

7 patiënten behandeld met excisie van het recidief, gevolgd door bestraling, 4 patiënten ondergingen mastectomie, 2 patiënten ondergingen reëxcisie en werden nabehandeld met tamoxifen en 1 patiënt werd niet behandeld.

Het lokaal-recidiefpercentage van de patiënten uit de onderzoeksgroep werd vergeleken met de incidentie van lokaal recidief bij 45 geregistreerde patiënten die wél waren behandeld met postoperatieve radiotherapie. Deze 45 patiënten hadden vrijwel identieke karakteristieken als de onderzochte patiënten, de mediane leeftijd was echter lager (53 jaar) en de tumor was groter (mediane tumorafmeting: 1,5 cm). Na 3 jaar had zich bij deze patiënten niet één lokaal recidief voorgedaan.

De auteurs concluderen dat er geen subgroep van patiënten met mammacarcinoom is te identificeren bij wie bestraling na operatie achterwege kan worden gelaten.

LITERATUUR

- ¹ Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, Eberlein TJ, Love SM, Mayzel K, et al. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 1996;77:1094-100.

K. WELVAART

Neurologie

Heparine bij het acute herseninfarct

In 1986 publiceerden Duke et al. de resultaten van een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar het effect van de behandeling met i.v. heparine bij 225 patiënten met een herseninfarct.¹ Aan het eind van de 7 dagen durende behandeling was er verbetering opgetreden bij 26,6% van de patiënten in de behandelde groep en bij 24,3% in de controlegroep (statistisch niet significant). Na 1 jaar bleken er meer patiënten overleden te zijn in de heparinegroep. Het onderscheidend vermogen van dit onderzoek was echter onvoldoende om een gunstig effect van heparine uit te sluiten.

In een cumulatieve meta-analyse werden door Counsell en Sandercock 12 gecontroleerde onderzoeken met antistollingsbehandeling bij herseninfarcten geanalyseerd.² De behandeling met anticoagulantia bleek te resulteren in een grote afname van diepe veneuze trombose, van 53,5 naar 16,8%. Wat betreft sterfte, hersenbloedingen, andere bloedingen of recidiverende beroerten leek het niet uitgesloten dat er risico's verbonden zijn aan behandeling met anticoagulantia. Er was geen verschil tussen hoge en lage doseringen anticoagulantia.

In een andere meta-analyse (totaal 493 patiënten uit 4 onderzoeken) was het aantal patiënten met een diepe veneuze trombose in de standaard-heparinegroep 21,5% en in de heparinoïd-groep 13,3%.³ Behandeling met heparinoïd kan echter gepaard gaan met zowel een hogere als lagere sterfte dan behandeling met ongefractioneerde heparine.

Recentelijk werd een onderzoek gepubliceerd van Kay et al.⁴ Nadat met behulp van de CT-scan een hersenbloeding was uitgesloten, werd behandeling binnen 48 uur gestart: 102 patiënten kregen heparine-nadroparine (preparaat met lage molecuulmassa; 2 × 4100 AXa IE) subcutaan, 101 patiënten 1 injectie van 4100 IE AXa-nadroparine en 1 placebo-injectie, en 105 patiënten placebo-injecties 2 dd. Direct na de behandelingsperiode van 10 dagen was er geen verschil tussen de groepen. Na 6 maanden was in de onbehandelde groep 65% van de patiënten overleden of ernstig gehandicapt, in de laag-gedoseerde groep was dit 52% en in de hoog-gedoseerde groep 45%. Opvallend is dat een behandeling in de eerste 10 dagen na het infarct nog zo lang een gunstige uitwerking heeft. Deze resultaten moeten echter bevestigd worden in een grotere populatie.

Op dit moment bestaat in feite de enige 'evidence-based' behandeling van patiënten met een beroerte uit de zorg op een zogenaamde 'stroke-unit'. Als nu aangetoond kan worden dat deze betrekkelijk eenvoudige behandeling met subcutaan (laagmoleculair) heparine inderdaad tot een belangrijke daling van sterfte en handicap van patiënten met herseninfarcten leidt, zal dit consequenties voor de zorg voor patiënten met een beroerte hebben.

LITERATUUR

- ¹ Duke RJ, Bloch RF, Turpie AG, Trebilcock R, Bayer N. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1986;105:825-8.
- ² Counsell C, Sandercock P. The efficacy and safety of anticoagulant therapy in patients with acute presumed ischaemic stroke: a systematic review of the randomized trials comparing anticoagulants with control. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1995;issue 1.
- ³ Counsell C, Sandercock P. The use of low-molecular-weight heparins or heparinoids compared to standard unfractionated heparin in acute ischaemic stroke: a systematic review of the randomized trials. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1995;issue 1.
- ⁴ Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-93.

M. LIMBURG

Reumatologie

Hoe lang moeten langwerkende antirheumata worden gecontinueerd?

De effectiviteit van langwerkende, ziektebeïnvloedende antirheumata bij actieve reumatoïde artritis is duidelijk aangetoond. Hoe effectief deze medicatie op de lange duur is, is minder duidelijk; evenmin is duidelijk hoe lang deze medicatie dient te worden gecontinueerd wanneer de ziekte eenmaal tot rust is gekomen. Ten Wolde et al. hebben onderzocht of het mogelijk was langwerkende tweedelijns therapie te staken wanneer een patiënt tenminste 1 jaar een goede respons had op therapie in een 52 weken durend gerandomiseerd dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek.¹ Gedurende deze periode gingen de patiënten door met de bij hen effectieve langwerkende medicatie (n = 142) of werd deze medicatie vervangen door placebo (n = 143). Het opnieuw optreden van gewrichtsontsteking werd gezien als opvlamming van de ziekte. Het percentage patiënten met een opvlamming was in beide groepen de uitkomstmaat van dit onderzoek.

Bij het begin van het onderzoek waren er geen relevante verschillen tussen de patiëntengroep die doorging met de medicatie en de placebogroep. Wel valt op dat de gebruikte dosering van de langwerkende antirheumata relatief laag was, suggererend dat bij vele patiënten al een langzaam afbouwschema in de loop van de tijd in gang was gezet. De uiteindelijke conclusie werd gebaseerd op alle antirheumata versus placebo. Alleen van de antimalaria-medicatie en intramusculair goud was een voldoende grote groep aanwezig voor betrouwbare subgroep-analyse. Na 52 weken had zich een opvlamming van de ziekte voorgedaan bij 38% van de patiënten in de placebogroep, tegen 22% in de behandelde groep (p = 0.002). Dit betekent dat bij het staken van de antirheumata er een tweemaal zo hoog risico is op opvlammen van de ziekte (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1.27-3.17) ten opzichte van het voortzetten ervan. Bij subgroepenanalyses werd dezelfde trend gevonden. Na staken van de medicatie (placebogroep) deed zich echter bij patiënten die geen nieuwe gewrichtsontsteking kregen, een verslechtering voor van de pijnscore, bezinkingssnelheid, C-reactief proteïne en IgM-reumafactor.

Deze bevindingen zijn relevant voor de dagelijkse praktijk. Het risico van het krijgen van een opvlamming van reumatoïde artritis bij het staken van antirheumatica is duidelijk verhoogd ten opzichte van het doorgaan ermee. Bij 60% van de patiënten die deze medicatie staakte, trad echter geen opvlamming van de ziekte op binnen het eerste jaar. Welke keuze dient nu te worden gemaakt? Het lijkt verantwoord om, in goed overleg met de patiënt, de langwerkende medicatie, mits de ziekte rustig blijft, geleidelijk af te bouwen met oog voor het risico van opvlamming van de ziekte. In deze afbouwperiode dient men de patiënt uiteraard goed te controleren.

LITERATUUR

- ¹ Wolde S ten, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, Laar MAFJ van de, Markusse HM, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347:347-52.

J.W.J. BIJLSMA

Radiodiagnostiek

Hemangioom of metastase?

De typische verschijningsvorm van een goedaardig hemangioom in de lever bij echografie is een solide afwijking met toegenomen densiteit, kleiner dan 4 cm, met scherpe grenzen, die geen verandering in het verloop van de tijd toont. Leslie et al. hebben het onderscheid tussen hemangiomen en metastasen in de lever op basis van computertomografie (CT)-onderzoek met contrastmiddel bij 91 patiënten in een retrospectief blind onderzoek geëvalueerd.¹ De afwijkingen werden beoordeeld op grond van de volgende criteria: type contrastversterking, densiteit ten opzichte van de aorta, de plaats en de continuïteit (een ononderbroken verzameling van contrastmateriaal in minstens 50% van een afwijking werd als continu beschouwd). Bij 76% van de hemangiomen en bij slechts 10% van de metastasen was een bolvormige aankleuring te zien, een statistisch significant verschil ($p < 0,001$). Van de hemangiomen had 72% een aankleuring met dezelfde densiteit als de aorta (isodens), terwijl 96% van de metastasen een geringere (hypodense) aankleuring vertoonde. De combinatie van een bolvormige en een isodense versterking had een sensitiviteit van 67% en een specificiteit van 100% voor het aantonen van een hemangioom. De onderzoekers concluderen dat door CT-onderzoek met contrastmiddel meestal op betrouwbare wijze onderscheid tussen hemangiomen en levermetastasen gemaakt kan worden.

Hanafusa et al. onderzochten 51 hemangiomen bij 20 patiënten met tweefasige dynamische CT.² Bij 17 patiënten van deze groep werd leverangiografie verricht. Op de CT-scan hadden 32 afwijkingen een progressieve contrastversterking, de typische bevinding bij hemangiomen. Bij de resterende 19 afwijkingen waren de bevindingen atypisch. Vroege contrastversterking van het naast de afwijking gelegen leverparenchym werd gezien bij 12 afwijkingen, wat bij 10 veroorzaakt werd door arteriële shunts. De onderzoekers komen tot de slotsom dat hemangiomen met een hypodense contrastversterking en hemangiomen die veranderden van een hyperdense naar een isodense contrastversterking moeilijk van neoplasma's te onderscheiden zijn en dat het merendeel van de vroege contrastversterkingen veroorzaakt werd door arteriële shunts.

Geconcludeerd kan worden dat wanneer door CT-onderzoek met contrastmiddel de definitieve diagnose van een hemangioom niet kan worden gesteld, tweefasige dynamische CT verricht moet worden. Geeft dit onderzoek geen uitsluitsel, dan zal de patiënt verwezen moeten worden voor verder onder-

zoek. Bij een afwijking groter dan 2 cm is technetiumscintigrafie het aangewezen onderzoek. Bij een afwijking kleiner dan 2 cm heeft MRI of biopsie de voorkeur.

LITERATUUR

- ¹ Leslie DF, Johnson CD, Johnson CM, Ilstrup DM, Harmsen WS. Distinction between cavernous hemangiomas of the liver and hepatic metastases on CT: value of contrast enhancement patterns. *AJR* 1995;164:625-9.
- ² Hanafusa K, Ohashi I, Himeno Y, Suzuki S, Shibuya H. Hepatic hemangioma: findings with two-phase CT. *Radiology* 1995;196:465-9.

R.J. GOMPERS

L.H.L. WINTER

Dermatologie

Behandeling van chronisch veneuze insufficiëntie met kastanje-extract (aescin)

Behandeling van chronisch veneuze insufficiëntie is gericht op het verbeteren van de microcirculatie en de reductie van oedeem teneinde een ulcus cruris te voorkomen. Dit kan worden bereikt door het toepassen van compressietherapie met elastische kousen of zwachtels en door vasoactieve medicamenteuze therapie, zoals het extract van zaad van de wilde (paarde)kastanje (*Aesculus hippocastanum*). De waarde van compressietherapie is onomstreden, dit in tegenstelling tot de behandeling met het wilde-kastanje-extract aescin. Dit zou een gunstig effect hebben op de abnormaal verhoogde doorlaatbaarheid van eiwit door de capillairen bij patiënten met chronisch veneuze insufficiëntie. Om de resultaten van beide therapieën te vergelijken, behandelden Diehm et al. 240 patiënten op gerandomiseerde wijze gedurende 12 weken met compressietherapie, aescin (50 mg 2 dd) of placebo.¹ Patiënten die aangemeten elastische kousen klasse II moesten dragen, kregen eerst gedurende 7 dagen een diureticum voorgeschreven. De volumeveranderingen van de benen werden gemeten door middel van plethysmometrie.

Behandeling met aescin gaf een gemiddelde vermindering van het beenvolume van 44 ml; compressietherapie gaf een vergelijkbare reductie met 47 ml. Zowel compressietherapie als aescin werd goed verdragen zonder relevante bijwerkingen. Placebothherapie leidde tot een groter beenvolume (+ 10 ml).

De behandelingsresultaten van aescin lijken zeer gunstig en zijn volgens de onderzoekers vergelijkbaar met die van conventionele compressietherapie. Deze conclusie lijkt terecht, te meer daar patiënten die elastische kousen moesten dragen ook met diuretica werden behandeld. Desondanks is het de vraag of deze conclusie ten aanzien van de werkzaamheid van aescin ook geldt voor de gemiddelde patiënt met chronisch veneuze insufficiëntie. Immers, in dit onderzoek had slechts 7% van de patiënten in het verleden een 'open been' gehad, was de gemiddelde leeftijd slechts 52 jaar en bestond de veneuze insufficiëntie bij 45% van de patiënten korter dan 5 jaar. In hoeverre een gemiddelde vermindering van 44 ml per been op een gemiddeld totaalvolume van 400 ml interstieel vocht relevant is, blijkt onduidelijk. Overigens is aescin in Nederland (nog) niet op recept verkrijgbaar.

LITERATUUR

- ¹ Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet* 1996;347:292-4.

M.A. DE RIE