

# VA RIO



2<sup>e</sup> jaargang nummer 10

## NTVG

### **Niet-gemetastaseerde slokdarmkanker, D3718**

De incidentie van slokdarmkanker stijgt, vooral door een toename van het aantal adenocarcinomen in de distale slokdarm.

Adeno- en plaveiselcelcarcinomen zijn de vaakst voorkomende histologische subtypes en moeten als verschillende entiteiten gezien worden.

De diagnose 'slokdarmkanker' wordt gesteld op basis van histopathologisch onderzoek van bipten; tumorstadiëring wordt verricht met transoesofageale endo-echografie en FDG-PET/CT-onderzoek.

Er zijn verschillende mogelijkheden om patiënten met slokdarmkanker te behandelen, zoals endoscopische resectie, multimodale therapie of definitieve chemoradiotherapie. Sinds 2012 is neoadjuvante chemoradiotherapie gevolgd door resectie de standaardbehandeling van slokdarmkanker, uitgezonderd bij patiënten met een T1- of M1-tumor.

Recentelijk werd in een fase II-studie onderzocht wat het effect is van een behandelstrategie bestaande uit chemoradiotherapie, gevolgd door een afwachtend beleid. Een aanvullende slokdarmresectie vond alleen plaats in geval van een incomplete respons of een recidief. Van de 43 geïncludeerde patiënten was 37% nog in leven na 7 jaar. De onderzoekers concludeerden dat met deze behandelstrategie bij 49% van de patiënten een operatie voorkómen kon worden. Het effect van deze aanpak op de overleving wordt momenteel verder onderzocht in de SANO-trial. In deze trial worden patiënten geïncludeerd bij wie op basis van oesofagogastroduodenoscopie met bipten, transoesofageale endo-echografie met een dunnaaldaspiratie en FDG-PET/CT-onderzoek een complete respons op neoadjuvante chemoradiotherapie verwacht wordt. Deelnemers worden gerandomiseerd tussen een afwachtend beleid of een chirurgische resectie.

Het doel van de huidige PRIDE-studie is om een predictiemodel te maken waarmee op basis van herhaald MRI-onderzoek, FDG-PET/CT-onderzoek, circulerend tumor-DNA en endoscopie met bipten voorspeld kan worden bij welke patiënten een complete respons op neoadjuvante chemoradiotherapie optreedt

In Nederland worden tegenwoordig de meeste operaties minimaal invasief uitgevoerd. Ondanks betere behandel mogelijkheden, is de mortaliteit van slokdarmkanker nog altijd hoog.

### **Insulinepomp aangestuurd door een glucosesensor, D3713**

Aan het begin van deze eeuw werd de glucosesensor geïntroduceerd, ook wel continue glucosemeter (CGM) genoemd. Met een elektrode in het subcutane weefsel kon eenmaal per 5 minuten een glucosewaarde in het interstitiële weefselvocht gemeten worden; de gemeten waarden werden later offline bekeken. Kort daarop volgde de 'real-time' CGM, waarmee de glucosewaarde direct online afgelezen kon worden op de pomp. In deze sensor werden ook data opgeslagen voor offline analyse.

Sinds enige tijd is communicatie mogelijk tussen de glucosesensor en de insulinepomp. Eerst kwam de 'stop by low' waarbij de pomp abrupt stopt bij een vooraf ingestelde lage glucosewaarde. Dit werd gevolgd door de 'stop for low', waarbij de pomp al eerder stopt, zodat de glucosewaarde niet daalt onder het ingestelde niveau. De nieuwste HCL, geïntroduceerd in 2018, betekent een verdergaande integratie van de sensor en de pomp. De basale infusie wordt elke paar minuten aangepast op basis van de glucosewaarde, zodat stabielere glucosewaarden bereikt worden. De maaltijdbolus moet nog wel handmatig gegeven worden. HCL is een hybride van automatische basale infusie en handmatige bolustoediening.

Een recente publicatie in The Lancet beschreef een gerandomiseerde studie waarin de HCL vergeleken werd met de bekende combinatie van pomp met sensor ('sensor-augmented pump', SAP), een combinatie waarbij de patiënt de insuline-infusie zelf moet regelen. Deze studie bij 76 patiënten duurde 12 weken en werd uitgevoerd bij patiënten

van 6 jaar en ouder met diabetes type 1 die al een pomp gebruikten. De HbA1c-waarde moest tussen de 7,5 en 10% (58-86 mmol/mol) liggen ('onvoldoende gereguleerde diabetes'). De interventie bestond uit het gebruik van de insulinepomp 670G (Medtronic Inc) met HCL; deze werd vergeleken met de pomp 640G met real-time CGM (SAP, geen pomp-sensorinteractie).

De primaire uitkomstmaat was het verschil in 'time in range' (TIR), een nieuwe, sensorgerelateerde uitkomstmaat. TIR is het percentage glucosesensorwaarden dat tussen 3,9 en 10,0 mmol/l ligt. Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren het verschil tussen de twee groepen in HbA1c-waarde aan het eind van de studie, de tijd waarin de patiënten hypoglykemisch waren, de tijd waarin zij hyperglykemisch waren, de glucosevariabiliteit en de incidentie van ernstige hypoglykemie. Er was een duidelijk effect van HCL vergeleken met SAP op de primaire uitkomstmaat: de TIR was 65% (SD: 8) bij gebruik van HCL versus 54% (SD: 9) bij SAP (verschil: 8%; 95%-BI: 8,2-13,5). Dit positieve effect werd gevonden bij kinderen en volwassenen van beide geslachten en was onafhankelijk van de HbA1c-waarde of TIR bij aanvang van de studie.

De HbA1c-waarde was na 3 maanden sterker gedaald bij gebruik van HCL dan bij SAP (verschil: 0,36% (4,0 mmol/mol);  $p < 0,001$ ). HCL gaf een statistisch significant sterkere afname van de tijd waarin de patiënten hypoglykemisch waren, de tijd waarin zij hyperglykemisch waren, de gemiddelde glucosewaarde en de glucosevariabiliteit. De HCL functioneerde 71% van de totale trial-tijd. In de resterende tijd stond de HCL uit om redenen als sport en andere activiteiten, maar niet vanwege technisch falen. Ernstige hypoglykemie kwam niet voor. Deze gegevens zijn in overeenstemming met die van een andere, observationele studie waarin eveneens een significante stijging van de TIR werd gezien (TIR bij gebruikelijke behandeling vergeleken met HCL gedurende 3 maanden).

## **Lumbale spondylolisthesis, D3769**

### Typen spondylolisthesis

**Lytische spondylolisthesis** Deze vorm van spondylolisthesis wordt veroorzaakt door spondylolyse en komt voornamelijk voor op wervelniveau L5-S1. De prevalentie van spondylolyse bij volwassenen is 6%; 68% van hen ontwikkelt spondylolisthesis. Bij lytische spondylolisthesis verschuift het wervellichaam, terwijl de wervelboog op zijn plaats blijft. Hierdoor kan een vernauwing van het neuroforamen ontstaan en kan de uittredende zenuwwortel bekneld raken, wat vooral leidt tot radiculaire pijn bij staan en lopen.

**Degeneratieve spondylolisthesis** Deze vorm van spondylolisthesis wordt veroorzaakt door degeneratie van het bewegingssegment en komt met name voor op wervelniveau L4-L5 bij patiënten ouder dan 50 jaar. Bij degeneratieve spondylolisthesis verschuift zowel het wervellichaam als de wervelboog, wat kan leiden tot een vernauwing van het wervelkanaal en tot compressie van de cauda equina. Patiënten presenteren zich meestal met klachten van neurogene claudicatio (uitstralende pijn, dove gevoelens en/of krachtverlies, meestal in beide benen, die optreden bij staan of lopen). Kenmerkend voor degeneratieve spondylolisthesis is dat de klachten afnemen bij vooroverbuigen doordat de diameter van het wervelkanaal dan toeneemt.

**Iatrogene spondylolisthesis** Bij 1,6-32,0% van de patiënten die een decompressie-operatie ondergaan, ontstaat na de operatie iatrogene spondylolisthesis. Door de operatie kan de biomechanica van het geopereerde segment veranderen en dit kan leiden tot instabiliteit, wat resulteert in een spondylolisthesis. Hierdoor kan een vernauwing van het wervelkanaal ontstaan, met als gevolg compressie van de cauda equina. Patiënten presenteren zich met recidiverende klachten van neurogene claudicatio (uitstralende pijn, dove gevoelens en/of krachtverlies, meestal in beide benen, die optreden bij staan of lopen).

**Rugklachten** Het is belangrijk om te vragen naar risicofactoren voor rugklachten, zoals fysiek zwaar werk. Ongeveer 10% van de patiënten met spondylolisthesis ontwikkelt recidiverende lage rugpijn. Bij patiënten met lytische spondylolisthesis treedt de eerste episode van rugpijn vaak op rond het 20e levensjaar. Degeneratieve spondylolisthesis komt op latere leeftijd voor en gaat gepaard met langzaam progressieve, zeurende pijn onder in de rug, die enkele weken aanhoudt.

**Beenklachten** Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen klachten van een radiculair syndroom en klachten van claudicatio. In het geval van een radiculair syndroom treden de klachten op in een dermatoom, dat te herleiden is naar een specifieke zenuwwortel. In het geval van claudicatio is het belangrijk om na te gaan of er sprake is van een neurologische of vasculaire oorzaak. Bij neurogene claudicatio nemen de klachten af zodra de patiënt gaat zitten of vooroverbuigt. Fietsen provoceert de klachten niet. Bij vasculaire claudicatio nemen de klachten af zodra de patiënt stilstaat ('etalagebenen') en nemen de klachten toe bij lopen en bij fietsen. Ook is het belangrijk om te vragen naar cardiovasculaire risicofactoren, zoals doorgemaakte hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, positieve familieanamnese voor hart- en vaatziekten, voedingspatroon, lichamelijke activiteit, roken en alcoholgebruik.

### **Lichamelijk onderzoek**

Bij het lichamelijk onderzoek kijkt men naar de houding van de patiënt, ter beoordeling van de sagittale balans. Een positieve sagittale balans ('uit het lood staan') kan rugklachten veroorzaken door verhoogde spierspanning ter compensatie van de verstoorde balans. Ook is het belangrijk om de lengte en het gewicht van de patiënt te meten; overgewicht is namelijk een risicofactor voor het ontstaan en het in stand houden van rugklachten.

Bij het neurologisch onderzoek let men op paresen (bijvoorbeeld een klapvoet), sensibiliteitsstoornissen en afwijkende reflexen. Vaak is het neurologisch onderzoek niet-afwijkend, terwijl de patiënt wel neurologische klachten heeft.

Bij een spondylolisthesis voelt men bij palpatie van de processus spinosi soms het klassieke 'trapje'.

Bij oudere patiënten is het raadzaam om de heupen te onderzoeken. Heupproblemen kunnen immers rugpijn en uitstralende pijn naar de benen veroorzaken.

Bij het vermoeden van vasculaire claudicatio is het zinvol om de arteriële pulsaties (A. femoralis, A. poplitea, A. tibialis posterior, A. dorsalis pedis) te palperen.

### Beleid

**Rugklachten** Patiënten zonder alarmsymptomen bij wie de rugklachten op de voorgrond staan, worden in eerste instantie conservatief behandeld; bij 76% van de patiënten verbeteren de rugklachten door deze behandeling. Aanvullende diagnostiek is niet nodig, aangezien het beleid voor patiënten met rugklachten op basis van spondylolisthesis hetzelfde is als voor patiënten met specifieke klachten van de lage rug. Pas in het geval van hevige pijn of progressieve neurologische klachten is aanvullende diagnostiek noodzakelijk, bijvoorbeeld een röntgenfoto of MRI-scan.<sup>3</sup> Patiënten met spondylolisthesis die alleen rugpijn hebben worden in principe niet geopereerd, omdat een operatie niet effectief is.

**Beenklachten** Patiënten zonder alarmsymptomen bij wie de beenklachten op de voorgrond staan, kunnen eveneens gedurende 6-8 weken conservatief behandeld worden in de eerste lijn; 83% van de patiënten heeft echter onvoldoende baat bij deze behandeling en moet verwezen worden naar de tweede lijn voor aanvullende diagnostiek en behandeling. Uiteindelijk wordt 5-10% van de patiënten geopereerd.

### Conservatieve behandeling

Patiënten met lumbale spondylolisthesis worden primair conservatief behandeld. De behandeling kan in de eerste lijn worden opgestart en bestaat uit: (a) pijnstilling

volgende de pijnladder; (b) fysiotherapie (stimuleren van dagelijkse activiteiten, stationair fietsen en oefeningen voor rompstabiliteit); (c) een dieet in geval van overgewicht; (d) een lumbosacraal korset (vergroten van de loopafstand en verminderen van de pijn bij dagelijkse activiteiten; vooral effectief bij patiënten met rugklachten); en (e) 'pulsed radiofrequency' (via een pijnspecialist; in geval van neurologische beenklachten).

#### Operatieve behandeling

**Decompressie** Bij een decompressie (laminectomie of interlaminaire decompressie) worden de beknelde zenuwen 'vrij' gelegd, zonder stabilisatie van de wervels (figuur 4a). Dit is een goede behandeloptie voor patiënten met een hoge leeftijd en comorbiditeit. Een decompressie kent een kortere operatieduur en een kortere herstelperiode dan de andere 2 operatietechnieken.

**Decompressie met posterolaterale fusie** Bij een decompressie met posterolaterale fusie wordt na de decompressie autoloog bot over de processus transversii aangebracht en wordt de wervelkolom gestabiliseerd met pedikelschroeven. Deze operatietechniek wordt voornamelijk toegepast bij patiënten met een nauwe discusruimte (waardoor geen 'cage' geplaatst kan worden), bij aanwezigheid van littekenweefsel of bij hoog-lumbale operaties (ter hoogte van het ruggenmerg).

**Decompressie met intercorporele fusie** In Nederland worden de posterieure lumbale intercorporele fusie (PLIF) en de transforaminale lumbale intercorporele fusie (TLIF) het vaakst uitgevoerd. Bij een PLIF wordt beiderzijds een posterieure decompressie verricht, waarna de tussenwervelschijf aan beide kanten wordt verwijderd en beiderzijds in de intervertebrale discusruimte een cage wordt geplaatst. Bij een TLIF wordt aan één zijde het facetgewricht verwijderd, met eventuele additionele centrale decompressie. Vervolgens wordt de tussenwervelschijf via één zijde verwijderd, waarna midden in de intervertebrale discusruimte één U-vormige cage wordt geplaatst. Bij zowel de PLIF als de TLIF wordt de wervelkolom gestabiliseerd met pedikelschroeven. De intercorporele cages zorgen voor een betere sagittale balans, waardoor minder spierspanning nodig is om balansverstoring te compenseren. Momenteel is de keuze tussen deze operatietechnieken met name afhankelijk van de voorkeur van de chirurg. Om in de toekomst een weloverwogen keuze te maken, wordt de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van TLIF en PLIF vergeleken in een Nederlandse gerandomiseerde, multicentrische trial (LIFT-studie).