And the winner is...

Saifee Rashiq, MB

Received: 19 December 2013 / Accepted: 17 January 2014 / Published online: 4 February 2014
© Canadian Anesthesiologists' Society 2014

Do you prefer reading research that consists of studies which support the way you already practice? Don't worry; you're not alone. Confirmation bias, the tendency of people to favour information that confirms their existing beliefs, is common in our specialty.¹ In that light, the pages of this issue contain at least one article that is sure to meet with your approval, particularly, that is, if you care for healthy adults undergoing elective craniotomy for tumour removal or aneurysm clipping. In fact, even if such cases are not part of your repertoire, the systematic review and meta-analysis by Chui *et al.*² deserves your attention because it will help you appreciate the agents you choose for the maintenance of general anesthesia in any given circumstance (unless that choice is desflurane, but I mustn't get ahead of myself).

These investigators sought to answer an apparently simple and, in my view, highly relevant question: Do healthy patients undergoing elective supra- or infratentorial neurosurgery benefit in any meaningful way from the use of a propofol infusion *vs* vapour? Mindful of the limited power of the individual small trials that constitute this part of the neuroanesthesia literature, they set about combining as many as feasible. They were scrupulous in their analytic strategy and circumspect in their assumptions, and they trod carefully around the inconsistencies in the way such trials are conducted and reported. In fact, they trod so carefully that they had to abandon many of the comparisons they had planned to make between the two techniques. This was because of inconsistencies in the way the various studies reported the outcomes in question.

So what did they find? Propofol maintenance is associated with a small reduction (5.2 mmHg) in intracranial pressure (ICP) when compared with volatile anesthesia. Hypotensive episodes are less likely with propofol (risk ratio = 0.74), and consistent with these two findings, propofol use is associated with an increase (16.3 mmHg) in cerebral perfusion pressure (CPP). However, their primary outcome was brain relaxation, and they showed that the choice of maintenance agent makes no difference in this regard. This deserves a moment's reflection, and not just because of the result. The major outcome of this entire research effort (14 studies comprising 1,819 subjects from 1,599 citations identified) is an arbitrary four-point scale on which a surgeon rates the state of the brain by poking it with his or her right index finger when the calvarium is lifted. Of course, we all want the surgeon to work in the best possible conditions, but the real reason we care is founded in the understanding that we tip the odds by doing so, even if only very slightly, towards the best outcome for the patient.

I can't fault Chui *et al.* for failing to report the outcomes I would want to know about if I were the patient (Will your choice of anesthetic agent affect my memory or my ability to ambulate three months from now?), because these outcomes weren't reported in the studies in question. Nevertheless, when such trials are granted ethics approval, I am saddened by the fact that surrogate outcomes like this are deemed to be sufficient. Some would argue that brain relaxation isn't an important primary measure of anesthetic quality because, in most circumstances, it can be augmented with mannitol. Eight of the 14 studies included this approach, and presumably both the urine and effect size were diluted accordingly.

Beyond brain turgor and notwithstanding these small changes in brain pressures, propofol made no difference to

S. Rashiq, MB (✉)
Department of Anesthesiology & Pain Medicine,
University of Alberta, 8-120J Clinical Sciences Building,
Edmonton, AB T6G 2G3, Canada
e-mail: srashiq@ualberta.ca

neurologic outcomes. It did reduce the incidence of postoperative nausea and vomiting, but that, of course, is old news. The overall conclusion is that no firm recommendation can be made at this time regarding which of the two techniques is better.

Fundamentalist believers on each side of the volatile/total intravenous anesthesia debate will be able to pick holes in this conclusion without too much difficulty. In most cases, propofol was delivered by crude weight- and time-based infusion protocols and not by target-controlled infusion systems. Surely, some will argue, this approach cannot show the drug in its best light. The volatile aficionado will object loudly to the many combinations of isoflurane, sevoflurane, and nitrous oxide in the volatile arms of the trials and to the absence of trials using desflurane: How is it reasonable to lump these inhalation anesthetics together when we know they all perform differently? On the other hand, everyone will find something to buttress the rationale for their current practice, either by finding a favourable surrogate outcome (such as improvement in CPP when using propofol) or by pointing to a lack of evidence for harm when the agent is used.

Even if they were able to be more definitive, the results of this study would have constituted only a small step on the long road to bringing more scientific rigour to the art of neurosurgical anesthesia. The arguably more important unanswered questions of the day lurk beyond the penumbra of this meta-analysis of studies involving the young, healthy, and neurologically intact population: How can we meaningfully monitor the at-risk brain? What is the best anesthetic technique in the setting of raised intracranial pressure? What are the functional consequences of intraoperative hemodynamic fluctuations? These unknowns would be discouragingly familiar to practitioners of the previous generation. Beyond the usual bromides about hyperglycemia and hyperthermia, those who read journals and attend conferences in the hope of finding ways to help their craniotomy patients retain maximal function are rarely sated.

Maybe the task is all of no consequence. The mere fact that anesthesia providers yearn to identify areas in which our ministrations are therapeutic rather than merely facilitatory³ does not *ipso facto* make them exist. Could it be that no amount of pharmacological jiggery-pokery is any match for the gross distortions of structure and function that ensue when the skull is opened, and that provided we keep the patient still and avoid the most egregious errors, our choice of anesthetic agent is immaterial?

I certainly hope not. There is a school of thought that holds the traditional immediate postanesthesia outcomes, such as time to eye-opening, as being of little relevance in the neuroanesthesia context.⁴ Instead, we are admonished

to focus on longer-term outcomes such the ability to perform high-level cognitive tasks well after healing. If we knew a given act or omission in the operating room would result in losing a meaningful piece of subtle brain function many weeks later, wouldn't we pay careful heed? This question must first be settled.

When the next iteration of this analysis takes place, I look forward to it being able to draw from a collection of new comparative studies of maintenance agents in craniotomy. All being well, each study will report clinically meaningful outcomes in the same manner and using the same scales. Furthermore, careful attention will be paid to the now universally accessible reporting conventions for randomized controlled trials so that each constituent trial will routinely have high-quality scores.⁵ With this approach, one method might be found to be better than the others, even if by only a small margin. In the meantime, we must leave the two techniques in the hands of curious workaday clinical anesthesiologists to battle it out in the traditional way. Choose propofol or choose vapour for the maintenance of anesthesia for elective craniotomy in the neurologically intact. Because, based on the current evidence, the winner is....you.

Et le gagnant est...

Est-ce que vous préférez lire des travaux de recherche consistant en études qui appuient votre façon de pratiquer? Ne vous inquiétez pas – vous n'êtes pas seuls. Le biais de confirmation, c'est-à-dire la tendance à favoriser les informations qui confirment nos convictions existantes, est répandu dans notre spécialité.¹ À cet égard, les pages de ce numéro comprennent au moins un article avec lequel vous serez d'accord et ce, particulièrement si vous prenez soin d'adultes en bonne santé subissant une craniotomie non urgente pour l'ablation d'une tumeur ou le clippage d'un anévrisme. En fait, même si de tels cas ne font pas partie de votre répertoire de pratique, la revue méthodique et la méta-analyse de Chui *et coll.*² méritent votre attention; en effet, ces études vous permettront d'apprécier les agents que vous choisissez pour le maintien de l'anesthésie générale dans n'importe quelle circonstance – sauf si votre choix se porte sur le desflurane, mais une chose à la fois.

Ces chercheurs ont tenté de répondre à une question apparemment simple et, selon moi, très pertinente: les patients sains subissant une neurochirurgie supra- ou infra-tentorielle non urgente bénéficient-ils, de quelque façon significative qui soit, d'une perfusion de propofol plutôt que d'un volatile? Gardant à l'esprit la puissance limitée des petites études individuelles qui constituent cette portion de la littérature en neuroanesthésie, les auteurs en

ont combiné autant que possible. Ils ont été scrupuleux dans leur stratégie analytique et circonspects dans leurs présomptions, et ils se sont avancés à pas comptés lorsqu'ils étaient confrontés aux incohérences dans la façon que de telles études sont réalisées et rapportées. En fait, leurs pas étaient tellement bien comptés qu'ils ont dû abandonner bon nombre des comparaisons qu'ils avaient l'intention de faire entre les deux techniques, à cause des incohérences dans la façon que les diverses études rapportaient les résultats en question.

Qu'ont-ils découvert? Le maintien du propofol est associé à une légère réduction (5,2 mmHg) de la pression intracrânienne (PIC) par rapport à l'anesthésie à base d'halogénés. Les épisodes d'hypotension sont moins probables avec le propofol (risque relatif = 0,74) et, en concordance avec ces deux observations, l'utilisation de propofol est associée à une augmentation (16,3 mmHg) de la pression de perfusion cérébrale (PPC). Malgré ces résultats, leur critère d'évaluation principal était la relaxation cérébrale, et ils ont démontré que le choix d'agent de maintien de l'anesthésie ne faisait aucune différence à cet égard. Cette observation mérite réflexion, et pas seulement à cause des résultats. Le résultat le plus important de tous ces efforts de recherche (parmi les 1599 citations initiales identifiées, 14 études portant sur 1819 patients ont été analysées) consiste en une échelle arbitraire à quatre points sur laquelle le chirurgien note l'état du cerveau en y enfonçant son index droit lorsque la calotte crânienne est soulevée. Bien entendu, nous souhaitons tous que le chirurgien travaille dans les meilleures conditions qui soient, mais la véritable raison pour laquelle nous le souhaitons réside dans le fait qu'en procédant ainsi, nous améliorons les chances, même si ce n'est que très légèrement, du meilleur pronostic possible pour le patient.

Je ne peux critiquer Chui *et coll.* parce qu'ils n'ont pas rapporté les résultats qui m'intéresseraient si j'étais un patient (votre choix d'agent anesthésique va-t-il affecter ma mémoire ou ma capacité à me déplacer dans trois mois?) – ces résultats n'étaient pas rapportés dans les études en question. Toutefois, lorsque de telles études obtiennent l'accord du comité d'éthique, je me demande comment des résultats de substitution tels que ceux décrits ici sont jugés comme étant suffisants. Certains avanceraient que la relaxation cérébrale n'est pas une mesure primaire importante de la qualité de l'anesthésie parce que, dans la plupart des cas, elle peut être accrue à l'aide de mannitol. Huit des 14 études incluaient cette approche, et on peut présumer que l'urine et l'ampleur de l'effet ont été diluées en conséquence.

Au-delà du turgor du cerveau et si on ne tient pas compte de ces légères modifications en matière de pression cérébrale, le propofol n'a eu aucun impact sur les devenir neurologiques. Le propofol a réduit l'incidence des nausées

et vomissements postopératoires – mais rien de nouveau là. La conclusion globale est qu'aucune recommandation définitive ne peut être faite à l'heure actuelle quant à savoir laquelle des deux techniques est la meilleure.

Les convaincus extrêmes dans les deux camps du débat entre anesthésie à base d'halogénés et anesthésie intraveineuse totale trouveront indubitablement des failles à cette conclusion. Dans la plupart des cas, le propofol a été administré selon des protocoles de perfusion grossièrement basés sur le poids et le temps, et non pas via des systèmes d'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. Évidemment, soutiendront certains, cette approche ne montre pas le médicament sous son meilleur jour. Le fervent défenseur de l'anesthésie à base d'halogénés s'indignera haut et fort contre les nombreuses combinaisons d'isoflurane, de sévoflurane et de protoxyde d'azote dans les bras halogénés des études et contre l'absence d'études utilisant le desflurane: comment peut-on raisonnablement amalgamer ces agents anesthésiques par inhalation, alors que nous savons tous qu'ils ont chacun un profil de performance bien distinct? En revanche, chacun trouvera un argument qui étayera et justifiera ses choix de pratique actuels, soit en trouvant un résultat de substitution favorable (comme par ex. l'amélioration de la PPC lors de l'utilisation de propofol) ou en soulignant l'absence de données probantes d'effets néfastes lorsque l'agent est inoffensif.

Même s'ils avaient pu être plus tranchés, les résultats de cette étude n'auraient constitué qu'un petit pas sur la longue route vers davantage de rigueur scientifique dans l'art qu'est l'anesthésie neurochirurgicale. Les questions du jour supposément plus importantes et demeurées sans réponse se tapissent dans la pénombre de cette méta-analyse d'études portant sur une population jeune, en bonne santé et intacte sur le plan neurologique: comment peut-on monitorer de façon pertinente le cerveau à risque? Quelle est la meilleure technique anesthésique lorsque la pression intracrânienne est élevée? Quelles sont les conséquences fonctionnelles des fluctuations hémodynamiques peropératoires? Ces inconnues seraient malheureusement bien familières pour les praticiens de la génération précédente. Au-delà des platitudes usuelles concernant l'hyperglycémie et l'hyperthermie, ceux qui lisent des revues et assistent à des congrès dans l'espoir de trouver des façons d'aider leurs patients devant subir une craniotomie à conserver autant que possible leurs fonctions ne sont que rarement exaucés.

La tâche est peut-être sans conséquence. Le simple fait que les fournisseurs d'anesthésie aspirent à mettre le doigt sur des domaines où nos actes adoptent une valeur thérapeutique plutôt que simplement facilitante³ ne leur accorde pas, par le fait-même, une existence propre. Est-il possible qu'aucune manipulation pharmacologique ne soit de taille à tenir tête aux distorsions structurelles et

fonctionnelles grossières qui suivent l'ouverture de la boîte crânienne et que, tant qu'on parvient à maintenir le patient immobile et à éviter les erreurs les plus flagrantes, notre choix d'anesthésique n'a aucun impact?

J'espère sincèrement que ce n'est pas le cas. Il existe une école de pensée qui considère les devenirs post-anesthésie immédiats conventionnels, tels que le temps jusqu'à ouverture des yeux, comme n'ayant que peu de pertinence dans le contexte de la neuroanesthésie.⁴ Au lieu de cela, on nous conseille de nous concentrer sur les devenirs à plus long terme tels que la capacité de bien accomplir des tâches cognitives de haut niveau après le rétablissement. Si nous savions que tel acte ou telle omission en salle d'opération avait pour résultat la perte d'une portion importante de fonctionnement cérébral subtil plusieurs semaines plus tard, ne ferions-nous pas particulièrement attention? Cette question doit d'abord obtenir une réponse.

Lorsqu'une telle analyse sera à nouveau menée, j'aurai hâte de pouvoir obtenir des informations tirées d'une multitude de nouvelles études comparatives portant sur les agents de maintien de l'anesthésie en craniotomie. Dans un monde parfait, chaque étude rapportera des résultats importants d'un point de vue clinique, de la même manière et en utilisant les mêmes échelles. En outre, une attention particulière sera portée aux conventions de communication des résultats, désormais accessibles universellement, des études randomisées contrôlées, de telle sorte que chaque étude affichera fréquemment des scores de qualité élevée.⁵ Grâce à cette approche, on pourra

conclure quelle méthode est supérieure aux autres et ce, même si la différence est minime. En attendant, nous devons laisser ces deux techniques dans les mains des anesthésiologistes cliniques curieux afin qu'ils en débattent de façon traditionnelle. Choisissez le propofol ou les agents halogénés pour maintenir l'anesthésie lors d'une craniotomie non urgente chez le patient intact d'un point de vue neurologique. Parce que, selon les données probantes actuelles, le gagnant c'est... vous.

Conflicts of interest None declared.

Conflit d'intérêt Aucun.

References

1. Stiegler MP, Neelankavil JP, Canales C, Dhillon A. Cognitive errors detected in anaesthesiology: a literature review and pilot study. *Br J Anaesth* 2012; 108: 229-35.
2. Chui J, Mariappan M, Jigesh M, Manninen P, Venkatraghavan L. Comparison of propofol and volatile agents for maintenance of anesthesia during elective craniotomy procedures: systematic review and meta-analysis. *Can J Anesth* 2014; 61: this issue. DOI:10.1007/s12630-014-0118-9.
3. Gelb AW, Wilson JX, Cecchetto DF. Anesthetics and cerebral ischemia – should we continue to dream the impossible dream? *Can J Anesth* 2001; 48: 727-31.
4. Nathanson M, Columb M. Research on neuroanaesthesia and real outcomes. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29: 360-1.
5. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 2010; 152: 726-32.