

VA RIO



1^e jaargang nummer 11

Beste collega's,

Het jaar is bijna ten einde, de mooie dagen lijken voorbij en de herfst is nu echt begonnen. Hopelijk hebben jullie allemaal geen jetlag overgehouden aan de wintertijd. Collega Trudy Pols heeft haar Quintesse verzameling ook beschikbaar gesteld, dus vanaf nu kan het ook voorkomen dat er af en toe iets uit een Quintesse in het VA RIO komt te staan. Verder ben ik er de vorige keer niet aan toe gekomen, maar Thomas de Lange stuurde mij een tijdje geleden een interessant artikel over de effecten van een 12 weken durende hardloopp programma op jongeren en volwassenen met complexe stemmingsstoornissen. Deze keer heb ik tijd gemaakt om het artikel te verwerken.

Veel leesplezier

Groetjes,

Jetske

NTVG

Amitriptyline nauwelijks effect bij lage rugpijn, C4066

Een lage dosis van het tricyclische antidepressivum amitriptyline heeft na een half jaar geen duidelijk effect op pijn en arbeidsongeschiktheid bij chronische aspecifieke lage rugpijn.

Dat blijkt uit een zorgvuldig geblindeerde trial onder 146 patiënten met chronische lage rugpijn – de meesten man en van middelbare leeftijd. (JAMA Internal Medicine. 2018; online 1 oktober) Donna Urquhart en collega's van de Monash University in Melbourne en de Vrije Universiteit in Amsterdam gaven de helft van de deelnemers 25 mg amitriptyline, de andere helft als placebo 1 mg benzotropine, een anticholinergicum met dezelfde bijwerkingen, zoals droge mond en obstipatie. Na 3 en na 6 maanden vroegen ze onder meer naar de ernst van de pijn (VAS-score op een schaal van 0-100 punten), fysieke beperkingen (Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) met een schaal van 0-24 punten) en hinder en verzuim bij het werken.

Als primaire uitkomstmaat gebruikten de onderzoekers de pijnintensiteit. Hoewel de pijnintensiteit bij de amitriptylinegebruikers 7,81 punten lager lag (95%-BI: -15,7 - 0,10) dan bij de placebogebruikers, was dit verschil aanzienlijk minder dan de 15 punten die de onderzoekers van tevoren klinisch relevant hadden genoemd. Ook op de secundaire uitkomstmaten was er geen voordeel voor amitriptyline, met uitzondering van een klein verschil in fysieke beperkingen na 3 maanden: in de amitriptylinegroep was de score op de RMDQ 1,62 punten lager (95%-BI: -2,88 - -0,36) dan in de controlegroep. De onderzoekers beschouwden echter een verschil van 3 punten pas als klinisch relevant. Na 6 maanden waren er geen statistisch significante verschillen in beperkingen, verzuim of hinder tussen de beide groepen.

Omdat de gevonden verschillen – hoewel gering en grotendeels niet-significant – wel in het voordeel van de amitriptylinegroep uit leken te vallen, beargumenteren de onderzoekers dat de dosis amitriptyline mogelijk te laag zou zijn. Ze adviseren dan ook het effect van hogere doseringen amitriptyline verder te onderzoeken.

Overleving pancreascarcinoom blijft laag, C4051

Ydia van der Geest en collega's van de Dutch Pancreatic Cancer Group brachten deze groep in kaart (Cancer Med. 2018; online 6 september). In de periode 2006-2014 waren er 5964 mensen in Nederland met niet-gemetastaseerde, niet-gereceerde pancreaskanker. Deze groep werd in de loop van de jaren kleiner en ouder, vooral doordat men steeds vaker wel voor een resectie koos, met name bij jongere patiënten (< 75 jaar). Veel overige patiënten zullen bewust hebben gekozen voor een terughoudend behandelbeleid. Dit blijkt onder andere uit het ontbreken van pathologische bevestiging bij 53%.

Naast ernstige comorbiditeit is ook arteriële betrokkenheid een contra-indicatie voor resectie. Dit was bij 39% van de patiënten in deze groep het geval. Aangezien het aantal patiënten dat chemotherapie kreeg toenam – met name onder de jongere patiënten – hopen de onderzoekers dat behandelaren alsnog een resectie overwegen zodra de tumor kleiner is geworden.

Dat de 5-jaarsoverleving van pancreascarcinoom ondanks de toegenomen behandelingen nog steeds zo laag is, heeft volgens Amerikaanse onderzoekers te maken met de relatief lage financiering vanuit het National Cancer Institute (Ann Surg. 2018; online 4 september). In verhouding tot het aantal verloren levensjaren, kreeg pancreaskanker in de periode 1997-2016 veel minder financiering (\$1,4 miljard; €1,2 miljard) dan andere kankersoorten. Het geld voor pancreaskanker leverde echter meer op: per procent toename in 5-jaarsoverleving kostte onderzoek naar longkanker en colorectaal carcinoom respectievelijk 1,7 en 1,6 miljard dollar (circa € 1,5 miljard) méér dan 1 procent winst in de overleving van pancreaskanker, terwijl ook melanoom, non-Hodgkin-lymfoom en leverkanker miljoenen duurder waren. Kanttekening hierbij is dat het onderzoek bij kankersoorten met een betere prognose zich meer richt op de kwaliteit van leven, waardoor de opbrengst niet in de berekening van deze onderzoekers is meegenomen.

Carpaletunnelsyndroom, een klinische diagnose, D2862

Carpaletunnelsyndroom (CTS) is een klinische syndroomdiagnose. Er bestaat geen internationale consensus over de referentietest voor de diagnose 'CTS', wat de beoordeling van de diagnostische waarde van tests bemoeilijkt.

De prevalentie en de ernst van de aandoening nemen toe met de leeftijd en de aandoening komt meer voor bij vrouwen.

Daarnaast vormen ook overgewicht, zwangerschap, diabetes mellitus, reumatoïde artritis, hypo- en hyperthyreoïdie, posttraumatische en congenitale vormafwijkingen van de carpale tunnel en ovariëctomie een risico voor het ontwikkelen van CTS. Werk gerelateerde risicofactoren, zoals snel repeterende bewegingen, hand- en armtrillingen en ongunstige werkhoudingen kunnen CTS veroorzaken en in stand houden.

Bij patiënten met een klinisch beeld dat voldoet aan de typische kenmerken van CTS kan de diagnose gesteld worden zonder aanvullend onderzoek. Het klassieke klinisch beeld is intermitterende tintelingen, pijn of een dof gevoel aan de palmaire zijde van de duim, wijsvinger, middenvinger en de radiale helft van de ringvinger bij een volwassen patiënt, vaak een vrouw van middelbare leeftijd. Deze klachten worden erger door bepaalde houdingen of bewegingen. De patiënt wordt 's nachts wakker van de klachten en gaat dan met de hand en pols 'wapperen' om de klachten te verminderen. Vaak zijn de klachten bilateraal aanwezig.

Het gebruik van provocatietests, vragenlijsten en handdiagrammen wordt afgeraden vanwege hun beperkte diagnostische waarde.

Bij het lichamelijk onderzoek bij een vermoeden op CTS is er sprake van gestoorde sensibiliteit in het verzorgingsgebied van de N. medianus. Zwakte van de M. abductor pollicis brevis, bij het onderzoek van deze spier laat de patiënt de handrug op een platte ondergrond rusten terwijl hij of zij de duim in de richting van het plafond beweegt met weerstand tegen het metacarpofalangeaal gewricht. En zwakte van de M. opponens pollicis; de duim wordt tegen weerstand naar de basis van de pink gericht.

Aanvullend onderzoek is geïndiceerd wanneer een patiënt niet alle typische kenmerken van CTS vertoont of wanneer er twijfel bestaat over de diagnose. Indien beschikbaar verdient zenuwechografie de voorkeur; zenuwgeleidingsonderzoek is een goed alternatief.

Bij de behandeling van een patiënt met CTS kan gekozen worden voor een afwachtend beleid, conservatieve therapie (polsspalk of glucocorticoïdinjectie) of chirurgische behandeling. Bij een afwachtend beleid zullen de klachten bij 20-50% van de patiënten afnemen. Bij een spalk is dat 30-50% en bij glucocorticoïdinjecties ongeveer 50% van de patiënten. Zowel bij een afwachtend beleid als bij conservatieve therapie is de kans groot dat de klachten terugkeren. Bij glucocorticoïdinjecties is het aan te bevelen om hooguit 2 injecties met een langwerkend glucocorticoïd te geven in een en dezelfde klachtenperiode; het interval tussen de injecties moet minimaal 2 weken zijn. Een proefbehandeling met een glucocorticoïdinjectie bij patiënten met klachten van mogelijke CTS dient zorgvuldig overwogen te worden, omdat deze behandeling een effect kan hebben op de betrouwbaarheid van mogelijk toekomstige hulponderzoeken.

Bij 75-90% van de patiënten die een chirurgische behandeling ondergaan, zijn de klachten na 6 maanden blijvend verbeterd. De recidiefkans is ongeveer 5%.

Zenuwblokkade als voorspeller voor chirurgische interventie?, C4062

Voor de behandeling van neuropathische pijn door perifeer zenuwletsel kan chirurgisch ingrijpen worden overwogen als conservatieve behandeling niet afdoende is. Met behulp van een diagnostisch pijnblok worden patiënten geselecteerd die baat zullen hebben bij het chirurgisch doornemen van de aangedane zenuw. De voorspellende waarde van een diagnostisch pijnblok blijkt echter slecht, concluderen Martijn Malessy (LUMC) en collega's in PLOSone (online 12 september 2018).

In de periode 2008-2013 behandelden de onderzoekers 24 patiënten (11 mannen, 13 vrouwen; gemiddelde leeftijd 43 jaar) met neuropathische pijn bij perifeer zenuwletsel na chirurgie (75%) of trauma (25%), bij wie conservatieve behandeling onvoldoende effect had.

De patiënten kregen gedurende 4 weken 3 keer een injectie, waarbij ze werden geblindeerd voor de inhoud: 2 van de 3 injecties bevatten lidocaïne 1%; de andere bevatte NaCl 0,9%. De pijnklachten verminderden voor minstens enkele uren bij 66% (n = 16) en 42% (n = 10) van de patiënten na respectievelijk de eerste en tweede injectie met lidocaïne tegenover 29% (n = 7) van de patiënten die placebo-injecties kregen. Bij 3 patiënten was er na de injecties sprake van een permanente pijnverlichting waardoor verdere behandeling niet nodig was. Uiteindelijk ondergingen 16 patiënten chirurgie, waarna de klachten bij 7 patiënten verminderden en 9 patiënten geen vermindering ondervonden.

Om de voorspellende waarde van de injecties in beeld te brengen, zetten de onderzoekers de sensitiviteit van de pijnblokkade af tegen de specificiteit en berekenden vervolgens de area onder de curve (AUC). Voor de eerste pijnblokkade met lidocaïne was de AUC slechts 0,35 (95%-BI: 0,077-0,62) en de AUC voor de tweede pijnblokkade was vergelijkbaar met de AUC voor de placebo-injectie. Aangezien er pas van een redelijk voorspellende waarde wordt gesproken bij een AUC vanaf 0,70, adviseren de onderzoekers het gebruik van zenuwblokkades als criterium voor het al dan niet ondergaan van een operatieve interventie te herevalueren

TBV

Nieuwe ontwikkelingen in kankertherapie, nr. 8 2018

Het landschap van de tumorbehandeling is de laatste twintig jaar zeer sterk geëvolueerd. Daardoor kan een patiënt met kanker de ziekte vele jaren met een redelijke fitheid overleven.

Werkhervatting na een kankerbehandeling kan – zij het soms met beperkingen – in een groot aantal gevallen worden gerealiseerd, hetgeen vroeger zelden het geval was. Vele jaren waren chirurgie, radiotherapie en cytostatische behandeling (chemotherapie) de enige therapeutische interventies. Door de kennis van de biochemische achtergrond van veel tumoren is het palet van de behandeling nu sterk verbreed en voor een aantal tumoren specifiek geworden. Daarbij wordt de kanker immunologische behandeling steeds belangrijker. Een complex scenario van vele nieuwe behandelmethoden, vaak in combinatie met de klassieke behandelmethoden, is nu regel geworden. Tumorgerichte farmaca (biologicals)

Gezien de vele complicaties van chemotherapie en het tijdelijke karakter daarvan is het onderzoek het afgelopen decennium vooral gericht op een meer specifieke tumorbehandeling, zo mogelijk ook lokaal, bijvoorbeeld in de vorm van blaasspoeling of van intra-peritoneale injecties met IL-2 bij mesothelioom, of van een intratumorale injectie met chemotherapeutica die in microsferen zijn verpakt. Een nieuwe klasse van chemotherapeutica is daarbij in ontwikkeling.

Behandeling met deze nieuwe klasse van chemotherapeutica wordt target treatment ofwel doelgerichte kankerbehandeling genoemd. Doelgerichte antitumormiddelen zijn er op gericht specifieke moleculen ('moleculaire targets') te beïnvloeden die betrokken zijn bij de tumorgroei en metastasering. Doelgerichte tumormedicatie wordt ook wel moleculair gerichte behandeling genoemd. De gerichte therapieën verschillen van de standaardchemotherapie doordat zij gericht zijn op specifieke moleculaire doelen die worden geassocieerd met de tumor (bijvoorbeeld een specifiek oncogen), terwijl de standaardchemotherapie op snel delende kankercellen is gericht. Gerichte therapieën hebben een meer cytostatische werking, terwijl de klassieke cytostatica veelal met celdood of gestoorde apoptose gepaard gaan. Gerichte therapieën zijn momenteel de kern van veel antikankerbehandelingen aan het worden. Ze ontwikkelen zich tot een hoeksteen van de precisiegeneeskunde.

Inmiddels zijn er vele tientallen doelgerichte farmaca beschikbaar. Diverse middelen zijn nog in de experimentele fase. Om de werking van doelgerichte therapie toe te lichten noem ik het al eerder genoemde HER-2-gen als voorbeeld. Dit oncogen heeft betrekking op de sturing van de humane epidermale groeifactor. Herceptin, een biological, kan door middel van targeting op deze groeifactor de tumorgroei remmen. Een ander voorbeeld is BRAF dat verantwoordelijk is voor maligne melanomen. Vemurafenib (Zelboraf) en dabrafenib (Tafinlar) zijn geneesmiddelen die rechtstreeks gericht zijn tegen het BRAF-oncogen waardoor de tumorgroei wordt geremd. Een oncogen dat bij cervixcarcinoom voorkomt is het eiwit VEGF dat de angiogenese stimuleert. Avastin remt de angiogenese en dus indirect de tumorgroei.

Veel van de farmaca die tot deze groep horen zijn biologicals. Biologicals worden gesynthetiseerd uit biologische grondstoffen. De productie vraagt complexe laboratoriumtechnieken. Ze zijn daarom vaak zeer prijzig. Mede daarom worden doelgerichte antikankermiddelen meestal samen met chemotherapeutica ingezet. Helaas zijn deze doelgerichte antikankermiddelen maar tijdelijk werkzaam, mogelijk door het optreden van nieuwe oncogene mutaties bij de tumorgroei. Doelgerichte therapie geeft ook bijwerkingen zoals diarree, hepatitis (met als gevolg bloedstollingsproblemen), hoge bloeddruk en gastro-intestinale klachten. Avastin kan oogklachten geven.

Immuuntherapie

Onlangs werden antistoffen gesynthetiseerd die gericht tumorcellen kunnen uitschakelen. Verder zijn er technieken ontwikkeld om de functies van de lymfocyten (die de as zijn van het cellulaire immuunsysteem) zo te modificeren dat ze effectief kankercellen kunnen doden. Drie verschillende typen lymfocyten zijn verantwoordelijk voor de specifieke afweer: B-cellen, helper-T-cellen en cytotoxische T-cellen. Daarbij zijn de dendritische cellen belangrijk. Deze programmeren de lymfocyten om receptoren te vormen die zich kunnen binden aan tumorcellen. Op de tumorcelmembraan zitten tumorspecifieke bindingsplaatsen waar de geprogrammeerde lymfocyten met deze antitumorreceptoren op kunnen aangrijpen.

Hieronder enkele van de recente behandelingsmogelijkheden in zoverre deze al actueel zijn bij de klinische tumorbehandeling.

1. Lymfocytenmodulatie. Lymfocyten hebben van nature remstoffen die de activiteit blokkeren. Deze remmers kan men beschouwen als immunologische checkpoints, die het immunologisch proces in de hand houden. Door antistoffen te maken tegen deze remstoffen kan men lymfocyten zodanig stimuleren dat ze zich aan tumorcellen kunnen binden en deze door lyse kunnen vernietigen. Als voorbeelden: pilimumab is gericht tegen de CTLA4-rem en nivolumab of pembrolizumab verwijdert de PD1-rem.
2. De ontwikkeling van antistoffen tegen de tumorspecifieke antigenen op het tumorceloppervlak. Dit is de snelst groeiende groep van antikankergeneesmiddelen. Bij borstkanker werkt het trastuzumab als antistof tegen het HER-2. Rituximab werkt specifiek op het CD20-antigeen van B-cellymfomen.
3. TIL-(tumorinfiltrerende lymfocyten)-behandeling houdt in dat men de lymfocyten uit een tumor oogst. Deze lymfocyten worden dan in vitro vermeerderd en behandeld en dan weer teruggegeven aan de patiënt in combinatie met IL-2. Deze methode is zeer effectief bij de melanoombehandeling.
4. Intratumorale behandeling met cytokinen. Cytokinen zijn signaaleiwitten die geproduceerd worden door witte bloedcellen. Ze bemiddelen en reguleren de immuunrespons. Men noemt ze ook wel ontstekingsmodulatoren. Twee typen cytokinen worden gebruikt bij patiënten met kanker: interferonen (INFS) en interleukine 2 (IL-2). Deze IL-2-cytokine is een T-cel-groefactor. Ze verhoogt de proliferatie en de immunogene activiteit van de lymfocyten, wat leidt tot een verbeterde antikanker-immuunrespons. IL-2 wordt de laatste jaren vooral toegepast als additief middel bij behandeling met chemotherapeutica, zoals bij intratumorbehandeling van melanomen en nierceltumoren. De interferonen worden eveneens toegepast bij diverse tumoren als blaascarcinoom en ovariumcarcinoom
5. Checkpointremmers. Het afweersysteem is in beginsel goed in staat om kankercellen te herkennen. En om de kankercellen te vernietigen of te voorkomen dat ze uitgroeien tot tumoren. Kankercellen ontwikkelen echter eigenschappen waardoor ze onherkenbaar worden voor het afweersysteem of het afweersysteem kunnen blokkeren. Checkpointremmers maken deze blokkade van het afweersysteem als het ware ongedaan. Daardoor is het afweersysteem weer beter in staat om kankercellen te herkennen, te vernietigen of in toom te houden. Bij een deel van de patiënten kunnen op deze manier uitzaaiingen worden behandeld. De uitzaaiingen blijven dan voor langere tijd (jaren) onder controle: ze groeien niet, of kunnen zelfs helemaal verdwijnen.

Ingezonden stukken

Effects of a 12-week running programme in youth and adults with complex mood disorders

Hoewel de uitkomst van talrijke studies een positief effect suggereren van sporten op de gemoedstoestand, zijn er nog maar weinig studies die het effect hebben onderzocht op patiënten met complexe stemmingsstoornissen. Het besproken onderzoek heeft het effect van hardlopen onderzocht op stress, angst en depressie bij jongeren en volwassenen met complexe stemmingsstoornissen. De deelnemers aan het onderzoek waren leden van een hardlooptroep welke speciaal ontwikkeld is voor patiënten met een complexe stemmingsstoornis. Wekelijks vulde zij vragenlijsten in (Cohen's Perceived Stress Scale, Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory) welke een mogelijkheid boden om het effect van het hardlopen te evalueren. Gegevens werden verzameld van 46 deelnemers over de periode april 2012 tot juli 2015. De uitkomsten toonde een significante afname van depressie, angst en stress. Een jongere leeftijd van de deelnemer, jongere leeftijd bij diagnose en een hogere gevoel van vriendschap met de andere deelnemers werd geassocieerd met lagere scores op depressie, angst en stress en een hogere aanwezigheid.