

Samenvatting (voor de niet ingewijde)

11

Introductie

In de hals, net achter de schildklier, liggen de vier bijschildklieren. Deze kliertjes maken het parathormoon (PTH), dat van invloed is op de kalkhuishouding van het lichaam. Wanneer één (of meerdere) bijschildklier (en) te snel gaat (gaan) werken, wordt deze groter (adenoom) en maakt te veel PTH met als gevolg een stijgend kalkgehalte in het bloed. Dit ziektebeeld heet primaire hyperparathyreoïdie (pHPT) en gaat bij ongeveer 30-40 % van de patiënten gepaard met de volgende klachten: urinestenen, pijn in de botten, verminderd algemeen welzijn (moehaid, verminderde eetlust, depressie), buikklachten en obstipatie. Een sterk verhoogd kalkgehalte kan zelfs levensbedreigend zijn.

De therapie voor deze ziekte is chirurgisch waarbij het adenoom wordt verwijderd teneinde het kalkgehalte in het bloed te normaliseren. De klassieke operatie hiervoor is de conventionele hals exploratie, een procedure waarbij via een ongeveer 12 cm grote incisie in de hals, alle vier de bijschildklieren worden opgezocht, door de chirurg worden beoordeeld op grootte (en dus functie), waarna het adenoom wordt verwijderd. Deze procedure duurt ongeveer anderhalf uur, is uitermate succesvol (tenminste 95% genezing), veilig (weinig complicaties) en gaat gepaard met een ziekenhuis opname van 2 tot 3 dagen.

Bij tenminste 85% van de patiënten met pHPT is maar één bijschildklier ziek (en zijn er drie gezond). Wanneer de chirurg vóór operatie zou weten om welke klier het gaat, zou hij/zij kunnen volstaan met het opzoeken en verwijderen van alleen deze klier. Dan worden de gezonde klieren niet meer opgezocht met als gevolg een beperktere ingreep waardoor 1) de operatie duur korter wordt, 2) patiënten eerder het ziekenhuis verlaten en 3) het litteken kleiner wordt.

In **hoofdstuk 1** wordt een casus beschreven waarbij, ondanks een zeer uitgebreide operatie uitgevoerd door een zeer ervaren chirurg, het adenoom niet kon worden gevonden. Bij deze operatie werden drie gezonde klieren gevonden, maar de vierde (en dus zieke) kon ondanks alle inspanningen niet worden geïdentificeerd. Na de ingreep bleef het kalk in het bloed verhoogd, waarop de patiënt werd doorverwezen naar het Universitair Medisch Centrum in Utrecht. In een poging het adenoom preoperatief in beeld te brengen (localiseren) werd (onder andere) een echografie en CT van de hals verricht. De radioloog vond bij echografie het adenoom op een zeer ongebruikelijke plek, hoog in de hals. Nadat dit werd bevestigd met CT onderzoek kon het adenoom op betrekkelijk simpele wijze, via een incisie van anderhalve cm in minder dan 10 minuten, worden verwijderd.

Aangemoedigd door deze ervaring, de wetenschap dat in tenminste 85% van de gevallen de ziekte wordt veroorzaakt door maar één adenoom en het gegeven dat

de kwaliteit van beeldvormende technieken sterk is verbeterd, ontwikkelden wij een beperkte, minimaal invasieve operatie techniek voor patiënten met pHPT.

In **hoofdstuk 3** werd de volgende hypothese geformuleerd 'Bij een substantieel aantal patiënten met pHPT kan, na preoperatieve beeldvorming worden volstaan met een minimaal invasieve verwijdering van het bijschildklier adenoom waardoor een onnodig grote ingreep (conventionele hals exploratie) wordt vermeden'.

Minimaal invasieve bijschildklier chirurgie

In **hoofdstuk 4** beschrijven we de resultaten van de eerste 110 patiënten die we in de periode oktober 1994 tot oktober 1998 opereerden voor pHPT. Na beeldvorming (echografie en CT) werden vierentachtig (76%) patiënten geselecteerd voor de minimaal invasieve ingreep, 26 voor de conventionele ingreep. De mediane duur van de minimaal invasieve ingreep was 20 minuten versus 80 minuten ($p < 0,05$) bij de conventionele ingreep. De mediane opnameduur reduceerde van 3,0 dag (conventionele groep) naar 1,7 dag ($p < 0,05$). Het succes percentage (gedefinieerd als postoperatieve normalisatie van het kalkgehalte in het bloed, gemeten op de eerste dag na operatie en bevestigd 1 week en 1 maand na operatie) was 96%. De minimaal invasieve ingreep was even veilig als de conventionele ingreep.

De niet symptomatische en mild symptomatische patiënt

Consensus over indicaties voor chirurgisch ingrijpen bij pHPT werd bereikt op de 'National Institute of Health (NIH) Consensus Development Conference on Primary Hyperparathyroidism', welke werd gehouden in 1990 (Verenigde Staten). Eén van de conclusies die werd getrokken was dat niet alle patiënten in aanmerking kwamen voor chirurgie, maar dat chirurgisch ingrijpen gerechtvaardigd is indien 1) het kalkgehalte in het bloed een bepaalde grens passeert ($> 3,00$ mmol/L), 2) er sprake is van (evidente) klachten, 3) er door de ziekte een bepaalde mate van botontkalking optreedt of 4) de nierfunctie als gevolg van de ziekte verslechtert (beneden een bepaalde grens). Een afwachtend beleid werd geadviseerd indien niet aan (één van) de criteria wordt voldaan.

Met de introductie van de minimaal invasieve ingreep verdwijnt echter een aantal nadelen van operatie. Immers, vergeleken met de conventionele ingreep is de minimaal invasieve ingreep kleiner en dus minder belastend voor de patiënt. Dit in combinatie met het feit dat een verhoogd kalkgehalte in het bloed de gezondheid op den duur ten nadele beïnvloedt en de vraag (die velen zich stellen) of patiënten zonder enige symptomen werkelijk bestaan (met andere woorden iedereen met de ziekte heeft klachten maar is zich daarvan niet altijd bewust omdat 1) de klachten

vaag zijn en 2) ze langzaam zijn ontstaan), pleiten voor een meer liberaal beleid ten aanzien van chirurgische therapie. In **hoofdstuk 5** wordt, voor die patiënten die geïdentificeerd worden als a-symptomatisch of weinig symptomatisch de volgende strategie voorgesteld; Nadat de diagnose pHPT is gesteld ondergaat de patiënt localiserend onderzoek (echografie en CT). Wanneer er (zonder twijfel) sprake is van één adenoom wordt de patiënt gepland voor de minimaal invasieve methode. Wordt het adenoom bij beeldvorming niet gevonden, of bestaat er onzekerheid of een in beeld gebrachte afwijking een adenoom danwel een andere structuur is, of indien er sprake is van meerdere adenomen (dus een conventionele ingreep moet worden uitgevoerd) wordt een terughoudend beleid gevoerd. Indien de ziekte vervolgens verslechtert (b.v. verergering van de symptomen, kalkgehalte stijgt boven 3,00 mmol/L), wordt de patiënt opnieuw aangeboden voor beeldvorming gevolgd door chirurgisch ingrijpen.

Preoperatieve beeldvorming

De opinie over het nut van beeldvorming voorafgaand aan bijschildklier chirurgie (conventionele hals exploratie) was, vóór de introductie van minimaal invasieve methoden, dat het geen additionele waarde had om het succes van de ingreep te garanderen. De motivatie hiervoor was dat 1) de gevoeligheid van de beeldvormende technieken (sensitiviteit maximaal 85%) lager was dan het succes van de conventionele ingreep (tenminste 95% zonder preoperatieve beeldvorming), 2) de gevoeligheid verder afnam wanneer er sprake was van meer dan één adenoom, 3) bewijzen voor kosten effectiviteit van beeldvorming ontbraken en 4) beeldvorming de minder ervaren chirurg op het verkeerde been kon zetten.

Deze feiten waren echter gebaseerd op 1) retrospectief materiaal en 2) resultaten behaald met (inmiddels) verouderde apparatuur. Het gebruik van nieuwe 'state of the art' apparatuur, goede communicatie tussen radioloog en chirurg en een degelijk prospectief protocol leidt (in onze ervaring) tot de volgende resultaten; selectie voor minimaal invasieve chirurgie bij ongeveer driekwart van de patiënten, sensitiviteit en specificiteit van echografie 78%, positief voorspellende waarde 96% (**hoofdstuk 6**). Hoewel de sensitiviteit van echografie en CT samen iets hoger ligt (84%) (**hoofdstuk 4**) zijn er argumenten voor en tegen het routinematig gebruik van CT die in dit proefschrift worden bediscussieerd. Als tegenargumenten worden in **hoofdstuk 6** genoemd de stralenbelasting voor de patiënt en de additionele kosten die worden gemaakt terwijl de resultaten maar weinig verbeteren. Echter, in tegenstelling tot echografie, zijn de resultaten van CT 'onderzoeker onafhankelijk' en kan met behulp van de computer (easy-vision werkstation) een goed driedimensionaal beeld worden verkregen van het gescande gebied (**hoofdstuk 4**).

Peroperatieve parathormoon bepalingen

Het succes van een ingreep wordt afgemeten aan een postoperatief normaal kalkgehalte in het bloed. Nadat het adenoom is verwijderd daalt het kalkgehalte langzaam (ongeveer 24 uur) naar normaal waarden. Om te weten of een ingreep is geslaagd (en de patiënt is genezen) moet dus tot de volgende dag worden gewacht. Wanneer een tweede adenoom bij beeldvorming wordt gemist zal deze bij een minimaal invasieve ingreep niet worden verwijderd met als resultaat persisterende ziekte. Dan zal de patiënt op een later tijdstip een tweede operatie (in eventueel) tweede opname moeten ondergaan. Om dit probleem te ondervangen is een controle van chirurgisch handelen wenselijk. Wanneer een dergelijke test persisterende ziekte voorspelt kan vervolgens in dezelfde sessie verder geëxploreerd worden (conventionele exploratie) om het tweede (derde of vierde) adenoom te verwijderen.

De halfwaarde tijd van het PTH is zeer kort (ongeveer 3 minuten). De PTH concentratie in het bloed zal dus, nadat het adenoom is verwijderd, snel dalen.

Door PTH spiegels van voor en na operatie te vergelijken kan een uitspraak worden gedaan of al het te snel werkend weefsel is verwijderd. Een cito (snel) uitgevoerde PTH meting kan dus als de gewenste snelle controle dienen.

Het meten van dit hormoon op klassieke wijze neemt echter vele uren in beslag en is derhalve niet geschikt als chirurgische controle. In **hoofdstuk 7** worden de resultaten beschreven van een gemodificeerde PTH meetmethode (Immulite Regular assay) die binnen 70 minuten resultaten levert en getest werd op betrouwbaarheid en bruikbaarheid als gewenste voorspeller van chirurgisch handelen. Nadat deze cito PTH assay betrouwbaar bleek als chirurgische controle (100% correlatie tussen PTH test en postoperatief kalkgehalte), werd het geïntegreerd in ons protocol. Voor dit doel zijn verschillende cito PTH assays commercieel verkrijgbaar. Enkele van deze kunnen worden verricht op de operatiekamer (portable assays) in plaats van in het laboratorium (non-portable assays), met als voordeel dat geen (kostbare) tijd gaat verloren bij het transport van de bloedsamples van operatiekamer naar laboratorium. Deze assays leveren weliswaar zeer snel (binnen 15 minuten) test uitslagen, waardoor een echte intra-operatieve test ontstaat, ze zijn ook (buiten proportioneel) duur (ongeveer 1.000 US dollar per patiënt).

Als alternatief voor deze 'dure' PTH assays testten wij vier (ongeveer 100 US dollar per patiënt) (non-portable) laboratorium assays: Immulite Regular (test resultaten <70 minuten, Immulite Turbo (test resultaten <20 minuten), Advantage Regular (test resultaten <35 minuten) en Advantage Turbo (test resultaten <20 minuten). In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van deze vier verschillende PTH testen beschreven. Alle vier testen waren geschikt als snelle controle, echter de Immulite Regular en Immulite Turbo assays waren in onze ervaring en wanneer getest volgens de richtlijnen van ons protocol (dwz dat een PTH daling van meer dan 50% moet zijn opgetreden wanneer 8 minuten na verwijdering van het adenoom het

bloed wordt afgenomen en getest), nauwkeuriger dan Advantage Regular en Advantage Turbo.

Kosten

In hoofdstuk 9 worden de resultaten van een kostenminimeringsanalyse en verscheidene (univariate) gevoeligheidsanalyses beschreven. De gemiddelde kosten voor de minimaal invasieve ingreep werden berekend op 1.288 Euro per patiënt versus 2.106 Euro voor de conventionele ingreep. Met name het verschil in operatietijd en opnameduur tussen beide methoden was verantwoordelijk voor dit prijsverschil. Pas wanneer de operatieduur van de minimaal invasieve methode wordt verlengd tot 272 minuten, of de opnameduur wordt verlengd tot vier en een halve dag, of 54 % van alle minimaal invasieve ingrepen mislukt, worden de kosten van de minimaal invasieve methode gelijk aan die van de conventionele methode.

De toekomst

Verdere verbeteringen op het gebied van beeldvormende technieken zullen resulteren in toenemende gevoeligheid en een groter onderscheidend vermogen waardoor, in de toekomst, meer patiënten met pHPT geselecteerd kunnen worden voor minimaal invasieve chirurgie. Dit in combinatie met de mogelijkheid patiënten in dagopname onder lokaal anaesthesie te opereren zal bijdragen aan verdere liberalisatie van indicatie voor chirurgisch ingrijpen

Conclusie

Minimaal invasieve bijschildklier chirurgie is even veilig en goed als de conventionele hals exploratie. Het vervangt de conventionele hals exploratie bij driekwart van alle patiënten met pHPT, is goedkoper waarbij in de toekomst verdere kostenbesparing mag worden verwacht wanneer de ingreep zal worden uitgevoerd in dagbehandeling.