

Directe decompressiechirurgie voor de behandeling van ruggenmergcompressie veroorzaakt door tumormetastasen: een gerandomiseerde studie

Bron: Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. *Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial.* *Lancet* 2005;366:643-8.

Door: Prof. dr. F. Van Calenberg, neurochirurg, Leuven.

Achtergrond: De standaardbehandeling van ruggenmergcompressie die veroorzaakt wordt door tumormetastasen, is toediening van corticosteroïden en radiotherapie. De rol van chirurgie is nog niet bewezen. De auteurs onderzochten de werkzaamheid van directe decompressiechirurgie.

Methoden: Voor deze gerandomiseerde, multi-institutionele, niet-geblindeerde studie deelden de auteurs patiënten met ruggenmergcompressie veroorzaakt door tumormetastasen, willekeurig in voor chirurgie gevolgd door radiotherapie (n=50) of voor uitsluitend radiotherapie (n=51). Voor beide behandelgroepen werd de radiotherapie gegeven in 10 fracties van 3 Gy. Het primaire eindpunt was de mogelijkheid om te lopen. Secundaire eindpunten waren urinecontinentie, spiersterkte en functionele status, de behoefte aan corticosteroïden en opiaten, en de overlevingstijd. Alle analyses waren 'intention to treat'.

Resultaten: Na een interimanalyse werd de studie gestaakt, omdat het criterium van een vooraf bepaalde vroege beëindigingsregel was behaald. Het resultaat was dat 123 patiënten onderzocht werden voor geschiktheid voordat de studie werd gestaakt, en 101 patiënten gerandomiseerd werden. Na behandeling waren er significant (95% BI: 2,2-19,8; p=0,001) meer patiënten uit de chirurgische groep (42/50; 84%) die konden lopen dan uit de radiotherapiegroep (29/51; 57%). Patiënten die behandeld waren met chirurgie behielden bovendien langer de mogelijkheid om te lopen dan patiënten die uitsluitend met radiotherapie waren behandeld (gemiddeld 122 versus 13 dagen; p=0,003). Tweeëndertig patiënten konden aan het begin van de studie niet lopen; significant meer patiënten uit de chirurgiegroep kregen het vermogen om weer te lopen terug dan patiënten uit de radiotherapiegroep (10/16 (62%) versus 3/16

(19%); p=0,01). De behoefte aan corticosteroïden en opiaten was significant gereduceerd in de chirurgiegroep.

Conclusie: Directe decompressiechirurgie gevolgd door postoperatieve radiotherapie is superieur aan uitsluitend radiotherapie voor de behandeling van patiënten met ruggenmergcompressie veroorzaakt door tumormetastasen.

Commentaar:

In dit artikel in *The Lancet* publiceren Patchell en collega's de resultaten van een gerandomiseerde studie uitgevoerd bij patiënten met ruggenmergcompressie door wervelmetastasen van systemische kankers. Uitgebreide neurochirurgische decompressie, meestal langs een anterieure of posterolaterale toegangsweg, zo nodig geassocieerd met stabilisatie met osteosynthesemateriaal, en binnen 14 dagen gevolgd door bestraling, werd vergeleken met radiotherapie alleen, wat in de meeste centra op dit ogenblik de klassieke behandeling is. De verschillen in het voordeel van de chirurgische behandeling waren zo duidelijk dat de studie stopgezet werd na een interimanalyse: geopereerde patiënten bleven langer ambulant, en paraplege patiënten herwonnen veel vaker de mogelijkheid om te lopen.

Neurochirurgische behandelingen bij tumorale aandoeningen waren nog niet vaak het onderwerp van een dergelijke goed uitgevoerde gerandomiseerde studie. Zelden was het voordeel van de operatie zo groot. De impact van deze resultaten op de neurochirurgische praktijk zou wel eens groot kunnen zijn. Ongeveer 20 jaar geleden werd de chirurgische behandeling van wervelmetastasen grotendeels verlaten, onder andere na de publicatie van de negatieve resultaten van een gerandomiseerde studie die radiotherapie en laminectomie vergeleek.¹ De technologische evolutie in wervelkolomchirurgie, vooral de anterieure toegangswegen en de betere stabilisatiemogelijkheden, maakten een nieuwe studie onontbeerlijk.

Er zijn evenwel niet veel centra uitgerust om dergelijke complexe multidisciplinaire ingrepen uit te voeren in de spoedeisende setting van een kankerpatiënt met een (dreigende) dwarslaesie. Alleen teams met veel ervaring in complexe wervelkolomchirurgie, die ook 's nachts en in het weekend in staat zijn om de aangepaste ingreep uit te voeren, zullen de resultaten van deze studie kunnen benaderen. Wanneer men onvoorbereid en onervaren aan dergelijke chirurgie begint, loopt de patiënt een groot risico op toegenomen morbiditeit of

zelfs mortaliteit. Wellicht zal het onvermijdelijk zijn om de behandeling van deze patiënten op één of andere wijze nationaal te organiseren.

Een ander probleem is de patiëntselectie voor deze zware therapie. In de hier beschreven studie werden alleen patiënten geïncludeerd met een levensverwachting met een minimum van drie maanden die 'goed genoeg waren om aanvaardbare kandidaten voor chirurgie te zijn' ('good enough to be acceptable surgical candidates'). Deze selectie is natuurlijk altijd wat arbitrair en niet zonder verregaande ethische implicaties. Het risico bestaat dat centra waar de chirurgische mogelijkheden voorhanden zijn, veel patiënten 'goed genoeg' zullen vinden, terwijl patiënten die zich presenteren in een centrum met minder ervaring 'niet goed genoeg' genoemd zullen worden, zelfs in een objectief betere klinische toestand.

Hieruit blijkt alleszins dat de implementatie van evidence based richtlijnen in de neurochirurgie niet zo eenvoudig is als voor farmacologische behandelingen.

Referentie

1. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980;53:741-8.

Calciumantagonist en ACE-remmer in plaats van een diureticum en bètablokker als eerste stap bij hypertensie?

Bron: Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.

Door: dr. P.J. Nederkoorn, neuroloog in opleiding, Amsterdam.

In de huidige NHG-standaard is op dit moment bij hypertensie het voorschrijven van een diureticum de eerste stap, bij onvoldoende effect gevolgd door een

bètablokker. In de ASCOT-studie vergelijken Dählof et al. de combinatie van thiazide (diureticum) en atenolol (bètablokker) met amlodipine (calciumantagonist) en perindopril (ACE-remmer). De auteurs concluderen dat de combinatie van amlodipine en perindopril een beter effect heeft op het voorkomen van cardiovasculaire eindpunten en bovendien dat er minder diabetes ontstaat in de groep die hiermee behandeld werd, een bekend nadelig gevolg van thiazidepreparaten. Dit was de reden om de studie voortijdig te beëindigen, waardoor de statistische kracht ten aanzien van andere uitkomstparameters enigszins tekort schoot. De hazard ratio (HR) voor het ontstaan van een niet-fataal hartinfarct is 0,90 (0,79-1,02). Voor de overige cardiovasculaire eindpunten (bijvoorbeeld voor het optreden van een beroerte) valt de HR ook in het voordeel van amlodipine en perindopril uit.

Commentaar:

De studie van Dahlof et al. is goed uitgevoerd en op het resultaat, een licht voordeel voor amlodipine en perindopril, lijkt weinig af te dingen. Het is wel goed te beseffen dat het gaat om een pragmatische studie. In plaats van afzonderlijke middelen tegen elkaar of tegen een placebo af te zetten, worden in deze studie twee combinaties van medicijnen, in feite dus twee behandelingsstrategieën, met elkaar vergeleken. Dit heeft als nadeel dat men achteraf niet weet welk middel het belangrijkste aandeel heeft gehad in het studieresultaat, en ook dat er niet gespeculeerd kan worden over eventuele werkingsmechanismen. Dit maakt de studie overigens niet minder bruikbaar voor de klinische praktijk, waar juist vaak combinaties van antihypertensiva voorgeschreven moeten worden. Er is sprake van 26% cross-over tussen de twee groepen wat het gerapporteerde gunstigere effect van amlodipine en perindopril versterkt. Naast het gevonden effect op de cardiovasculaire eindpunten, wat overigens niet geheel verklaard kan worden door bloeddrukdaling alleen, is ook het effect op het ontstaan van diabetes belangrijk voor de klinische praktijk.

De ASCOT-studie laat enkele vragen open. Het 'verwijsfilter' is niet duidelijk omschreven. Welke patiënten worden nu precies geïncludeerd en naar welke populatie mogen de resultaten dus geëxtrapoléerd worden? Daarnaast is niet duidelijk wat er met de oorspronkelijke medicatie die de patiënten gebruikten voorafgaand aan de studie, is gebeurd. Tot slot is het belangrijk om te beseffen dat het gevonden effect relatief klein is.

In de context van deze studie wordt bovendien

niet over de kosten gepraat. Er is een goede kosten-effectiviteitsanalyse nodig om uit te maken of het zinvol is om vanaf nu bij alle patiënten met hypertensie te starten met de (duurdere) combinatie van amlodipine en perindopril in plaats van thiazide en een bètablokker.

Systematisch review van foutieve diagnoses van conversiesymptomen en 'hysterie'

Bron: Stone J, Smyth R, Carson A, Lewis S, Prescott R, Warlow C, et al. *Systematic review of misdiagnosis of conversion symptoms and 'hysteria'*. *BMJ* 2005; 331:989.

Door: Dr. H.C. Weinstein, neuroloog, Amsterdam.

Doel: Verlammingen, aanvallen en sensorische symptomen die niet verklaard kunnen worden door een organische aandoening, worden doorgaans toegeschreven aan conversiesymptomen. Een aantal patiënten dat deze diagnose krijgt, blijkt vervolgens een ziekte te hebben die hun eerste presentatie verklaart. Het doel van deze studie was om na te gaan, hoe vaak een dergelijke foutieve diagnose wordt gesteld en of dit minder vaak gebeurt sinds de wijdverspreide mogelijkheid van hersenimaging.

Ontwerp: Systematische review.

Databronnen: Medline, Embase, PsycINFO, Cinahl databases en onderzoek van referentielijsten.

Reviewmethoden: Studies, vanaf 1965, werden geïncludeerd over diagnostische resultaten van volwassenen met motorische en sensorische symptomen die niet verklaard konden worden door een aandoening. Deze artikelen werden kritisch geëvalueerd en er werd een multivariate, 'random' effect, meta-analyse van de resultaten uitgevoerd.

Resultaten: Zevenentwintig studies met een totaal aantal patiënten van 1.466 en een mediane follow-upperiode van 5 jaar waren geschikt voor inclusie.

Vroege studies waren van slechte kwaliteit. Een significante ($p < 0,02$) afname werd waargenomen in de gemiddelde hoeveelheid foutieve diagnoses vanaf 1950 tot nu toe; 29% (95% BI: 23-36) in de jaren '50; 17% (95% BI: 12-24) in de jaren '60; 4% (95% BI: 2-7) in de jaren '70; 4% (95% BI: 2-6) in de jaren '80; en 4% (95% BI: 2-6) in de jaren '90 van de vorige eeuw. Deze afname was onafhankelijk van geslacht, leeftijd en het moment dat de geïncludeerde patiënten symptomen vertoonden.

Conclusie: In de vroege studies werd een grote hoeveelheid foutieve diagnoses gerapporteerd, maar sinds 1970 is de gemiddelde hoeveelheid gedaald naar slechts 4%. Deze afname wordt waarschijnlijk in hogere mate veroorzaakt door een verbetering van de studiekwaliteiten dan door verbeterde diagnostische nauwkeurigheid als gevolg van de introductie van CT-scans van de hersenen.

Commentaar:

Voor de meeste neurologen blijft het moeilijk om de diagnose conversie of beter de afwezigheid van een neurologische verklaring voor de klacht van een patiënt, vast te stellen. Dit komt mede door het feit dat in 1965 in een beroemde studie gevonden werd dat bij 33% van de onderzochte patiënten met 'hysterie' later alsnog een neurologische diagnose werd vastgesteld. In dit systematische overzicht van Stone et al. werd vastgesteld dat dit getal de laatste jaren sterk is gedaald en dat in de onderzochte studies er hooguit sprake is van een fout-negatieve diagnose van 4,2% (95% BI: 2,4-7,1). Terwijl er echter altijd werd gedacht dat deze verbetering een gevolg was van de introductie van nieuwere neuroradiologische technieken, blijkt uit dit onderzoek dat de verbetering al voor deze introductie heeft plaatsgevonden. De auteurs verwijten deze getalsmatige verbetering dan ook voornamelijk aan de matige kwaliteit van de studies voor 1970. Ondanks dit lage aantal fout-negatieve diagnoses wijzen de auteurs terecht op het feit dat met name bij patiënten met bewegingsstoornissen en loopstoornissen de diagnose 'hysterie' of conversie nog steeds te vaak wordt gesteld.

GEBRUIKT U MEDICIJNEN TEGEN HOGE BLOEDDRUK?

Hoge bloeddruk gaat vaak samen met diabetes. 250.000 mensen in Nederland hebben diabetes zonder dat ze het zelf weten. Daarom zou iedereen de Diabetes Risico Test moeten doen op www.diabetesfonds.nl of bel 0800 - 5766 123

 **Diabetes Fonds**

