

Behandeling

Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Corticosteroiden

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Wanneer en in welke dosis moeten corticosteroiden gegeven worden bij patiënten met wervelmetastasen?

Aanbevelingen

Bij pijn

De werkgroep is van mening dat als er kort na radiotherapie in verband met pijnlijke botmetastasen een 'pain flare' optreedt er corticosteroiden (dexamethason of methylprednisolon) kunnen worden gegeven ter bestrijding van de pijn.

Bij symptomatische MESMC of wortelcompressie

Er wordt geadviseerd om bij een onbekende primaire tumor en verdenking op een hematologische maligniteit een weefseldiagnose te verkrijgen voordat gestart wordt met corticosteroiden.

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met symptomatische MESMC of wortelcompressie ten gevolge van wervelmetastasen die geopereerd en/of bestraald gaan worden direct te starten met een bolus van 10 mg dexamethason i.v., gevolgd door 1 dd 8-16 mg dexamethason p.o. Bij risicofactoren (maagulcus in de voorgeschiedenis, gebruik van NSAID's of anticoagulantia) wordt een protonpompremmer bijgegeven. De dexamethason wordt na de operatie of na afloop van de radiotherapie in 1-2 weken volledig afgebouwd op geleide van de klachten.

Bij asymptomatische MESMC

De werkgroep heeft geen consensus bereikt over het wel of niet geven van dexamethason bij patiënten met asymptomatische MESMC ten gevolge van wervelmetastasen die bestraald gaan worden.

Literatuurbespreking:

In deze module komt de rol van corticosteroiden (in de praktijk vooral dexamethason) aan de orde bij de behandeling van pijn (al dan niet geïnduceerd door radiotherapie) ten gevolge van wervelmetastasen en/of bij neurologische uitvalsverschijnselen als gevolg van MESMC.

Pijn bij wervelmetastasen kan ontstaan door prikkeling van het perioost en/of door compressie van de uittrekkende wortel of van het myelum.

1. Pijn

Het effect van corticosteroiden op pijn ten gevolge van botmetastasen zonder compressie van wortels en zonder MESMC is weinig onderbouwd [Leppert 2012⁷¹].

Bij patiënten met wervelmetastasen en symptomatische MESMC is een sterke afname van pijn beschreven na toediening van dexamethason [Greenberg 1980⁶⁷, Vecht 1989⁷⁵]. In de studie van Greenberg werd een bolus van 100 mg dexamethason gegeven met een effect op de pijn binnen enkele uren. In de gerandomiseerde studie van Vecht werd een dosis van 100 of 10 mg dexamethason gegeven, gevolgd door 4 dd 4 mg dexamethason p.o. Er trad in beide groepen een significante pijnreductie op, maar er werd geen verschil gezien tussen de twee doseringen.

Na bestraling van botmetastasen kan een tijdelijke toename van pijnklachten optreden, de zogenaamde 'pain flare' [Chow 2002⁶⁴ en 2005⁶⁵, Loblaw 2007⁷², Hird 2009a⁶⁹, Chiang 2013⁶³]. Niet-vergelijkend onderzoek suggereert dat dexamethason zou kunnen leiden tot een afname van de kans op een 'pain flare' [Chow 2007⁶⁶, Hird 2009b⁷⁰]. In 2013 is een placebo-gecontroleerd onderzoek gepubliceerd naar het effect van methylprednisolon i.v. op het optreden van een 'pain flare' bij 120 patiënten die bestraald werden voor wervelmetastasen [Al-Maksoud 2014⁶²]. Er trad een 'pain flare' op bij 6,6% van de patiënten die behandeld

werden met methylprednisolon versus 20% in de placebogroep.

2. Neurologische uitvalsverschijnselen

Er zijn geen placebo-gecontroleerde studies gepubliceerd over het effect van corticosteroiden op neurologische uitval door MESMC.

Sørensen verrichte een single-blind studie bij 57 patiënten met myelumcompressie, waarbij gerandomiseerd werd tussen geen dexamethason (n=30) of een bolus dexamethason van 96 mg dexamethason i.v., gevolgd door 96 mg dd p.o. gedurende drie dagen, waarna de dosering in 10 dagen werd afgebouwd tot nul (n=27) [Sørensen 1994⁷⁴]. Alle patiënten werden bestraald. Zes maanden na de behandeling was 59% van de patiënten uit de dexamethasongroep ambulante versus 33% van de patiënten die geen dexamethason hadden gekregen ($p < .05$). Ernstige bijwerkingen traden op bij drie patiënten (maagulcera, psychose).

Een studie vergeleek verschillende doseringen dexamethason als initiële bolus. Vecht publiceerde in 1989 een gerandomiseerde studie, waarbij een initiële dosis van 100 mg dexamethason i.v. (n=22) werd vergeleken met een bolus van 10 mg i.v. (n=15) bij patiënten met een solide tumor of een hematologische maligniteit [Vecht 1989⁷⁵]. In beide gevallen werd een onderhoudsdosering van 4 dd 4 mg dexamethason p.o. gegeven. Alle patiënten werden bestraald. Er was een significante afname van pijn na toediening van beide doseringen. Er waren geen significante verschillen in pijn, mobiliteit en blaasfunctie tussen beide doseringen.

Heimdal publiceerde over de bijwerkingen bij 28 patiënten met myelumcompressie, die behandeld werden met een bolus dexamethason van 96 mg i.v., gevolgd door radiotherapie [Heimdal 1992⁶⁸]. Bij vier patiënten traden ernstige bijwerkingen op (1x maagbloeding met fatale afloop, 1x rectale bloeding, 2x perforatie). De gegevens van deze groep werden vergeleken met een groep van 38 patiënten die een bolus van 16 mg kregen, waarna de dosis in 14 dagen naar nul werd afgebouwd. In deze groep traden geen ernstige bijwerkingen op. Er waren geen verschillen in het percentage ambulante patiënten na behandeling.

Hoewel daar geen data over zijn, is de werkgroep van mening dat corticosteroiden ook geïndiceerd zijn bij wortelcompressie.

Maranzano verrichtte een fase II studie bij 20 patiënten met MESMC zonder motorische uitval, waarbij behandeling met dexamethason achterwege werd gelaten [Maranzano 1996⁷³]. Alle patiënten bleven ambulante na bestraling.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met symptomatische MESMC ten gevolge van wervelmetastasen behandeling met dexamethason leidt tot een snelle afname van pijn.

[Greenberg 1980⁵⁷, Vecht 1989⁷⁵]

Er zijn aanwijzingen dat na radiotherapie voor pijnlijke botmetastasen corticosteroiden (methylprednisolon of dexamethason) kunnen leiden tot een afname van het optreden van een 'pain flare'.

[Al-Maksoud 2014⁵², Chow 2007⁶⁶, Hird 2009b⁷⁰]

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een symptomatisch MESMC ten gevolge van wervelmetastasen een initiële behandeling met dexamethason leidt tot een grotere kans op mobiliteit na radiotherapie.

[Sørensen 1994⁷⁴]

Het is aannemelijk dat hoge doseringen dexamethason (96-100 mg dd) niet leiden tot een grotere kans op behoud van mobiliteit dan lagere doseringen (16 mg dd) en gepaard kunnen gaan met ernstige bijwerkingen.

[Vecht 1989⁷⁵, Heimdal 1992⁶⁸]

Er zijn aanwijzingen dat, indien er sprake is van MESMC zonder neurologische uitval het achterwege laten van behandeling met dexamethason niet leidt tot een verlaagde kans op mobiliteit na afloop van radiotherapie.

[Maranzano 1996⁷³]

Overwegingen:

Er is onvoldoende bewijs om standaard corticosteroiden te geven bij patiënten die zich presenteren met pijn door wervelmetastasen als er geen sprake is van MESMC of wortelcompressie.

Ook bij patiënten die voor pijnlijke botmetastasen bestraald worden is er nog onvoldoende bewijs voor het standaard starten van dexamethason om een 'pain flare' te voorkomen. Hoewel niet onderbouwd door

gerandomiseerd onderzoek, lijken corticosteroïden (dexamethason of methylprednisolon) wel een optie bij een al opgetreden 'pain flare' kort na (de start van) radiotherapie.

Bij een onbekende primaire tumor en verdenking op een hematologische maligniteit kan het snel starten van dexamethason, voordat een diagnostisch bipt is genomen, de histologische beoordeling van het bipt nadelig beïnvloeden en daardoor adequate diagnostiek negatief beïnvloeden.

De optimale dosering van dexamethason bij patiënten met een symptomatische MESMC en/of wortelcompressie staat niet vast.

Gelet op de controle-armen van de studies van Vecht en Heimdal zou gekozen kunnen worden voor een dosering van 16 mg dexamethason per dag. In de praktijk wordt echter (na een i.v. bolus van 10 mg) veelal gekozen voor een lagere dosis (8 mg per dag), mede om de bijwerkingen van de behandeling te beperken. Het voordeel van snel starten met dexamethason is het snelle effect op omringend oedeem, met daardoor stabilisatie van de schade ter plaatse van het myelum of wortel en kans op snelle klinische verbetering. Hierdoor is tijdwinst te behalen bij het plannen van een eventuele operatie of bestraling.

Gelet op de lange halfwaardetijd van dexamethason kan in navolging van de richtlijn Hersenmetastasen de orale dosis in één keer worden gegeven, bij voorkeur 's ochtends.

In aanwezigheid van andere risicofactoren op maagbeschadiging (maagulcera in de voorgeschiedenis, gebruik van NSAID's of anticoagulantia) wordt tevens maagbescherming met een protonpompremmer gegeven.

Na de operatie of na afloop van de radiotherapie kan de dexamethason in 1-2 weken tot nul worden afgebouwd op geleide van de klachten.

Hoewel daar formeel geen bewijsvoering voor is, wordt dexamethason eveneens geadviseerd bij patiënten die geopereerd gaan worden.

In de werkgroep was er geen consensus over het al dan niet geven van corticosteroïden bij asymptomatische MESMC.