

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; deze behoudt zich het recht voor, de stukken te bekorten)

INDICATIEGEBIEDEN VOOR CYTOSTATICA

Bij het antwoord op Vraag 23 (1963) passen wel enige opmerkingen.

1. „... is de therapeutische marge van deze groep stoffen nog zó snel, dat verantwoorde profylactische toediening op lange termijn niet goed mogelijk is”.

Opmerking: De ervaring van o.a. de Oostenrijkse groep (DENK c.s. 1961) heeft bij een voldoende aantal patiënten aangetoond dat profylactische toediening van cyclofosfamide (Endoxan) op lange termijn (2½ jaar) zeer goed mogelijk is.

2. „Toediening als pre- en postoperatieve metastaseringsprofylaxe. De resultaten zijn hierbij weinig indrukwekkend”.

Opmerking: Hierbij moet wel ingevoegd worden: *Korte toediening enz.*

3. „Vooralsnog is deze indicatie voor cytostatica (langdurige chemotherapie na operatie) wegens het gevaar voor beenmergbeschadiging — aplastische anemie — onvoldoende gefundeerd en beslist te ontraden”.

Opmerking: DENK en medewerkers, die wel de grootste ervaring hebben, maken melding van 2 doden door agranulocytose na gebruik van Mitomen, géén na gebruik van Endoxan. Dit gevaar werd door ANDERS en KEMP (1961) uitsluitend ondervonden bij patiënten met aanzienlijke uitbreiding van tumor of metastasen.

Uw redacteur vergeet tegenover dit, bij zorgvuldige toepassing nagenoeg fictieve gevaar, de resultaten te vermelden van DENK c.s. (1961) en KARRER c.s. (1962) twee jaar na operatie:

Stadium I (kleine, goed operabele longcarcinomen)

Operatie	Totaal	Overleden	
Zonder chemotherapie	250	121	(48 pct)
Met „	31	7	(23 „)

Stadium II (verder voortgeschreden, maar nog goed operabel carcinoom)

Operatie	Totaal	Overleden	
Zonder chemotherapie	153	107	(70 pct)
Met „	39	18	(46 „)

Hierbij moet in aanmerking worden genomen dat de chemotherapeutisch behandelde, overleden patiënten minder lang en (of) zorgvuldig hun medicamenten kregen of namen dan de nog levenden, en dat men neigt tot steeds langere behandelingsduur: zo lang de optimale duur niet is gevonden, blijft ook het optimale resultaat onbekend. Evenals bij tuberculose kan wel eens blijken dat langere therapie nog aanzienlijk beter resultaat geeft.

Wanneer men echter ook de bovengenoemde, toch wel sprekende, huidige resultaten van de combinatie: operatie van longcarcinoom met cyclofosfamide-therapie, stelt tegenover het bij deze patiënten (geheel?) ontbreken van sterfgevallen door beenmergbeschadiging, valt het moeilijk uw advies: „beslist te ontraden”, voldoende gefundeerd te noemen.

Literatuur: ANDERS, C. J. en N. H. KEMP (1961) *Brit. med. J.* II, 1516. — DENK, W., K. KARRER en P. WURNING (1961) *Arzneimittel-Forsch.* II, 233. — KARRER, K. en W. DENK (1962) Symposium cytostatica, Utrecht. — Vraag 23 (1963) *Ned. T. Geneesk.* 107, 652.

DENK, KARRER en WURNIG (1961) dienden aan een groep patiënten die wegens bronchuscarcinoom waren geopereerd, als recidief- en metastasenprofylaxe cytostatica toe. Aan de eerste patiënten werd Mitomen, aan latere Endoxan gegeven, Mitomen intermitterend, Endoxan als onderhoudstherapie. De overlevingscurve van deze (vrij kleine) groepen werden vergeleken met een vóór 1952 verkregen overlevingscurve van slechts operatief behandelde patiënten. De nacontrole geschiedde niet door de onderzoekers zelf; een aanzienlijk aantal patiënten onttrok zich aan de behandeling. De resultaten van het onderzoek lijken stellig bemoedigend (zie antwoord op Vraag 23) maar na twee jaar begint het effect van de chemoprofylaxe te verdwijnen. De gepubliceerde overlevingscurve toont bovendien juist bij twee jaar een „uitschieter”, die de resultaten van de chemoprofylaxe flatteert. DENK e.a. zijn zich ervan bewust dat hun onderzoek thans nog niet de bewijskracht van een „controlled trial” heeft. Een gelijksoortig onderzoek waarbij alleen patiënten met oneven geboortedatum Endoxan kregen, beschreef POULSEN (1961).

Een jarenlange toediening van cyclofosfamide per os is stellig mogelijk, indien bloedplaatjes en leukocyten nauwgezet worden gecontroleerd. Men bedenke dan echter:

1. Dat er een chronische beenmergremming plaatsvindt (zonder klinische verschijnselen). Hierdoor wordt het risico van therapeutische ingrepen zoals operaties, röntgenbestralingen of de toediening van een ander cytostaticum gevaarlijker, zo niet onmogelijk.

2. Dat bij langdurige profylactische toediening van een niet ongevaarlijk middel aan talrijke patiënten de kans op het noodlottig worden van verminderde waakzaamheid van dokter of laboratorium toeneemt.

Nogmaals zij erop gewezen, dat er een aantal groepen patiënten bestaat, bij wie alle alkylerende stoffen (dus ook cyclofosfamide) met grotere risico's verbonden zijn:

1. Patiënten in de onmiddellijke postoperatieve periode. COLE e.a. (1961) waarschuwen: „anti-cancer drugs are more toxic when given at the time of operation than at any other time”. De postoperatieve complicaties in de publikatie van COLE zijn in de cytostaticagroep weliswaar niet frequenter maar wel veel ernstiger en langduriger dan in de onbehandelde groep.

2. Bejaarden verdragen cytostatica veelal slechter dan jongere patiënten.

3. Bij patiënten met vetzucht is er een verhoogd risico indien men de cytostatica per kg lichaamsgewicht doseert.

4. Patiënten, die tevoren met röntgenstralen of cytostatica zijn behandeld (DENK e.a. 1961).

5. Patiënten met uitgebreide carcinomatose, in het bijzonder doch niet noodzakelijkerwijze met beenmerg- (of lever-) metastasen (SHIMKIN en MOORE 1958; BETHELL e.a. 1960; COLE e.a. 1961).

6. Nierinsufficiëntie verhoogt het gevaar van sommige cytostatica.

Ook DENK e.a. bevelen aan, een tamelijk hoge cyclofosfamide-dosis te gebruiken, waarmee de leukocyten voortdurend tussen 2000 en 3000 per mm³ worden gehouden. Bij deze dosering zijn bijwerkingen niet te verwaarlozen. NOER vond dat de postoperatieve Thio-TEPA-profylaxe bij mamma-amputatie met hoge doseringen (0,8 mg/kg lichaamsgewicht per kuur) weliswaar een verlaging van het recidiefpercentage, maar tevens ernstige toxische bijverschijnselen veroorzaakt, terwijl bij lagere dosis (0,6 mg/kg per kuur) het profylactische resultaat nihil is.

In het door collega VAN VOORST VADER geciteerde artikel van ANDERS en KEMP komen op 92 patiënten die wegens in

het algemeen uitgebreide carcinomatose met cyclofosfamide zijn behandeld, 5 gevallen van dood ten gevolge van beenmergremming met sepsis door cyclofosfamide voor. Een 6e patiënt herstelde. Eén van de sterfgevallen was volgens de schrijvers „niet nodig” geweest.

Ook DENK vermeldt één sterfgeval ten gevolge van „leukopenie” bij een patiënt die met cyclofosfamide werd behandeld in de profylactische groep.

Cyclofosfamide is waarschijnlijk in een aantal opzichten minder toxisch dan andere cytostatica, maar „its toxicity is still appreciable” (SOLOMON en STENFELD 1963).

Deze overwegingen waren de motivering, dat in het antwoord op Vraag 23 de postoperatieve cyclofosfamide-profylaxe als routine in dit stadium van de in de literatuur gepubliceerde ervaring ontraden is. In het kader van een „controlled clinical trial” waaraan een aantal in het probleem geïnteresseerde artsen samenwerken, is nadere studie van deze cyclofosfamide-profylaxe zeker noodzakelijk.

Literatuur: BETHELL, F. H. (1960) Phase II, evaluation of cyclophosphamide. *Cancer chemoth. Rep.* **8**, 112. — COLE, W. H. e.a. (1961) *Dissemination of cancer. Prevention and therapy.* Appleton Century Crofts, New York. — DENK, W., K. KARRER en P. WURNIG (1961) Über den Wert und die Risiken einer postoperativen Chemotherapie maligner Tumoren. *Arzneimittel-Forsch.* **11**, 233. — NOER, 8ste Internationale Kankercongres, Moskou. — POULSEN, O. (1961) *Arzneimittel-Forsch.* **11**, 237. — SHIMKIN, M. B. en G. E. MOORE (1958) Adjuvant use of chemotherapy in the surgical treatment of cancer. *J. Amer. med. Ass.* **167**, 1710. — SOLOMON, J. en J. L. STENFELD (1963) Cyclophosphamide. *J. Amer. med. Ass.* **183**, 165.

Amsterdam, 8 mei 1963

REDACTIE

ACRODYNIE

In zijn artikel schrijft collega GROSFELD (1963) op bl. 735: „De vraag blijft onbeantwoord, wáar bij deze ziekte het aangrijpingspunt van het kwik gezocht moet worden. Een aannemelijke theorie is, dat de noxe inwerkt op het di- en mesencephalon (SILLEVIS SMIT 1949), vanwaaruit dan vele verschijnselen zoals hyperhydrosis, erytheem, hypertensie enz., gemeenschappelijk verklaard zouden kunnen worden”.

Onlangs heb ik getracht aan te tonen dat bij acrodynie het aangrijpingspunt van het kwik gezocht moet worden in het neurosecretore hypothalamus-hypofyse-systeem. Dit systeem heeft o.a. invloed op de water- en zouthuishouding. Het regelt de wateruitscheiding (door de afgifte van een anti-diuretisch hormoon), zowel als de wateropneming (door het opwekken van dorstgevoel). Dat deze functies bij acrodynie gestoord zijn, blijkt o.a. uit de verhoogde afscheiding van zweet, speeksel en tranen, bij verminderde urinesecretie, en voorts uit de hevige dorst.

Uit dierproeven, in het bijzonder die van HESS op katten, is gebleken dat door elektrische prikkeling van bepaalde plaatsen in de hypothalamus, speciaal in de nucleus supra-opticus en de nucleus paraventricularis, verschijnselen opgewekt kunnen worden, die voor acrodynie kenmerkend zijn, zoals: versterkte speekselafscheiding, verminderde urinesecretie, bloeddrukstijging met polsversnelling zonder temperatuurstijging, motore onrust, spier-atonie en voedselweigerling.

De functie van het hypothalamus-hypofyse-systeem, dat o.a. op een veranderd zoutgehalte van het bloed moet reageren met de afscheiding van een hormoon dat dit gehalte regelt, brengt mede dat de barrière tussen het bloed en de zenuwcellen van dit gebied ten dele weggevallen moet zijn. Dit is ook door vitale kleuring aan te tonen.

Anatomisch blijkt dit uit de rijkdom aan bloedcapillairen, die ter plaatse zeer nauw contact maken met de zenuwcellen, welk contact nog versterkt wordt doordat de membrana limitans gliae perivascularis van de capillairen en de merschede van de zenuwvezels hier grotendeels ontbreken.

Dit maakt de bijzondere gevoeligheid van deze hersencentra voor kwik begrijpelijk, in het bijzonder bij kleine kinderen, bij wie waarschijnlijk de bloed-hersendrempel nog geringer is dan bij volwassenen.

Dit onderwerp heb ik in 1962 uitvoeriger beschreven onder de titel: „Das Madida-Syndrom bei Akrodynie als Gegensatz zum Sicca-Syndrom”.

Literatuur: GROSFELD, J. C. M. (1963) Een forme fruste van acrodynie. *Ned. T. Geneesk.* **107**, 730. — WINKLER PRINS, C. (1962) Das Madida-Syndrom bei Akrodynie als Gegensatz zum Sicca-Syndrom. *Monatsbl. Augenheilk.* **141**, 749.

Oosterbeek, 21 april 1963

C. WINKLER PRINS

Hiermede betuig ik mijn hartelijke dank aan collega WINKLER PRINS voor zijn verhelderende beschouwingen, die steun verlenen aan de veronderstelling, dat laesies in het hypothalamus-hypofyse-systeem ten grondslag liggen aan een perifer effect, zoals het abnormale zweten en de sterke verhoorning der handpalmen en voetzolen in het geval van de beschreven patiënt. Zijn publikatie lag helaas buiten mijn gezichtsveld. Bij HALBERTSMA (1937) lees ik, dat soms histopathologische afwijkingen in de hersenen o.a. in de buurt van het infundibulum en het tuber cinereum gevonden werden, maar dat CORNELIA DE LANGE de gevonden afwijkingen nog wel als normaal wilde beschouwen. Uiteraard valt deze zijde van het probleem buiten mijn bevoegdheid als dermatoloog.

Literatuur: HALBERTSMA, Tj. (1937) Acrodynie, in: *Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied*, 10e bundel. *Kinderziekten*, 2e deel. Stenfert Kroese, Leiden.

Bergen op Zoom, 14 mei 1963

J. C. M. GROSFELD

FRACTUURBEHANDELING

In zijn bespreking van de door ondergetekende gegeven openbare les in het nummer van 27 april j.l. van dit *Tijdschrift* merkt Prof. EERLAND naar aanleiding van hetgeen in deze les omtrent de verhouding van de orthopedie tot de fractuurbehandeling gezegd werd, het volgende op:

„Wat de behandeling van fracturen en luxaties betreft, sta ik in het andere kamp. Deze behoren naar mijn mening ook in Nederland bij de algemene chirurg thuis, op misschien een enkel uitzonderingsgeval na, wanneer namelijk de orthopedisch chirurg volledig tot algemeen chirurg is opgeleid. Zolang de opleiding tot orthopedisch chirurg blijft zoals ze is, blijf ik bij het standpunt dat de ordinarij in de heekunde in ons land huldigen. Tenslotte behoeven wij de richtlijnen van onze buurlanden niet slaafs na te volgen en kunnen wij op ons eigen oordeel varen”.

Ter voorlichting van de lezer, voor wie deze reactie van de Groningse hoogleraar in de heekunde niet geheel begrijpelijk mocht zijn, moge hier de desbetreffende passage uit de genoemde openbare les volgen:

„Daar de orthopedie zich bezighoudt met de mechanische behandeling van afwijkingen aan botten, spieren en gewrichten, is het zonder meer duidelijk, dat beenbreuken en ontwrichtingen mede behoren tot het terrein van de orthopedie. In Nederland bestaat op dit punt in de artsenwereld nog verschil van mening. In vrijwel alle andere beschaafde landen is het een uitgemaakte zaak, dat de behandeling van de ongevalsletsels van het bewegingsapparaat bij voorkeur door