

- ³⁷ Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1988;48(24 Pt 1):7310-3.
- ³⁸ Palmer PA, Vinke J, Philip T, Negrier S, Atzpodien J, Kirchner H, et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. *Ann Oncol* 1992;3:475-80.
- ³⁹ Jones M, Philip T, Palmer P, Von der Maase H, Vinke J, Elson P, et al. The impact of interleukin-2 on survival in renal cancer: a multivariate analysis. *Cancer Biother* 1993;8:275-88.
- ⁴⁰ Fossa S, Jones M, Johnson P, Joffe J, Holdener E, Elson P, et al. Interferon-alpha and survival in renal cell cancer. *Br J Urol* 1995;76:286-90.

- ⁴¹ Kierney PC, Heerden JA van, Segura JW, Weaver AL. Surgeon's role in the management of solitary renal cell carcinoma metastases occurring subsequent to initial curative nephrectomy: an institutional review. *Ann Surg Oncol* 1994;1:345-52.
- ⁴² Walther MM, Alexander RB, Weiss GH, Venzon D, Berman A, Pass HI, et al. Cytoreductive surgery prior to interleukin-2-based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1993;42:250-7.

Aanvaard op 14 september 1998

Palliatieve behandeling van botmetastasen met botzoekende radionucliden

j.m.h.de klerk, b.a.zonnenberg, a.w.l.c.huiskes, s.h.han, g.h.blijham en p.p.van rijk

In Nederland is mammacarcinoom de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen, terwijl prostaatcarcinoom de tweede plaats inneemt (na longkanker) bij de mannelijke populatie. De incidentie is respectievelijk 93 en 65 per 100.000 per jaar. Bij deze patiënten worden zeer frequent botmetastasen waargenomen, tot zelfs 84% bij obductie.¹ Het belangrijkste symptoom van botmetastasen is pijn. Botpijn kan bestreden worden met analgetica en daarnaast met lokale externe radiotherapie. Dit is een effectieve methode voor het behandelen van botpijn door metastasen; deze therapie resulteert in partiële of complete verdwijning van de pijn bij 75-90% van de behandelde patiënten. Pijnreductie treedt doorgaans snel op (binnen enkele dagen) en duurt gemiddeld 12 tot 15 weken.²

Een veelvoorkomend probleem bij patiënten met botmetastasen is het tegelijkertijd voorkomen van pijnlijke botmetastasen op verschillende plekken in het skelet, waardoor uitgebreidere externe radiotherapie nodig is. Men kan dan kiezen voor een alternatief: bestraling van het halve of zelfs van het gehele lichaam. Hierbij treedt pijnreductie op bij ongeveer 75% van de patiënten, maar de behandeling gaat vaak gepaard met belangrijke bijverschijnselen zoals hematologische toxiciteit, gastro-intestinale verschijnselen en radiatiepneumonitis.²

Botmetastasen veroorzaken een toegenomen bot-'turnover'; daarop berust het principe van vroege detectie van botmetastasen met behulp van bisfosfonaten die met technetium Tc 99m (^{99m}Tc) zijn gelabeld (skeletscintigrafie). Daarom kan het gebruik van botzoekende radiofarmaca met een therapeutisch bereik een alternatieve methode voor het behandelen van pijnlijke botmetastasen zijn.³ Radionucleaire therapie kan verschil-

samenvatting

- Pijn als gevolg van botmetastasen bij prostaat- en mammacarcinoom komt veelvuldig voor.
- Naast toediening van analgetica en externe radiotherapie is palliatieve behandeling met behulp van botzoekende radiofarmaca met een therapeutisch bereik een goed alternatief.
- Analoga van deze farmaca worden ook toegepast in de skeletscintigrafie. Ze hopen zich specifiek op plaatsen met veel osteoblastenactiviteit op en oefenen op die manier met hun straling (β -deeltjes of conversie-elektronen) een gunstige lokale invloed uit op de metastasen.
- Tot de botzoekende radiofarmaca behoren strontium Sr 89 chloride en rhenium-186-hydroxyethylideendifosfaat.
- De belangrijkste bijwerking die tot nu toe is waargenomen, is myelosuppressie.

lende voordelen boven de conventionele externe radiotherapie bieden, omdat alle metastasen er gelijktijdig door worden behandeld. De behandeling is tumorspecifiek, terwijl er weinig ongewenste straling wordt afgegeven aan het omliggende weefsel ten gevolge van de korte dracht van de therapeutische β -deeltjes.

Momenteel worden verschillende botzoekende radiofarmaca met een therapeutische werking voor palliatieve behandeling van botmetastasen gebruikt. Eén van deze radiofarmaca is reeds voor patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom geregistreerd in Nederland: strontium Sr 89 chloride (⁸⁹SrCl₂). De overige preparaten zijn nog in de onderzoeksfase, maar registratie van enkele wordt binnenkort verwacht.

kenmerken van botzoekende radiofarmaca

Enkele fysische eigenschappen van de radiofarmaca zijn samengevat in tabel 1.

Wijze van radioactief verval. Voor de behandeling van botmetastasen wordt gebruikgemaakt van radionucliden, die β -deeltjes of zogenaamde conversie-elektronen uitzenden. Deze β -deeltjes en conversie-elektronen zijn negatief geladen deeltjes met een reikwijdte van enkele

Academisch Ziekenhuis, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
Afd. Nucleaire Geneeskunde: dr.J.M.H.de Klerk, A.W.L.C.Huiskes en dr.P.P.van Rijk, nucleair-geneeskundigen; mw.S.H.Han, assistent-geneeskundige.
Afd. Oncologie: dr.B.A.Zonnenberg en prof.dr.G.H.Blijham, internisten-oncologen.
Correspondentieadres: dr.J.M.H.de Klerk.

tabel 1. Fysische eigenschappen van radionucliden die in gebruik zijn voor de behandeling van botmetastasen

isotoop	fysische halfwaardetijd (in dagen)	maximale β -straling (in MeV)	maximale reikwijdte in weefsel (in mm)	ligans	γ -emissie (in keV) (%)
⁸⁹ Sr	50,5	1,46	6,8	chloride	-
¹⁵³ Sm	1,9	0,81	3,4	EDTMP	103 (29)
¹⁸⁶ Re	3,8	1,07	4,7	HEDP	137 (9)
^{117m} Sn	13,6	0,13/0,16*	0,3	DTPA	158 (87)

EDTMP = ethyleendiamine-tetramethyleenfosforzuur; HEDP = hydroxyethyldeendifosfaat; DTPA = diethyleentriaminepenta-azijnzuur.

*Conversie-elektronen.

millimeters in weefsel. Botzoekende radiofarmaca lokaliseren zich vlakbij de metastasen in de zone met toegenomen botombouw, maar niet in de metastasen zelf. Daardoor is een reikwijdte van de straling van enkele millimeters voldoende om een therapeutisch effect te bewerkstelligen, zonder ernstige schade aan te richten in omringend gezond weefsel. De vervalprocessen van de deeltjes kunnen vergezeld gaan van γ -straling. Die straling zal echter weinig bijdragen tot het therapeutisch effect. Wel is het mogelijk met behulp van deze γ -straling scintigrammen te vervaardigen voor dosimetrische berekeningen.

Bèta-deeltjes worden veel gebruikt voor radionucleaire therapie; het bekendste voorbeeld hiervan is de toepassing van jood I 131 bij verschillende schildklier-aandoeningen.

Fysische halfwaardetijd. Radionucliden met een korte halfwaardetijd kunnen bij de behandeling van botmetastasen een voordeel hebben boven radionucliden met een lange fysische halfwaardetijd. Een kortere halfwaardetijd gaat vergezeld van een hoger dosistempo; dat wil zeggen: de stralingsdosis wordt in een korter tijdsbestek afgegeven. Hierdoor heeft de tumorcel minder kans om zich te herstellen. Verder creëren radionucliden met een korte halfwaardetijd de mogelijkheid van herhalingstherapieën op korte termijn. Tenslotte treedt bij kortlevende radionucliden het pijnstillende effect sneller op. Hier staat echter tegenover dat het effect bij langer levende preparaten langer zou aanhouden.

Chemische eigenschappen. Het is belangrijk dat de radionuclide een chemische vorm heeft die het mogelijk maakt een stabiel radiofarmacon te vormen dat ook in vivo de te verwachten eigenschappen behoudt. Voor botzoekende radiofarmaca zijn vooral de lokaliserende eigenschappen en de uitscheidings-eigenschappen in niet-doelwitorganen van belang, omdat de radiotoxiciteit in deze weefsels de dosisbeperkende factor zal zijn bij patiënten.

Een aantal verschillende radiofarmaca is ontwikkeld voor de palliatieve behandeling van botmetastasen. Dit zijn fosfor-32-orthofosfaat ($H_3^{32}PO_4$), ⁸⁹SrCl₂, samarium-153-ethyleendiamine-tetramethyleenfosforzuur (¹⁵³Sm-EDTMP), rhenium-186-hydroxyethyldeendifosfaat (¹⁸⁶Re-HEDP) en tin-117m-diethyleentriamine-

penta-azijnzuur (^{117m}Sn(4+)DTPA). Hoewel $H_3^{32}PO_4$ als eerste middel werd gebruikt voor de behandeling van botmetastasen wordt het voor deze indicatie inmiddels niet meer toegepast wegens te grote myelotoxiciteit.

Alle genoemde radionucliden, behalve ⁸⁹SrCl₂, vereisen binding met een ligans dat een hoge affiniteit heeft tot botweefsel en in het bijzonder tot plaatsen met een toegenomen botturnover zoals die wordt gevonden bij botmetastasen.

Het opnamemechanisme varieert; mogelijkheden zijn: opname als calciumanalogon, zoals bij ⁸⁹Sr-ionen, adhesie aan het oppervlak van hydroxyapatiet, zoals bij het fosfaat van ³²P, of specifieke binding met hydroxyapatiet, zoals bij bisfosfonaten (¹⁵³Sm-EDTMP, ¹⁸⁶Re-HEDP en ^{117m}Sn(4+)DTPA).

klinische toepassingen

De relevantste klinische kenmerken van de diverse botzoekende radiofarmaca zijn vermeld in tabel 2.

Strontium Sr 89 chloride. Geïoniseerd strontium is een natuurlijke botzoeker,⁴ die op een gelijke wijze als calcium in de botstructuur wordt opgenomen.⁸⁹SrCl₂ geeft pijnreductie bij circa 75% van de patiënten.^{3 5-10} Er is echter geen duidelijke dosis-effectrelatie gevonden. Gecombineerde gegevens van verschillende onderzoeken laten een plateau voor respons zien bij een toegediende dosis van 1,5 MBq/kg lichaamsgewicht. Boven deze grens neemt de hematologische toxiciteit onevenredig toe terwijl de pijnreductie niet verbetert. Op basis van deze gegevens wordt een standaarddosis van 150 MBq geadviseerd.⁶ De enige acute bijwerking van de behandeling is een milde 'flushing'-reactie enkele seconden na intraveneuze toediening, vergelijkbaar met die bij een intraveneuze injectie van calcium. De drempel voor dit effect ligt bij ongeveer 20 mg geïnjecteerd strontium.¹⁰ ⁸⁹Sr heeft een fysische halfwaardetijd van 50,5 dagen. Dit is er waarschijnlijk de oorzaak van dat de reactie op strontium wat later komt dan die op kortlevende radionucliden.¹¹ Hier staat echter het langer durende effect tegenover. ⁸⁹Sr zendt geen γ -straling uit, waardoor het vervaardigen van posttherapiescintigrammen niet mogelijk is. Volgens sommigen wordt ⁸⁹SrCl₂ preferentieel op plaatsen met skeletmetastasen vastgehouden, met een biologische halfwaardetijd van meer dan 50 dagen,⁴ terwijl de biologische halfwaardetijd in normaal bot slechts 14 dagen is. Dit betekent dat in de loop van de tijd de hoeveelheid radioactiviteit in de tumor vergeleken

tabel 2. Klinische gegevens van botzoekende radiofarmaca

radio-farmacon	respons-percentage	'flare'-percentage	duur werking (in maanden)	duur tot begin van werking	myelo-suppressie
⁸⁹ SrCl ₂	45-100	10-20	3-6	> 2 weken	+
¹⁵³ Sm-EDTMP	61-90	10	1-4	> 48 uur	+
¹⁸⁶ Re-HEDP	56-86	10-38	1-4	> 48 uur	+
^{117m} Sn(4+)DTPA	90	?	?	?	-

+ = gering; - = afwezig.

met die erbuiten (tumor/non-tumorratio) steeds groter wordt. De tumor/non-tumorratio bedraagt maximaal 10:1.

De toxiciteit blijft beperkt tot tijdelijke myelosuppressie, zich uitend als reversibele trombocytopenie. Het aantal trombocyten daalt 4-6 weken na de $^{89}\text{SrCl}_2$ -therapie tot ongeveer 75% van de waarden vóór de behandeling met een langzaam herstel in de volgende 3-6 weken bij patiënten met een relatief goede beenmergreserve.⁶ Het risico van toxiciteit is groter bij herhaalde therapie, zodat regelmatige bloedcontrole noodzakelijk is.

$^{89}\text{SrCl}_2$ kan ook veilig gebruikt worden bij patiënten die reeds behandeld zijn met uitgebreide uitwendige radiotherapie. Bij vergelijking van de veiligheid van $^{89}\text{SrCl}_2$ in een dosis van 1,5 MBq/kg bij een groep patiënten die voorbehandeld waren met bestraling van het halve of het gehele lichaam, en bij een groep patiënten die alleen een beperkte lokale radiotherapie ondergingen, werden geen significante verschillen in toxiciteit tussen de beide groepen aangetoond.¹² Anderen daarentegen vonden een licht verhoogde hematologische toxiciteit bij patiënten die eerst behandeld waren met lokale radiotherapie en daarna met $^{89}\text{SrCl}_2$.⁹ Ook is gevonden dat de trombocyten- en leukocytotoxiciteit ten gevolge van $^{89}\text{SrCl}_2$ gelijk is aan die van grootveldlichaamsbestraling, maar de transfusiebehoefte was in het laatstgenoemde geval groter.⁸ Deze onderzoeken tonen aan dat toepassing van $^{89}\text{SrCl}_2$ een veilige en eenvoudige behandeling is van botpijn door metastasen, zelfs bij patiënten die reeds behandeld zijn met externe radiotherapie.

Behalve een pijnreducerend effect lijkt $^{89}\text{SrCl}_2$ ook invloed op de tumor zelf te hebben;¹³ dit onderzoek liet een duidelijk effect zien op de biochemische botmarkers na behandeling met $^{89}\text{SrCl}_2$.

Tin-117m-DTPA. Er zijn nog vrij weinig gegevens bekend over dit nieuwe radiofarmaca. Sommigen beschreven een goede reactie bij 9 van de 10 te beoordelen patiënten.¹⁴ $^{117\text{m}}\text{Sn}$ zendt conversie-elektronen uit met een vrij korte dracht. Deze korte dracht leidt tot een hoge geabsorbeerde dosis in het bot zonder dat hoge stralingsdoses worden afgegeven aan het omringende beenmerg. Hierdoor kan verklaard worden dat er bij het gebruik van $^{117\text{m}}\text{Sn}(4+)\text{DTPA}$ geen beenmergsuppressie optrad. Dit kan als een potentieel voordeel gezien worden bij vergelijking met de andere botzoekende radiofarmaca. Verder zendt $^{117\text{m}}\text{Sn}$ γ -straling uit, waarmee het mogelijk is de behandeling scintigrafisch te volgen.

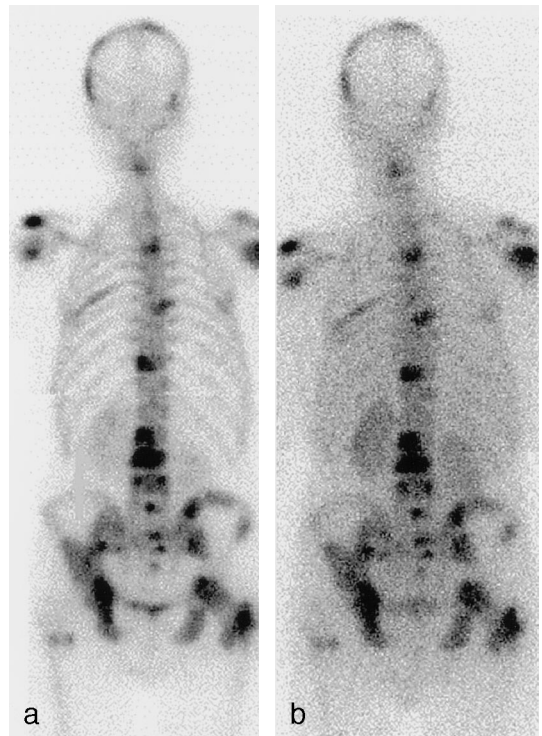
Samarium-153-EDTMP. Samarium-153-EDTMP is in 1996 door de Food and Drug Administration (FDA) voor gebruik in de Verenigde Staten goedgekeurd. Hiermee werd het naast $^{89}\text{SrCl}_2$ het tweede botzoekende radiofarmaca in de Verenigde Staten dat voor deze indicatie op de markt verkrijgbaar is. Pijnreductie wordt gemeld bij 61-90% van de patiënten.^{3 6 15 16}

De enige vorm van toxiciteit die wordt waargenomen is hematologische toxiciteit en met name trombocytopenie. Deze trombocytopenie treedt op na 4 tot 6 weken en houdt daarna 2 tot 6 weken aan.

Rhenium-186-HEDP. Sinds 1990 zijn wij in het Academisch Ziekenhuis Utrecht bezig met diverse klinische onderzoeken met $^{186}\text{Re-HEDP}$.^{17 18} Effectiviteitsgegevens tonen een pijnreductie bij 56-86% van de patiënten.^{18 19} De pijnreductie treedt snel in, maar wordt soms voorafgegaan door een tijdelijke toename van de botpijn ('flare'-reactie).

$^{186}\text{Re-HEDP}$ wordt zeer goed in de metastasen opgenomen met een hoge tumor/non-tumorratio van 20:1,¹⁹ welke identiek is aan de opname van het diagnostische radiofarmaca technetium Tc 99m oxidronaat (figuur).

Het grootste gedeelte van $^{186}\text{Re-HEDP}$ wordt renaal uitgescheiden binnen 6 uur. Dit maakt dagverpleging mogelijk zonder aanvullende leefregels bij ontslag. De hematologische toxiciteit is beperkt tot een reversibele daling van het trombocytenaantal maximaal 4 weken na de behandeling, met herstel 6 tot 8 weken na de behandeling. Voor patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom bedraagt de maximaal toe te dienen dosis 2400 MBq en voor patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom 2960 MBq. Het verschil is waarschijnlijk te verklaren doordat de mammacarcinoomgroep veelal voorbehandeld was met myelosuppressieve chemotherapie.¹⁷ $^{186}\text{Re-HEDP}$ heeft naast een pijnstillende werking ook effect op de tumor, wat blijkt uit dalingen van de spiegel van prostaatspecifiek antigeen en van de serumactiviteit van alkalische fosfatase.¹⁷



Scintigrammen bij een patiënt met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom: (a) diagnostisch scintigram met technetium Tc 99m oxidronaat waarbij de metastasen als zwarte vlekken in het skelet zichtbaar zijn; (b) het scintigram na behandeling met rhenium-186-hydroxyethylidenedifosfonaat toont een identieke opname in de metastasen.

beschouwing

Veel van de morbiditeit en sterfte bij kankerpatiënten kan worden toegeschreven aan botmetastasen. Daarom is iedere verbetering in de therapie een belangrijke stap voorwaarts bij de behandeling van kankerpatiënten.

Analgetica zijn niet altijd voldoende effectief om een adequate en aanhoudende bestrijding van de pijn door botmetastasen te bereiken; bovendien zijn er aanzienlijke bijwerkingen. De effectiviteit van externe radiotherapie wordt beperkt door de multifocaliteit van botmetastasen, en het terugkomen van pijn in een reeds bestraald gebied. Nieuwe behandelingsmethoden bestaan uit therapie met bisfosfonaten,²⁰ en botzoekende radiofarmaca.

Myelosuppressie. Bij het zoeken naar nieuwe en goede botzoekende radiofarmaca is zeker gezien het palliatieve karakter van de behandeling de begeleidende toxiciteit van groot belang. De belangrijkste bijwerking die tot nu toe is waargenomen, is myelosuppressie. Botzoekende radiofarmaca hebben een nadelig effect op de voorlopercellen in het beenmerg. Dit uit zich als een tijdelijke afname van het aantal perifere bloedcellen, vooral van trombocyten. Daarom dienen patiënten die met deze radiofarmaca behandeld worden te beschikken over voldoende trombocyten. Een absolute contra-indicatie is dan ook een trombocytenaantal in het perifere bloed $< 100 \times 10^9/l$. Overige contra-indicaties zijn: een snelle daling van het aantal perifere trombocyten als gevolg van uitputting van het beenmerg door tumorinvasie, tekenen van intravasale stolling, dreigende pathologische fractuur, dreigende dwarslaesie, een geschatte overleving van minder dan 2 maanden en uitgebreide wekedelenziekte.

Het snelle effect van ¹⁵³Sm-EDTMP en ¹⁸⁶Re-HEDP betreffende pijnvermindering is een voordeel in vergelijking met ⁸⁹SrCl₂, zeker bij patiënten die in een terminale fase van hun ziekte verkeren. Dit moet echter afgewogen worden tegen de in de literatuur vermelde langere respons bij ⁸⁹SrCl₂. Mogelijk kan een cocktail van een lang- en een kortlevend radiofarmacon uitkomst bieden. Tenslotte laat het gebruik van ^{117m}Sn(4+)DTPA veelbelovende resultaten zien, zowel wat pijnreductie als wat hematologische toxiciteit betreft.

Osteoblastenactiviteit. Benadrukt moet worden dat alleen patiënten met een positief botsintigram baat kunnen hebben bij deze therapie, omdat deze botzoekers slechts intensief gestapeld worden op plaatsen met een toegenomen osteoblastenactiviteit. Patiënten met puur lytische botmetastasen, die geen of nauwelijks osteoblastenactiviteit veroorzaken, zullen niet bij deze therapie gebaat zijn.

Herhaalde behandeling. De behandeling kan meerdere malen herhaald worden, waarbij de myelosuppressieve bijwerking uiteraard goed in de gaten gehouden dient te worden. Tot dusver hebben wij binnen onze eigen populatie patiënten behandelingen met ¹⁸⁶Re-HEDP tot 10 maal herhaald en wij hebben patiënten hiermee in een goede conditie weten te houden. Het lijkt zinnig patiënten op gezette tijden (voor ¹⁸⁶Re-HEDP is dit iedere 6-8 weken) een nieuwe behandeling te geven om niet al-

leen pijn, maar ook het ontstaan van nieuwe pijnlijke botmetastasen te voorkomen. Deze therapeutische mogelijkheid is thans nog in een onderzoeksfase. De combinatie met externe lokale radiotherapie wordt goed verdragen, aangezien lokale radiotherapie doorgaans slechts met minimale myelosuppressie gepaard gaat. Voorts is behandeling met radiofarmaca zeer geschikt voor patiënten die reeds extern bestraald zijn op een pijnlijke plaats, maar die daar weer pijn hebben gekregen.

Een andere interessante kant van het gebruik van botzoekende radiofarmaca is het kostenbesparende aspect, zoals genoemd wordt bij ⁸⁹SrCl₂. McEwan et al. toonden aan dat ⁸⁹SrCl₂ een kostenreductie oplevert van 5696 Canadese dollars per patiënt.²¹

De gemiddelde respons op de botzoekende radiofarmaca ligt in de orde van grootte van 75%. Toekomstig onderzoek moet uitmaken of β -deeltjes-emitterende radiofarmaca met een korte halfwaardetijd superieur zijn aan radiofarmaca met een langere fysische halfwaardetijd of dat radiofarmaca die conversie-elektronen uitzenden de voorkeur verdienen.

Voorlopig kan radiotherapie met botzoekende farmaca veel betekenen voor patiënten met uitgebreide pijnlijke botmetastasen.

Wij danken dr. A.D. van het Schip, chemicus, en drs. A. van Dijk, apotheker, voor hun commentaar op het manuscript.

abstract

Palliative treatment of skeletal metastases with bone-seeking radionuclides

– The skeleton is a common site for metastases in patients with prostate and breast cancer.

– Beside analgesic therapy and external beam radiotherapy, the use of bone-seeking radiopharmaceuticals gives pain relief.

– Analogues of these pharmaceuticals are also applied in skeletal scintigraphy. They accumulate at the site of high osteoblast activity and in this way they exert a local favourable influence on metastases through their radiation (β particles or conversion electrons).

– The bone-seeking radiopharmaceuticals include strontium-89 chloride and rhenium-186 hydroxyethylidenediphosphate.

– The main adverse reaction that has been observed is myelosuppression.

Literatuur

¹ Rubens RD. The nature of metastatic bone disease. In: Rubens RD, Fogelman I, editors. Bone metastases: diagnosis and treatment. Londen: Springer, 1991:1-10.

² Hoskin PJ. Radiotherapy in the management of bone metastases. In: Rubens RD, Fogelman I, editors. Bone metastases: diagnosis and treatment. Londen: Springer, 1991:171-85.

³ McEwan AJB. Unsealed source therapy of painful bone metastases: an update. *Semin Nucl Med* 1997;27:165-82.

⁴ Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, Ackery DM. Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med* 1986;12:447-54.

⁵ Robinson RG, Spicer JA, Preston DF, Wegst AV, Martin NL. Treatment of metastatic bone pain with strontium-89. *Int J Rad Appl Instrum B* 1987;14:219-22.

⁶ Lewington VJ. Targeted radionuclide therapy for bone metastases. *Eur J Nucl Med* 1993;20:66-74.

- ⁷ Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM, et al. A prospective, randomised double-blind cross-over study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991;27:954-8.
- ⁸ Dearnaley DP, Bayly RJ, A'Hern RP, Gadd J, Zivanovic MM, Lewington VJ. Palliation of bone metastases in prostate cancer. Hemibody irradiation or strontium-89? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1992;4:101-7.
- ⁹ Porter AT, McEwan AJB, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:805-13.
- ¹⁰ Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, Buchanan RB, Lewington VJ, McEwan AJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991;64:816-22.
- ¹¹ Robinson RG. Radionuclides for the alleviation of bone pain in advanced malignancy. *Clinics in Oncology* 1986;5:39-49.
- ¹² McEwan AJB, Porter AT, Venner PM, Amyotte G. An evaluation of the safety and efficacy of treatment with strontium-89 in patients who have previously received wide field radiotherapy. Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals 1990;3:91-8.
- ¹³ Papatheofanis FJ. Quantitation of biochemical markers of bone resorption following strontium-89-chloride therapy for metastatic prostatic carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38:1175-9.
- ¹⁴ Atkins HL, Mausner LF, Meinken GE, Srivassa SC, Klopffer JF, Cabahug CJ, et al. Palliation of bone metastases with Sn-117m(4+)DTPA. *J Nucl Med* 1994;35:37P.
- ¹⁵ Turner JH, Claringbold PG. A phase II study of treatment of painful multifocal skeletal metastases with single and repeated dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphate. *Eur J Cancer* 1991;27:1084-6.
- ¹⁶ Collins C, Eary JF, Donaldson G, Vernon C, Bush NE, Petersdorf S, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993;34:1839-44.
- ¹⁷ Klerk JMH de. Re-186-HEDP: pharmacokinetics and toxicity [proefschrift]. Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht, 1995.
- ¹⁸ Quirijnen JMSP, Han SH, Zonnenberg BA, Klerk JM de, Schip AD van het, Dijk A van, et al. Efficacy of rhenium-186-etidronate in prostate cancer patients with metastatic bone pain. *J Nucl Med* 1996;37:1511-5.
- ¹⁹ Maxon 3rd HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Schröder LE, Englaro EE, Samarungta R, et al. Rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate for the treatment of painful osseous metastases. *Semin Nucl Med* 1992;22:33-40.
- ²⁰ Hoekman K, Holten-Verzantvoort ATM van, Pinedo HM. Bisfosfonaten bij behandeling en preventie van botmetastasen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:2217-22.
- ²¹ McEwan AJB, Amyotte GA, McGowan DG, MacGillivray JA, Porter AT. A retrospective analysis of the cost effectiveness of treatment with Metastron (89Sr-chloride) in patients with prostate cancer metastatic to bone. *Nucl Med Comm* 1994;15:499-504.

Anvaard op 20 mei 1998

Voor de praktijk

Klinisch denken en beslissen in de praktijk. Een patiënt met icterus

e.f.schippers, p.h.e.m.de meijer en a.e.meinders

Opzet van dit artikel. – De ziektegeschiedenis wordt beschreven zoals die zich in de praktijk heeft voorgedaan. Ook het commentaar dat aan een 'ervaren clinicus' (die niet bij de patiënt was betrokken) werd gevraagd, is onveranderd weergegeven. Het gaat om de didactische waarde van de praktijksituatie.

ziektegeschiedenis

Patiënt A, een 55-jarige man, werd door zijn huisarts met spoed verwezen naar de internist vanwege koorts, buikpijn, misselijkheid, donkere urine en ontkleurde ontlasting. De huisarts vermoedde een galsteenaandoening. Sinds een week had patiënt klachten die waren begonnen na het eten van gekruide vlees met rijst. Deze maaltijd 'lag zwaar op de maag' en na enkele uren ontstond een continu drukkend gevoel rechtsboven in de buik. Er was geen uitstralende pijn, patiënt was niet misselijk en braakte niet. Hij had geen duidelijke kolieken.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Algemene Interne Geneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.
E.F.Schippers, assistent-geneeskundige; dr.P.H.E.M.de Meijer en prof. dr.A.E.Meinders, internisten.
Correspondentieadres: E.F.Schippers.

De volgende dag waren de klachten ongewijzigd. De huisarts schreef ranitidine voor; desondanks nam de buikpijn toe. Patiënt loosde oranjebruine urine. Weer drie dagen later produceerde hij witgrijze ontlasting en werd hij geel. Patiënt had dergelijke klachten nooit eerder gehad. Er waren in zijn omgeving geen mensen met soortgelijke klachten of icterus. Hij had nooit een bloedtransfusie gehad, was niet in de tropen geweest en gebruikte sinds 6 jaar geen alcohol. Patiënt was sinds zijn jeugd bekend wegens atopisch eczeem en een allergisch asthma bronchiale. Hij werd ongeveer 2 maal per jaar door de KNO-arts behandeld vanwege exacerbaties door sinusitis. In de voorgaande 6 weken was hij weer twee maal behandeld met antibiotica en prednison. De dag voor hij zich meldde op de eerstehulpafdeling had hij nog een spoeling van de neusbijholten ondergaan. Als onderhoudsmedicatie gebruikte hij salbutamol- en budesonide-inhalaties, budesonide-neusspray en theofylline.

Bij lichamelijk onderzoek werd een weinig zieke, icterische man gezien met een piepende ademhaling. De bloeddruk was 120/80 mmHg, de pols 100/min regulair en eequaal, de lichaamstemperatuur 38°C en de ademhalingsfrequentie 24/min. Er was geen kloppijn op de sinussen, de neus was aan beide zijden goed doorgankelijk. Over het hart werden zachte tonen gehoord zonder