancer in Luxembourg: a national population-based data report, 1988-1998. BMC Cancer 2005;5:52.
5. Belgian Cancer Registry. Cancer Incidence in Belgium 2008.; 2011.
6. Belgian Cancer Registry. Cancer Survival in Belgium (until 2008).; 2012.
7. Weber G, Wagener Y, Hansen-Koenig D. La mortalité au Luxembourg. Évolution historique, situation actuelle et perspectives futures du système national de surveillance de la mortalité. Luxembourg: Le Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg, Direction de la Santé; 2010.
8. Institut de veille sanitaire. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique.; 2011.
9. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. Bericht Nr.: 8; ISBN 978-3-89606-214-7.
10. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49(6):1374-403.
11. Johnson CM, Wei C, Ensor JE et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control 2013;24(6):1207-22.
12. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer – a Global Perspective. Washington D.C.: World Cancer Research Fund International; 2007. ISBN 978-0-9722522-2-5.
13. Garborg K, Holme O, Loberg M, Kalager M, Adami HO, Bretthauer M. Current status of screening for colorectal cancer. Ann Oncol 2013;24(8):1963-72.
14. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. (Hrsg. Segnan N, Patnick J, von Karsa L) Luxembourg: Office

- for Official Publications of the European Communities; 2010; ISBN 978-92-79-16435-4.
15. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(12):1106-14.
 16. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2013;45(1):51-9.
 17. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009;15(47):5907-15.
 18. Institut de veille sanitaire. Evaluation épidémiologique du programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France. Première évaluation depuis la généralisation du programme pour 46 départements sur la période 2008-2009.; 2012. ISBN 978-2-11-129791-3.
 19. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung [1540 A] des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinien) vom 21. Juni 2002. *Bundesanzeiger* 2002;186:21077.
 20. Ministère de la Communauté Française. Arrêté du Gouvernement de la Communauté française du 14 mai 2009 fixant le protocole du programme de dépistage du cancer colorectal. *Moniteur Belge* 2009;2009(2766):52538-44.
 21. Spix C, Blettner M. Screening: part 19 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(21):385-90.
 22. Capesius C, Scheiden R, Groff P et al. Nouveaux cas de cancer au Grand-Duché de Luxembourg - Monographies des années 1990-2011.
 23. Cancer Registration: Principles and Methods. (Hrsg. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R et al.) Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014; ISBN 978-9283211952.
 24. Pescatore P, Scheiden R, Abeywickrama KH, Braun M, Capesius C. Evolution of colorectal cancer epidemiology in a setting of opportunistic screening. A 20 year national survey in Luxembourg. *Acta Gastroenterol Belg* 2013;76(1):25-33.
 25. Emrich K, Ressing M, Zeißig S, Seebauer G, Blettner M. Krebs in Rheinland-Pfalz – Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz für das Jahr 2009.; 2012.
 26. Etat de la population. www.statistiques.public.lu Zuletzt aufgerufen: 31/5/2013

27. Registres des cancers du réseau FRANCIM. Survie des personnes atteintes de cancer en France - 1989-2007.; 2013. ISBN 978-2-11-131088-9.
28. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010;46(4):765-81.
29. Das Manual der epidemiologischen Krebsregistrierung. (Hrsg. Hentschel S, Katalinic A) 2008; ISBN 978-3-88603-939-5.
30. Website des Krebsregisters Saarland. www.krebsregister.saarland.de Zuletzt aufgerufen: 2/1/2014.
31. Ministerium für Justiz, Arbeit, Gesundheit und Soziales des Saarlandes. Krebs im Saarland – Atlas der Inzidenz und Mortalität 1997-2006 und Bericht für die Jahre 2004-2006.; 2009. ISBN 978-3-9808880-5-9.

**Remplacement valvulaire aortique percutané par le
système Direct Flow Medical® :
Résultats du registre Luxembourgeois**

**Percutaneous aortic valve replacement using the Direct
Flow Medical® system :
Results of the Luxembourg registry**

Maazoun Y¹, Wagner DR¹, Frambach P¹

1. Department of interventional cardiology National Heart Institute Luxembourg
(INCCI), 4, Rue Nicolas Ernest Barblé, L- 1210 Luxembourg.

Corresponding Author :

Frambach Peter, MD,

Department of interventional cardiology National Heart
institute Luxembourg

INCCI 4, Rue Nicolas Ernest Barblé,

L- 1210 Luxembourg.

Tel: +352 44115623

Mail: peterframbach@hotmail.com

Abstract:

Percutaneous aortic valve replacement (TAVI) is one of the most innovative procedure in interventional cardiology. The Direct Flow Medical transcatheter aortic valve (DFM) is a new nonmetallic valve which allows perfect repositioning and valve retrieval prior to the final deployment. This study is a prospective non-randomized evaluation of the DFM system in the Luxembourg registry.

The study focused on 15 patients who received between March 2013 and October 2013 a percutaneous aortic valve replacement by DFM prosthesis. All clinical and echocardiographic data have been collected prospectively. Fifteen inoperable patients with severe aortic stenosis were evaluated.

The average age of our population was 83 ± 4.16 years, mean STS score was 16%. 46% of patients were in NYHA class III and 33.3% in NYHA class IV. Mean ejection fraction was $59\% \pm 12.7$, the average mean gradient was 52.86 ± 18.5 mm Hg and mean aortic orifice was 0.63 ± 0.15 cm². Procedural success rate was 100%. The mean trans- valvular gradient decreased from 52.86 ± 18.5 mm Hg to 12 ± 4.2 mm Hg ($p < 0.001$).

The average hospital stay was 14 ± 7.6 days. The non-fatal major event rate at one month was 33.3 %. The mortality rate at one month was limited to 6.6 %. These results allow us to confirm the efficacy and safety of the DFM valve.

Keywords:

TAVI®, Direct Flow Medical®, Registry

Introduction:

Le remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) est l'une des procédures les plus innovantes en matière de cardiologie interventionnelle avec un nombre grandissant d'interventions réalisées à l'échelle internationale.

L'indication se résume actuellement aux patients ayant un rétrécissement aortique serré symptomatique et un haut risque opératoire.

Depuis l'implantation de la première valve percutanée par le Dr Alain Cribier en 2002, la technique n'a cessé d'évoluer offrant ainsi une meilleure sécurité, maniabilité et de meilleures performances. Jusqu'à récemment, les prothèses utilisées ne permettaient pas de repositionner la valve ou de les extraire en cas de mauvais positionnement initial. Un mauvais positionnement de la valve peut entraîner des complications sévères notamment une insuffisance aortique importante ou une obstruction coronaire. [1,2].

Le système Direct Flow Medical (DFM) est un système 18 F non métallique avec support inflatable/déflatable permettant à la fois un repositionnement de la valve et une extraction de la valve en cas de mauvais positionnement initial. L'objectif de notre étude prospective mono centrique est d'étudier les performances et la sécurité de ce système.

Description du système DFM :

Le système DFM est composé de trois éléments : la bio prothèse péricardique bovine, le système d'échange et le système de pose avec gaine (cathéter) [3].

1. La Valve aortique implantée par cathéter (bio prothèse) :

Le système DFM est un système de valve cardiaque non métallique implantée par voie per cutanée composé d'une valve à feuillet de tissu péricardique bovin, d'un système de pose et d'accessoires. La bioprothèse est fournie en deux tailles : 25 mm et 27 mm et récemment 29 mm. La bioprothèse est conçue de manière à pouvoir être repositionnée et retirée avant son déploiement final par la gaine d'introduction. Elle encercle l'anneau de la valve native en assurant ainsi un ancrage positif et en limitant les possibilités de fuites paravalvulaires, de délogement ou de migration du dispositif (figure 1).

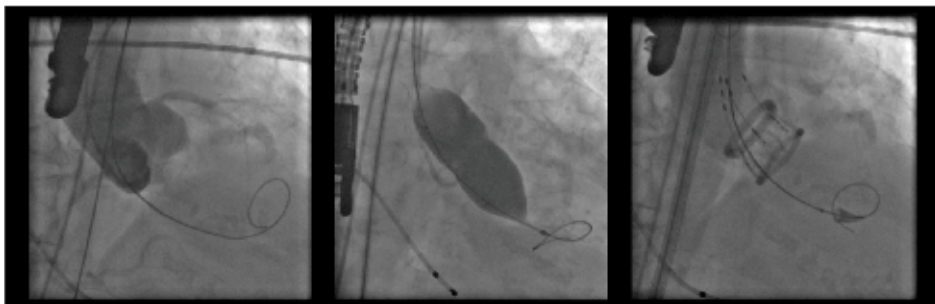


Figure 1 : Aspects angiographiques per procéduraux

2. Le Système de pose :

Le système de pose DFM est un cathéter multiaxial sur fil-guide standard de (0,035 inch). Le système est conçu pour acheminer la bioprothèse par l'artère fémorale ou iliaque sur le fil-guide.

3. Le Système de retrait :

Le système de retrait DFM est conçu pour retirer la bioprothèse du corps par la gaine d'introduction DFM si la taille ou la position finale par rapport à l'anneau natif n'est pas optimale.

4. Le Système d'échange :

Le système d'échange est un dispositif d'acheminement de liquide utilisé pour échanger le polymère dans la bioprothèse après la mise en place.

Procédure de la mise en place de la valve :

Toutes les procédures ont été réalisées sous anesthésie générale et par un abord fémoral chirurgical. La première étape est de passer un guide hydrophile 0.035 inch à travers la valve aortique sous contrôle fluoroscopique et par échocardiographie trans-oesophagienne (ETO). La deuxième étape consiste en réaliser une pré dilatation de la valve aortique au ballon sous stimulation ventriculaire rapide. Dans un troisième temps, introduction du cathéter porteur jusque dans le ventricule gauche, gonflage des anneaux de la prothèse par une solution saline / contraste, positionnement de la prothèse grâce à trois guides de positionnement. Une fois bien positionnée (contrôle angiographique et ETO), remplacement de la solution saline/contraste par une résine qui se solidifie dans un deuxième temps. Enfin libération de trois guides de positionnement (figure 2,3).

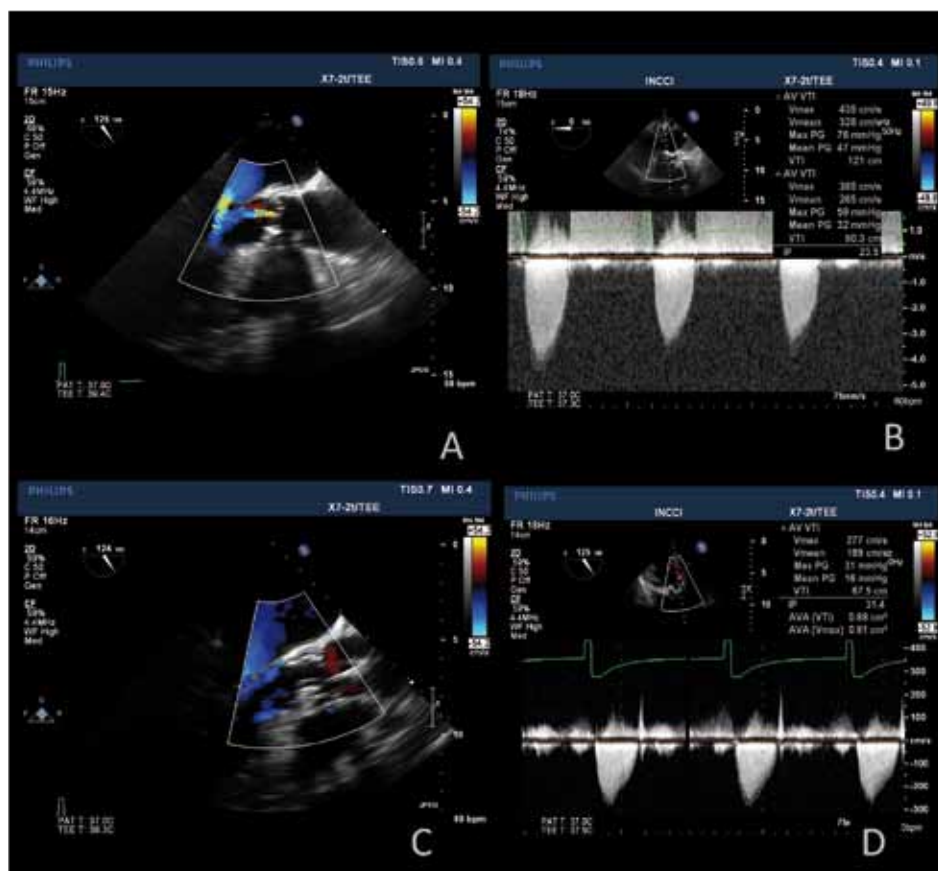


Figure 2 : A : Montre une image en échocardiographie trans-oesophagienne (125° axe long) mettant en évidence une insuffisance aortique modérée pré procédurale. B : Montre un gradient trans-valvulaire aortique de base en vue trans-gastrique (gradient moyen de 47mmHg). C : Montre la prothèse aortique en place et la quasi disparition de la fuite aortique. D : Montre un gradient trans-valvulaire aortique final en vue trans-gastrique (gradient moyen de 16 mm Hg).



Figure 3: Image de la valve Direct Flow Medical®

Méthodes :

Nous avons inclus les patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique âgés de plus de 70 ans avec un haut risqué opératoire calculé par le STS score. L'indication du TAVI était portée après décision médico-chirurgicale.

Les critères d'inclusion étaient :

- Âge > 70 ans
- Sténose sévère de la valve aortique déterminée à l'aide d'un échocardiogramme et d'un Doppler
- Gradient moyen > 40 mm Hg ou pic de vitesse du jet >4,0 m/s
- Surface de la valve aortique $\leq 0,8 \text{ cm}^2$ ou index de la surface de la valve aortique $\leq 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
- Sténose symptomatique de la valve aortique (angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, Classification fonctionnelle de la NYHA > II ou syncope)
- Patients exposés à un risque important en cas de réparation ouverte de la valve aortique.

Les critères d'exclusion étaient un anneau aortique < 19mm ou > 26 mm mesuré par scanner thoracique, la présence d'une prothèse aortique et les antécédents d'accident vasculaire cérébral dans les 30 jours.

Résultats :

1-Analyse descriptive de la population:

L'étude s'est portée sur 15 patients ayant bénéficié entre mars et octobre 2013 d'un remplacement valvulaire aortique per cutané par la prothèse DFM. Toutes les procédures ont été réalisées à l'Institut de Chirurgie Cardiaque et de Cardiologie Interventionnelle au Luxembourg (INCCI). L'âge moyen de notre population était de 83 ± 4.16 ans, le BMI de 25 ± 5.77 , Le STS score moyen était de 16 %. 46% des patients étaient en stade NYHA III et 33.3 % en stade NYHA IV. La fraction d'éjection (FE) moyenne de base était de 59 ± 12.7 %, le gradient moyen de 52.86 ± 18.5 mm Hg et la surface aortique moyenne de $0.63 \pm 0.15 \text{ cm}^2$. 46% des patients avaient une insuffisance aortique (IA) minime et 40 % une IA modérée. Neuf patients ont bénéficié d'une valve de 25 mm et 6 patients ont bénéficié d'une valve de 27 mm. (Tableau I)

Variable	N (%) ou (moyenne $\pm$ écart type)	
N	15	
Age	83	$\pm 4,169$
BMI	25	$\pm 5,77$
Mâle	6	(40)
STS score	16	$\pm 5,64$
NYHA II	3	(20)
NYHA III	7	(46,6)
NYHA IV	5	(33,3)
Diabète	4	(26,6)
Hypertension	11	(73,3)
Dyslipidémie	6	(40)
BPCO, (Broncho pneumopathie chimique obstructive)	2	(13,3)
Insuffisance rénale chronique	5	(33,33)
Artérite	5	(33,33)
Antécédents infarctus	2	(13,33)
Maladie coronaire	11	(73,33)
Antécédents d'angioplastie	2	(13,33)
Antécédents pontage	1	(6,66)
Antécédents Pace Maker	1	(6,66)
Clairance de base	41	$\pm 12,28$
Hémoglobine de base	13	$\pm 2,22$
Troponine T de base	0,032	$\pm 0,021$
Fraction d'éjection de base	59	$\pm 12,7$
Surface Aortique de base	0,63	$\pm 0,15$
Gradient moyen mm Hg	52,86	$\pm 18,5$
Pas d'Insuffisance Aortique	2	(13,33)
Insuffisance aortique grade 1	7	(46,66)
Insuffisance aortique grade 2	6	(40)
Insuffisance aortique grade 3	0	(0)
Pas d'Insuffisance Mitrale	0	(0)
Insuffisance mitrale grade 1	6	(40)
Insuffisance mitrale grade 2	6	(40)
Insuffisance mitrale grade 3	3	(20)

Tableau 1: Caractères cliniques et démographiques des patients inclus dans l'étude

2- Résultats des TAVI:

Le taux de succès procédural était de 100% dans notre série. La durée moyenne de l'intervention était de 41 minutes. Une prothèse a été retirée et une deuxième a été implantée avec succès chez 5 patients. Aucun cas d'obstruction coronaire, de tamponnade, de dissection aortique n'a été noté. (Tab II)

Tableau 2 : Evolution et complications post-procédurales

Succès Procédural et complications	N (%) ou (moyenne ± écart type)
Succès de la procédure	15 (100)
Tentatives de récupération de la valve avec succès	5 (33,33)
Tentatives de récupération de la valve sans succès	0 0
Obstruction coronaire	0 0
Embolisation distale	0 0
Conversion chirurgicale	0 0
Mise en place d'une autre valve	0 0
Tamponnade	0 0
Dissection aortique	0 0
Complications vasculaires	2 (13,33)
Complications vasculaires majeures	1 (6,66)
Saignements majeurs	2 (13,33)
Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré	1 (6,66)

Sur le plan échocardiographique, une amélioration significative des paramètres a été notée. Le gradient trans-valvulaire moyen est passé de 55±19,49 mm Hg à 12±4,2 mm Hg ($p<0.001$). Une disparition de l'IA chez 9 patients et une persistance de l'IA minime chez uniquement 4 patients ont été notées. Une réduction nette des gradients hémodynamiques a été notée (Tab III).

Tableau 3 : Données échocardiographiques pré et post procédurales :

	Avant	Après	p
Gradient échocardiographique moyen (mm Hg)	55±19,49	12±4,2	<0,001
Gradient hémodynamique Pic a Pic moyen (mm Hg)	37±26,84	7±5,91	0,009
Pas d'Insuffisance aortique	2	11	
Insuffisance aortique grade 1	7	4	<0,001
Insuffisance aortique grade 2	6	0	
Insuffisance aortique grade 3	0	0	

3- Evolution à un mois :

La durée moyenne d'hospitalisation était de 14 ± 7.6 jours. Le taux d'événements majeurs non fatal à un mois était de 33.3 %, un seul patient a bénéficié de la mise en place d'un Pace Maker et un patient est décédé au cours du premier mois en réanimation après une pneumopathie sévère. Le taux de mortalité à mois s'est limité à 6.6 %.(tableau IV).

Tableau 4 : Evénements à 1 mois

Evènements à 1 mois	N (%) ou (moyenne $\pm$ écart type)
Evénements majeurs non fatal	5 33,33
Mise en place d'un Pace Maker	1 (6.6)
Infarctus du myocarde	0 0
Accident vasculaire	0 0
Insuffisance rénale aigue nécessitant une dialyse	0 0
Sepsis	0 0
Durée d'hospitalisation (jours)	14 ± 7.6
Décès à 30 jours	1 (6.6)

Discussion:

Après avoir observé les résultats à un mois, plusieurs éléments essentiels ressortent :

1- Succès procédural :

Différents registres permettent actuellement de documenter les taux de succès procéduraux (définis comme une implantation d'une valve fonctionnelle avec une survie du patient) de plus de 95% [4, 5, 6,7]. Le succès procédural est actuellement défini grâce aux critères de l'Aortic Valve Academic Research Consortium (VARC) [8]. Le taux de succès procédural dans notre série était de 100 %. Ce taux est retrouvé dans la série de Joachim Schofer et al. [9] portant sur 100 patients, seule série disponible actuellement avec la valve DFM. Dans la méta-analyse de D'Errigo et al [10] portant sur plus de 2100 patients, le taux de succès procédural était de 83 à 87 % avec les valves CoreValve ReValving System® (CRS) (Medtronic Inc., MN, USA) et Edwards SAPIEN (ES) XT (Edwards Lifescience, Irvine, California). Dans la Meta analyse de Généreux et al. [11], le taux de succès varie entre 80 et 100%. Dans la même Meta analyse la cause la plus fréquente d'échec procédural étant l'insuffisance aortique sévère (7.4%), une surface aortique $< 1.2\text{cm}^2$: (4.8%) et l'échec de déploiement de la valve (3.5%).

L'insuffisance aortique significative trans-valvulaire est rare après TAVI [12]. Cependant, les fuites para valvulaires dues à une étanchéité annulaire incomplète restent fréquentes et elles ont une valeur pronostique négative [13,14]. Dans l'étude PARTNER, le taux de fuite aortique para valvulaire modérée ou de grade supérieure est de 11.8% [15]. Face à des fuites para valvulaires importantes, le positionnement de la valve est nécessaire et peut permettre de corriger la fuite [16,17]. Cependant, le repositionnement n'est pas possible après le largage complet de la valve dans les valves classiques. Cette nouvelle valve a l'avantage de se mouler sur l'anneau aortique permettant une meilleure étanchéité et permet de repositionner ou même de retirer la valve si le résultat n'est pas optimal. Dans notre série, seules des fuites aortiques minimales ont été rapportées.

2- Evénements et mortalité à 1 mois :

Dans la littérature, peu de données sont disponibles concernant les valves DFM, la majorité des données concernent les valves SAPIEN et CoreValve. Le taux de mortalité à 1 mois varie de 1.7% à 14.3 % avec une moyenne de 7.8% [11,15], la mortalité cardio-vasculaire représentant 5.6% dans la même série. Dans l'étude PARTNER 1B, le taux de survie des 358 patients « inopérables » était de 6.4% [18], un an plus tard, dans l'étude PARTNER B a révélé un taux de mortalité à 3.4% à un mois [12]. Le taux de mortalité dans les différentes séries varie de 5.0% à 13.5% avec une moyenne de 9.8% [10,6]. Le taux de mortalité dans la méta analyse de Généreux et al. de 7.8% [11] et de 3.8 % dans la série de Paola D'Errigo [10]. Dans notre série le taux de mortalité à 1 mois est de 6.66%. Ce taux a été retrouvé avec la valve DFM dans la série de Joachim Schofer et al [9].

Dans notre série, le taux d'événements majeurs non fatal à 1 mois était de 33.3 %, ce taux s'élève à 22.1% dans la série de Schofer et al.

Les complications hémorragiques vasculaires restent les complications les plus fréquentes après TAVI et sont corrélées à un dédoublement de la mortalité [15]. Les registres Européens SOURCE et l'étude PARTNER 1B et 1A ont rapporté des taux de complications vasculaires de 17.9 %, 16.2 % et de 11 % respectivement [7, 12, 17,18]. Dans une autre série, le taux d'hémorragies mettant en jeu le pronostic vital variait de 7 à 25.9% et le taux de saignements majeurs varie de 2.9 à 47 % [11].

Selon des données récentes [15], un meilleur profil des systèmes de délivrance, une plus grande expérience sont associés à une diminution des complications vasculaires.

La diminution du diamètre de 24 French vers les actuels 16-18 French, la gestion optimale de la voie d'abord (angiographie et d'angio-scanner des axes iliaques), l'amélioration des techniques d'abord vasculaires ont permis de réduire les complications hémorragiques. Des systèmes 14 French sont actuellement en évaluation.

Le taux de saignements majeurs était de 6.66% dans notre série et aucune complication mettant en jeu le pronostic vital n'a été rapportée. Ceci pourrait être expliqué par la taille de l'introducteur 18 F et par le choix d'un abord chirurgical systématique.

L'insuffisance rénale aigue est une complication fréquente dont la fréquence varie selon le stade. Des données de registres montrent un taux d'insuffisance rénale aigue de 5 à 28% après TAVI [19]. Le taux d'IRA stade II ou III est de 7.5% selon une autre série [11]. L'étude PARTNER suggère une réduction du besoin de dialyse après TAVI comparé au traitement médical [11]. L'insuffisance rénale est souvent conséquence de l'hypo perfusion, produit de contraste et de la transfusion. Le système DFM permet une utilisation rationnée du produit de contraste, une série de patients ayant bénéficié d'une valve DFM sera bientôt publiée. Dans notre série, aucun patient n'a eu une insuffisance rénale aigue ayant nécessité une dialyse.

Des événements neurologiques après TAVI ont été rapportés dans 0 à 10% [20,21,22] des cas. Dans les registres Européenne SOURCE (SAPIEN Aortic Bioprosthesis Multi-Region Outcome Registry) et United Kingdom high-risk TAVR, le taux de complications neurologiques étaient respectivement de 2.4 et 4% [23]. Selon des données préliminaires, le risque d'accidents vasculaires diminue avec la taille des prothèses, des cathéters moins traumatisants et une meilleure technique et chez des patients à faible risque (5/13.24). Des systèmes de protection sont actuellement à l'essai [4,7]. Dans notre série aucune complication neurologique n'a été rapportée.

Le taux d'implantation de Pace Maker varie de 3.4 à 50% [11] en moyenne avec des écarts significatifs selon le type de valve utilisé. Il est actuellement bien établi que le système au expansible Medtronic CoreValve est associé à un taux de Pace Maker permanent plus important à cause de sa force radiale importante et de son implantation plus profonde dans le ventricule. Selon la méta-analyse de Généreux et al. le taux d'implantation était successivement 28.9 % et de 4.9% avec la valve Corevalve et Edwards [9]. Dans notre série le taux d'implantation de pace Maker ne s'élève qu'à 6 %.

La survie à 1 mois dans notre série était de 93 %, le taux de mortalité dans les différentes séries varie de 5.0% to 13.5% avec une moyenne de 9.8%, [10,6] ce taux a été retrouvé dans la série de Joachim Schofer et al [9]. Le taux de mortalité dans la métaanalyse de généreux de 7.8% (4) et de 3.8 % dans la série de Paola D'Errigo [10].

Conclusions :

Le remplacement valvulaire aortique reste le traitement standard des patients ayant une sténose aortique serrée, cependant, le TAVI est devenu le traitement de choix des patients à haut risque jugés inopérables et semble devenir une alternative raisonnable chez des patients sélectionnés opérables, mais à haut risque de morbi-

mortalité opératoire.

Le TAVI a bénéficié de nouvelles avancées technologiques qui permettent d'améliorer les résultats et de réduire les risques procéduraux. Cette série permet de démontrer l'efficacité et la sécurité de la valve DFM.

Références:

1. Geisbuesch S, Bleiziffer S, Mazzitelli D, Ruge H, Bauernschmitt R, Lange R. Incidence and management of CoreValve dislocation during Transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 531-536.
2. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous Transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2007; 116: I 240- I245.
3. <http://directflowmedical.com/p-content/uploads/2013/05/PL-9089-Rev-C-18F-System-IFU-FRE.pdf>.
4. Webb JG, Cribier A. Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know?. *Eur Heart J* 2011;32:140 –7.
5. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: The U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2130–8.
6. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2011;124:425–33.
7. Thomas M. The global experience with percutaneous aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010;3:1103–9.
8. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:1438-54.
9. Schofer J, Colombo A, Klugmann S, et al. Prospective Multicenter Evaluation of the Direct Flow Medical® Transcatheter Aortic Valve: *J Am Coll Cardiol*. 2013 ;(). doi:10.1016/j.jacc.2013.10.013.
10. D'Errigo P, Barbanti M, Ranucci M, et al.; OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: results from an intermediate risk propensity-matched population of the Italian OBSERVANT study. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):1945-52.

11. Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jun 19;59(25):2317-26.
12. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–98.
13. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696–704.
14. Kodali S, Williams M, Smith CR, et al. Two year outcomes after transcatheter or surgical replacement in high risk patients with aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1686–95.
15. Webb JG, Wood DA. Current status of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 7; 60(6):483-92.
16. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;123:299–308.
17. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2011;124:425–33.
18. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597– 607.
19. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreCalve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011;32:191–7.
20. Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 2011;32:148–57.
21. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, et al. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:303–11.
22. Daneault B, Kirtane AJ, Kodali SK, et al. Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis. A comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2143–50.

NOAC and intracerebral bleeding – Presentation of four cases and review of the literature

Hana A¹, Berthold C², Gunness VRN², Hana A^{2*}, Doms G^{1*}, Standhardt H¹,
Koy J¹, Matgé G¹, Boecher-Schwarz H¹, Hertel F¹

^{1,2} Centre Hospitalier de Luxembourg, Neurosurgery Rue Barblé 4,
L – 1210 Luxembourg

^{1*} Centre Hospitalier de Luxembourg, Neuroradiology, Rue Barblé 4,
L – 1210 Luxembourg

^{2*} Erasmus Universiteit Rotterdam, Internal Medicine, Netherlands

Corresponding Author :

Dr Ardian Hana

Centre Hospitalier de Luxembourg

Neurosurgery

Rue Barblé 4

L - 1210 Luxembourg

Abstract :

AF might be a life threatening disease. Patients have been under oral antithrombotic treatment in order to avoid thrombotic events. Although this treatment proved to be effective in the last decades there was always the inconvenience of a regular blood control. In the last months NOACs have been flooding the market promising to be as effective as their older concurrents in certain circumstances and highlighting the fact that the control of INR has become obsolete. However, as there is no specific antidote up to date, NOACs might present a life threatening event in case of an intracerebral haemorrhage. The brain surgeons might find themselves in a difficult situation when they have to decide whether to operate on a patient with a compromised haemostasis or not. We present four patients who were treated with NOACs for AF. Three of them were admitted with intracerebral haemorrhage in our neurosurgical unit from January to October 2013. The fourth patient bled one week after stopping his treatment with NOAC. Furthermore we take a closer look to the existing literature and try to portray the issue from a neurosurgical point of view.

Keywords :

Intracerebral haemorrhage, New oral anticoagulants, Brain surgery, Compromised haemostasis, Arterial hypertension, Specific antidote.

Abbreviations :

NOAC: New oral anticoagulants, AF: Atrial fibrillation, INR: International normalized ratio, ICH: Intracerebral haemorrhage, VKA: Vitamin K antagonists, PCC: Prothrombin Complex Concentrate.

Introduction :

AF is a dangerous disease with increased risks of stroke and death. Up to date the patients have usually been treated with VKA. The latter have the inconvenience of requiring a regular monitoring of the INR and present many interactions with other drugs¹⁻³. In the last months and years NOACs have been flooding the market and are being used increasingly for patients with nonvalvular AF in order to prevent ischemic stroke and systemic embolism⁴. However the treatment with these new drugs might present a risk which is difficult to estimate because a pharmacological antidote doesn't exist^{4,17}. We present four patients with ICH who were treated with NOACs due to nonvalvular AF. There were three men and one woman. Two of them were treated with Rivaroxaban and the third one was under Dabigatran. The fourth one had stopped Dabigatran one week before the event due to a planned surgery. The median age was 78 years. One patient was operated but remained in a coma, one died some days later without operation and the third one was transferred back. He wasn't operated either. The fourth patient bled one week after stopping Dabigatran and passed away some hours later. Up to date there is few data about how to react when a patient presents with ICH and in the same time is being treated with NOACs. Brain surgeons might find themselves in front of a dangerous situation when confronted with those kind of patients. International guidelines would be helpful in order to minimize the operative risk.

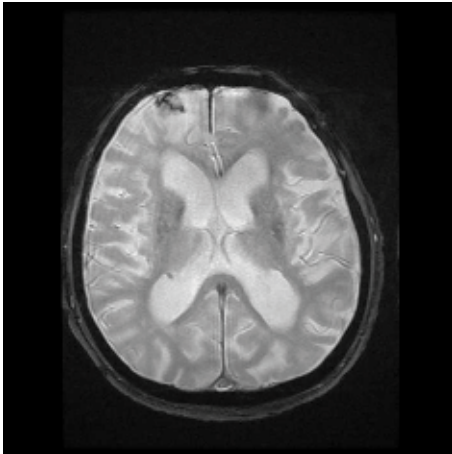
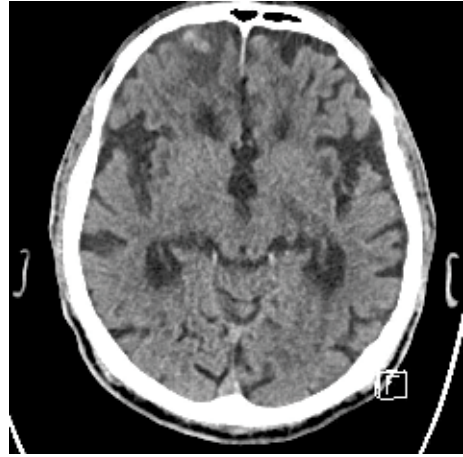
Materials and Methods :

Four patients being treated for nonvalvular AF with NOACs presented in our hospital from the beginning of 2013. Two patients were under Rivaroxaban, the others were treated with Dabigatran. All of them were treated for nonvalvular AF. The two patients who were treated with Rivaroxaban had an elevated INR. We didn't see any modification of the INR when the patients was treated with Dabigatran. The patients were hospitalized in the reanimation respectively neuroreanimation and were strictly monitored. One of the patients was hospitalized in neurology. The first patient was a 77 years old male who was taking Rivaroxaban for nonvalvular AF. Furthermore he was known with arterial hypertension and was under treatment for that. By admission he presented with severe hypertension and the INR was 2,5. Due to the compromised coagulation parameters and the relatively small capsular-thalamic bleeding we decided first to stabilize the patient and afterwards to see whether a surgical intervention would be necessary. The general condition however aggravated during the same day. A

CT-scan of the brain showed an increased bleeding with deviation of the midline on the other side. We decided to operate although the INR was elevated at 2,2. We put an external drainage and the patient was transferred at the reanimation unit. The patient did survive but he remained in a coma. The second patient was a 73 year old female who was treated with Rivaroxaban for nonvalvular AF. She was known with arterial hypertension and was under treatment for that. She was taking NOAC for two weeks, before that she was under VKA. At the time of her arrival in the hospital she presented a nonreactive bilateral mydriasis. The CT-scan of the brain showed a massive ICH of the parieto-occipital lobes on the right side. The INR was 2,3. Due to the clinical presentation of the patient we decided not to operate. She was admitted in the reanimation and passed away some days later. The third patient was a 78 year old man who was under Dabigatran for nonvalvular AF. He was also known with arterial hypertension. He was admitted in our hospital with a capsular-thalamic bleeding. The INR was not elevated. A surgical intervention was not necessary. The patient was in a bad general condition. He was treated conservatively and later transferred back. The last patient had stopped Dabigatran some days before coming to the hospital. He was admitted in neurology for suspicion of a stroke. A CT of the brain showed also a small bleeding frontal right which didn't need an operation. One week after stopping his NOAC the patient presented a massive ICH and passed away some hours later.

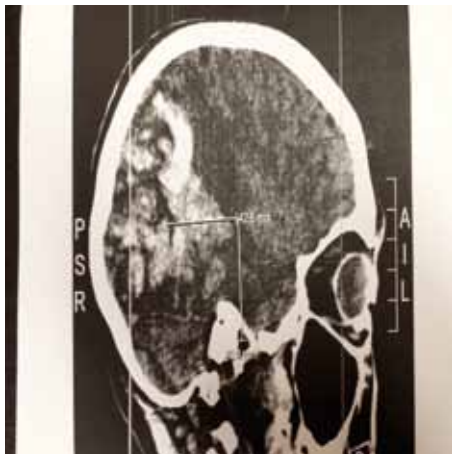
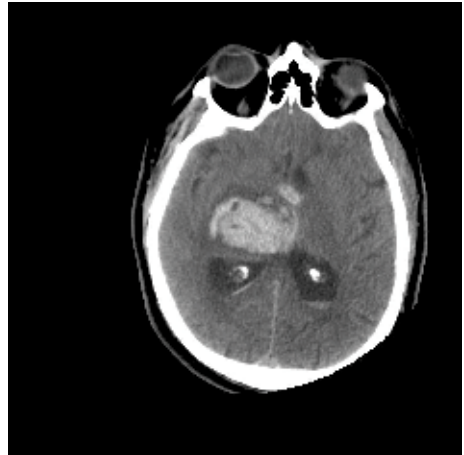
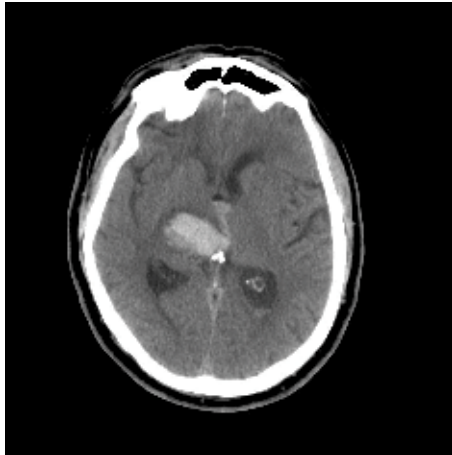
Results :

By admission the patients deteriorated rapidly due to the ICH. A surgical intervention was at that stage no option any more for three of them. They were treated conservatively and ultimately died. The other one was operated despite an elevated INR. This patient remained in a coma. He never recovered again although we did not provoke any new bleeding during surgery. The last patient died also some hours after the bleeding.



Patient under NOAC for nonvalvular AF. He stopped it for a planned surgery. Hospitalization for suspicion of stroke. One week later after a fall he present with a massive ICH. (Four images above).

Patient under NOAC for nonvalvular AF . Capsulothalamic bleeding on the left. Deterioration some hours later. He remained in a coma. (Two images below).



Patient under NOAC for nonvalvular AF. VKA was stopped two weeks before and she was treated with NOAC. She passed away later on. (Image on the left).

Discussion :

Regular blood controls might be a painful and annoying experience for certain patients and it can be sometimes very difficult for a doctor to adjust the Vitamin K anticoagulation to the specific INR results. Another aggravating factor are the drug-drug and drug-food interactions of VKA. Taking all this into consideration it might seem normal to call for alternatives. Since many months now patients are being treated with NOACs. These are drugs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) which are used for patients with nonvalvular AF to prevent stroke or systemic embolism^{4,7}. They are not inferior to VKA when it comes to prevent ischemic stroke¹. NOAC seem to have less complications of ICH than VKA^{1,4,7}. However we should take into account that these drugs have been

compared with Warfarin. None of these drugs was ever compared with Acenocumarol or Marcumar in those studies. The latter have other biological, chemical and metabolic characteristics than Warfarin and are mainly used in Europe. It seems to be difficult to come to the same conclusion only because these drugs have the same indication as Warfarin. A very important question which automatically arises is what to do if the patient presents with an ICH. Big randomized trials are lacking up to date. The lack of a specific antidote might be fatal in two ways. First the bleeding does not stop and the patient deteriorates during his stay in the hospital and secondly a surgical procedure might be necessary to save his life. The brain surgeon will have to operate on a patient with a compromised haemostasis which additionally might increase the risk for a new bleeding with unsatisfactory results.

Treating patients with VKA might be sometimes difficult due to the specific interactions of these drugs, however this is only a small part, not the majority. Furthermore it was easy for the physician to know the anticoagulation status of the patient. It is very difficult for physicians nowadays to know the anticoagulation status of a patient who is being treated with NOAC and it might be impossible to know it in a case of emergency. Little is known of the drug-drug interactions of NOACs. Rivaroxaban is metabolized by the cytochrome P450 isoenzymes CYP 3A4 and CYP 2J27¹⁴. It is a substrate of P-glycoprotein⁷. The anticoagulation effect of Rivaroxaban might be affected if it is combined with drugs which influence these substances. In the ROCKET-AF trial, continuous medication with nonsteroidal anti-inflammatory drugs was an exclusion criterion⁷. Another important issue is the appearance of thromboembolism after discontinuation of Rivaroxaban which might have to do with a rebound effect^{7,19}. Dabigatran alone might have a lower risk for ICH than Warfarin¹, however the risk increases when it is used in a higher dose or when it is combined with antiplatelet agents^{10,11,13}. It might be associated with similar or higher risk for ICH in patients over 74 years^{22,23}. Dabigatran is a substrate for the P-glycoprotein efflux reverse transporter, an ATP-dependent pump that transports numerous substrates, including drugs across cell membranes¹⁴. Coadministration of Dabigatran and Rifampin decreases Dabigatran exposure given that Rifampin is a strong inducer of P-glycoprotein¹⁴. Similarly, Dronedarone, a strong inhibitor of P-glycoprotein reverse transport increases plasma Dabigatran concentrations¹⁴. Patients treated with Dabigatran can have a normal INR with elevated plasma concentrations¹⁴. Rivaroxaban influences the INR but it is not recommended to use this assay for the monitoring¹⁴. There are actually no laboratory tests who show the effect of Rivaroxaban⁸. Apixaban is a direct factor Xa inhibitor¹⁸. In patients with nonvalvular AF who were not treated with VKA, the risk of stroke or embolism was lower in the Apixaban group than in the Aspirin group¹⁸. Compared to Warfarin it caused less bleeding¹⁸. Another important issue is the treatment of patients under NOACs before and after a planned surgery. According to the

manufacturer Dabigatran should be temporarily discontinued without bridging treatment two days before surgery in patients with normal renal function, two to three days before surgery in patients with moderately impaired renal function (creatinine clearance 50–80 mL/min), and four days before surgery in patients with severely impaired renal function⁹. Dabigatran should be discontinued before invasive procedures depending on the degree of renal impairment and risk of bleeding¹². As for Rivaroxaban it should be discontinued 24 hours before invasive procedures in general, and 36 to 48 hours before surgery with a high bleeding risk or any surgery involving the central nervous system⁹. Apixaban is to be stopped at least 48 hours before planned surgery or invasive procedures with a moderate to high risk of bleeding according to the manufacturer⁹. Although we know now that there is no specific antidote to reverse the anticoagulation effect of the NOACs there exist some strategies which can be used in order to help the physician to cope with dangerous situations. The Hemoclot thrombin inhibitor assay (Aniara) has excellent linear correlation with Dabigatran activity at all doses and is very accurate in determining anticoagulant activity⁴. This assay allows for determination of plasma Dabigatran levels.^{9,29}⁴. While it is approved for clinical use in Europe and Canada, it not yet approved in the USA⁴. Potential agent for reversing the effect of Dabigatran is PCC⁵. PCC prevents excess intracerebral hematoma expansion in a murine ICH model associated with Dabigatran²¹. Another possibility to remove Dabigatran is the dialysis⁶. This is however a more intensive form of therapy and not everywhere and anytime available. Prothrombin time and partial thromboplastin times have limited utility in estimating the patient's true clotting status¹⁰. The best method to monitor therapy with Dabigatran has not been clearly established. The Ecarin clotting time better reflects the actual plasma concentration of Dabigatran, but this test is not widely available^{13,14}. Oral activated charcoal has been studied in vitro and may be effective for decreasing Dabigatran absorption¹⁴. Potential efficacy against Dabigatran has shown a monoclonal antibody in studies in humans and animals¹⁶. A humanized monoclonal antibody fragment (Fab) against Dabigatran is under pre-clinical development as a specific reversal agent¹⁷. It inhibited the anticoagulant activity of Dabigatran in vitro and in rhesus monkeys in vivo, and reduced blood loss in a rat tail bleeding model following administration of Dabigatran¹⁷. A plasma-derived recombinant factor Xa antidote has been shown to reverse coagulation test abnormalities induced by Rivaroxaban and Apixaban¹⁵. Chromogenic anti-factor Xa assays are sensitive and specific for Rivaroxaban concentrations when used with a Rivaroxaban calibration curve¹⁷. Specific factor Xa antidotes under pre-clinical development include plasma-derived (pd-Xa) and recombinant factor Xa (r-Xa) derivatives which lack catalytic and membrane binding activity¹⁷. Both pd-Xa and r-Xa derivatives reversed coagulation test abnormalities induced by Rivaroxaban and Apixaban in vitro and in animal models¹⁷.

Conclusion :

NOACs should be administered with caution in patients with stroke because patients with ICH were excluded from the trials, stroke within 14 days and severe stroke within 6 months were exclusion criteria for Rivaroxaban and Dabigatran, there is no antidote and no monitoring, NOACs are either substrates of P-glycoprotein or are metabolized by cytochrome P450 and drug-drug interactions remain relatively unknown²⁰.

There is a need to analyze comorbidities, circumstances, comedications, clinical presentation, therapy and outcome of patients who developed cerebral hemorrhage during the NOAC trials in order to define subgroups of patients with an increased risk for cerebral bleeding during NOAC⁷.

References:

- 1 Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Ch.B, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
- 2 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67.
- 3 Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 15;48(4):854-906.
- 4 Awad AJ, Walcott BP, Stapleton CJ, et al. Dabigatran, intracranial hemorrhage, and the neurosurgeon. *Neurosurg Focus.* 2013 May;34(5):E7. doi: 10.3171/2013.2.FOCUS1323.
- 5 Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2012 May;107(5):985-97. doi: 10.1160/TH11-11-0804.
- 6 Freyburger G, Macouillard G, Labrousse S., et al. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res.* 2011 May;127(5):457-65. doi: 10.1016/j.thromres 2011.01.001.

- 7 Stöllberger C, Zuntner G, Bastovansky A, et al. Cerebral hemorrhage under rivaroxaban *International Journal of Cardiology* 2013 Sep 10;167(6):e179-81. doi: 10.1016 /j.ijcard.2013.03.185.
- 8 Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res.* 2012 Dec;130(6):956-66. doi: 10.1016/j.thromres.2012.09.004.
- 9 Schlitt A, Jámboř C, Spannagl M, et al. The Perioperative Management of Treatment With Anticoagulants and Platelet Aggregation Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Aug;110(31-32):525-32. doi: 10.3238/arztebl.2013.0525.
- 10 Truumees E, Gaudu T, Dieterichs C, et al. Epidural Hematoma and Intraoperative Hemorrhage in a Spine Trauma Patient on Pradaxa (Dabigatran). *Spine (Phila Pa 1976).* 2012 Jun 15;37(14):E863-5. doi: 10.1097/BRS.0b013e31824ee320.
- 11 Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study) . *Am J Cardiol.* 2007 Nov 1;100(9):1419-26.
- 12 Watanabe M, Siddiqui FM, Qureshi AI. Incidence and Management of Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage in Patients on Dabigatran Etxilate Treatment *Neurocrit Care.* 2012 Feb;16(1):203-9. doi: 10.1007/s12028-011-9591-y.
- 13 Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med.* 2005 Sep 8;353(10):1028-40.
- 14 Jackson LR 2nd, Becker RC. Novel oral anticoagulants: pharmacology, coagulation measures, and considerations for reversal. *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Aug 9.
- 15 Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J.* 2013 Feb;34(7):489-498b. doi: 10.1093/eurheartj/ehs408.
- 16 Van Ryn J, Litzenburger T, Waterman A, et al. Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antibody selective to dabigatran in in vitro and in vivo models. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(14s1):E1130-E1130. doi:10.1016/S0735-1097(11)61130-3.
- 17 Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Apr;35(3):391-8. doi: 10.1007/s11239-013-0885-0.

- 18 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- 19 Haynes LM, Orfeo T, Mann KG. Rivaroxaban delivery and reversal at a venous flow rate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Dec;32(12):2877-83. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300053.
- 20 Stöllberger C, Finsterer J. Reservations against new oral anticoagulants after stroke and cerebral bleeding. *J Neurol Sci.* 2013 Jul 15;330(1-2):16-7. doi: 10.1016 /j.jns.2013.03.017.
- 21 Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic Therapy in Experimental Intracerebral Hemorrhage Associated With the Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran. *Stroke.* 2011 Dec;42(12):3594-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.624650.
- 22 Ghanny S, Crowther M. Treatment with novel oral anticoagulants: indications, efficacy and risks. *Curr Opin Hematol.* 2013 Sep;20(5):430-6. doi: 10.1097/MOH.0b013e328363c170.
- 23 Eikelboom J, Wallentin L, Connolly S, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011 May 31;123(21):2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.

Case report: Exertional Heat Stroke after Moderate Effort as a Neurological Emergency

Huber FM¹, Neuray H²

¹ Department of Neurology, Centre Hospitalier du Nord, Ettelbruck, Luxembourg

² Department of Anaesthesiology, Centre Hospitalier du Nord, Ettelbruck, Luxembourg

Corresponding author:

Dr. Frank Huber

161, Avenue Salentiny

L-9080 ETTELBRUCK

Tel. + 352 26904552

huber.frank@orange.fr

Abstract :

Exertional heat stroke can occur even after moderate efforts in persons predisposed to the condition. Consequences can be far-reaching, potentially leading to multi-organ failure and possibly death. We discuss the case of a 23-year old army recruit presenting with altered consciousness and hyperthermia after a training march. Following initial clinical improvement, rising CK and liver enzyme levels as well as increasing INR were recorded. Facing the risk of multi-organ failure, the patient was transferred to a specialized ICU. The condition could be stabilized without recurring to molecular adsorbent recirculation system (MARS). Exertional heat stroke must be readily recognized as such for correct treatment to be initiated. A multi-disciplinary approach is urgently warranted.

Keywords :

Altered consciousness, exertional heat stroke, hyperthermia, liver function, molecular adsorbent recirculation system, multi-organ failure, neurological emergency.

Background :

Malignant hyperthermia is a well-known complication of volatile general anaesthetics in genetically predisposed persons. Similar outcomes occur in exertional heat stroke, where a cascade of abnormal reactions is triggered on a muscular and multi-organ level by physical effort. Susceptibilities to the two conditions are linked in a number of patients.

Case presentation :

A 23-year old army recruit presented to the Accident and Emergency Department on 28 April, 2012. No significant past medical history was known regarding the patient or close family. During a training march, 8 km had been covered in mild, humid weather. The patient had suffered rapid-onset hyperthermia up to 40°C, altered consciousness, and agitation. Physical examination disclosed general pallor, lip cyanosis, and abundant sweating. Rigidity of limbs and bilateral, rapid, low-amplitude tremor were detected. Brain CT and MR scans were unremarkable. EEG showed mixed alpha and beta activity without signs of focalization or epileptiform discharges. Serum analysis revealed elevated creatinin (2.09 mg/dl), CK (1959 IU/l), GOT (108 IU/l), and potassium (5.37 mEq/l) levels.

Parameter	28/04	29/04 (1)	29/04 (2)	03/05	05/05
CPK (IU/l)	1 959	13 138	14 199	743	NR
GOT(IU/l)	108	1 410	> 11 000	309	153
Creatinin (mg/dl)	2.09	1.27	1.16	0.83	0.95
INR	1.27	2.53	4.35	1.27	NR

Table 1: Development of biological parameters during hospitalization

On a provisional diagnosis of heat stroke, the patient was admitted to the general intensive care unit. Body temperature dropped to 37.5°C after intravenous administration of Paracetamol 1 g. Intravenous rehydration by Ringer solution 1000 ml/d and isotonic saline 1000 ml/d was initiated concurrently with anticonvulsive therapy (Levetiracetam 500 mg BID). Tremor and rigidity resolved quickly; consciousness improved within three hours.

Despite continuous clinical and hemodynamic improvement, a rise in CK, transaminases, and INR was observed. Considering the risks of imminent acute liver failure, we transferred the patient to a specialized intensive care facility in Brussels with access to molecular adsorbent recirculation system (MARS). While monitoring laboratory parameters, the condition could be managed without recurring to MARS or liver transplantation. The patient returned to our institution three days later. Further course was uneventful with progressive normalization of laboratory results. After discharge, the patient was unfortunately lost to follow-up.

Discussion:

Owing to the Luxembourgish system of emergency dispatching, a subject with exertional heat stroke may initially be managed by physicians of various

specialties, including neurology, anaesthesiology, and general medicine. Neurologists are likely to become involved when altered consciousness, convulsions, neck stiffness, tremor, movement disorders or rigidity prevail.

Seizures, coma, cerebral oedema (1), and peripheral neuropathy (2) have been reported as neurological complications.

Exertional heat stroke can occur at relatively low temperatures (3), for several factors comprising ambient humidity, type of clothing, temperature on previous days, and hydration status contribute.

The complex pathophysiology of the condition (4) may entail deleterious consequences in a variety of organ systems (central and peripheral nervous system, cardiovascular, renal, hepatic, and respiratory domains). Depending on gravity, this can lead up to multi-organ failure, and possibly death. When case history and symptoms suggest heat disease, this problem should be borne in mind during initial triage even when physical workup seems reassuring.

Thus, a multi-disciplinary approach (anaesthesiology, gastro-enterology, nephrology, neurology...) ought to be implemented in the early stages of disease management. Contact with a specialized unit must be quickly sought, as Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) or emergency liver transplant may become necessary life-saving options (5).

Outcome depends on swift and efficient cooling. Physical methods such as cold water immersion and convection are recommended (4) and should be preferred to the use of Paracetamol, the latter being potentially hepatotoxic.

In the pathogenesis of exertional heat stroke, there is some overlap with mechanisms involved in malignant hyperthermia (1). Patients and close relatives should undergo specialized diagnostics (contracture testing) and be advised about possible occupational hazards.

Conclusions:

Exertional heat stroke can manifest with neurological symptoms and is liable to be treated by a duty neurologist. Considering the possibility of lethal multi-system failure, a pluridisciplinary approach is rapidly warranted. Early contact with a specialized facility is crucial. For further follow-up, the connection with malignant hyperthermia must be borne in mind.

References

1. Grogan H, Hopkins PM. Heat Stroke: implications for critical care and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 88: 700-707.
2. Abouelalaa K, Jault P, Borne M et al.: Polyneuropathie périphérique après coup de chaleur. *Ann Fr Anesth Réanim* 2006; 25: 780-783.
3. Bricknell MCM. Heat Illness: A Comparison between UK and Cyprus

Reports. J R Army Med Corps 1996; 142: 59-61.

4. Gaffin SL, Hubbard RW: Pathophysiology of Heatstroke. In: Medical Aspects of Harsh Environments Vol. 1: 161-208. Office of the Surgeon General, US Army, 2002.
5. Biais M, Nouette-Gaulain K, Lelias A et al. : Coup de chaleur d'exercice avec hépatite fulminante : intérêt du système MARS ® ? Ann Fr Anesth Réanim 2005 ; 24 : 1393-1396.