

REFERATEN

Kindergeneeskunde

Lymfatische leukemie, remissieduur en mogelijke genezing. — PINKEL (1971) beschrijft de resultaten van een gecombineerde behandeling van 37 kinderen met lymfatische leukemie tussen 1962 en 1965.

De behandeling begon met de combinatie van prednison en vincristine, waarmee dikwijls snel een verbetering is te bereiken zonder ernstige bijwerkingen. Hierna werden, volgens verschillende schema's, hoge doses van 6 mercaptopurine, cyclofosfamide, methotrexaat en vincristine gegeven. Het cerebrospinale gebied werd bestraald met ^{60}Co om leukemische cellen in het centrale zenuwstelsel te vernietigen. Na 5 jaar leven er nog 8 kinderen, waarvan 7 met een complete remissie, zonder therapie gedurende de laatste $1\frac{1}{2}$ tot $3\frac{1}{2}$ jaar. Van genezing wordt niet gesproken; daarvoor is de observatietijd nog te kort.

Elders maken PINKEL c.s. (1971) melding van 50 kinderen met lymfatische leukemie, die behandeld werden met een inductiekuur met prednison en vincristine, gevolgd door een week van intensieve behandeling met methotrexaat, 6-mercaptopurine en cyclofosfamide. Hierop werd een onderhoudsbehandeling aangesloten waarbij dagelijks 6-mercaptopurine oraal en wekelijks methotrexaat, cyclofosfamide en vincristine intraveneus werden toegediend. De onderhoudsbehandeling werd drie jaar volgehouden maar om en om in verschillende dosering, zodat er twee groepen waren: 1. met hoge onderhoudsdoses, en 2. met de halve dosering. Een profylactische bestraling van het centrale zenuwstelsel werd bij deze kinderen niet toegepast. Bij 3 van de 50 kinderen ontstond geen remissie en twee overleden aan een infectie tijdens de inductiebehandeling. Van de overige vielen er nog 3 af om verschillende redenen: 1 had al vier maanden prednison gebruikt, 1 kreeg waterpokken bij het begin van de tweede therapiefase en 1 weigerde verdere behandeling. Voor vergelijkend onderzoek bleven er dus 42 kinderen over.

De remissieduur in beide groepen verschilde aanzienlijk. Bij 9 van de 21 patiënten uit de eerste groep ontstond een complete hematologische remissie van 40 tot 55 maanden, 4 van hen zijn thans drie tot twaalf maanden zonder behandeling. Uit de tweede groep van 21 patiënten verkeren slechts vier 41 tot 47 maanden in remissie, maar bij geen hunner kon de behandeling worden gestaakt. Van de eerste groep kregen 15 kinderen een meningeale uitbreiding; tien maal ging deze complicatie vooraf aan de hematologische rechute. Uit de met halve dosering behandelde groep kregen 20 kinderen een meningeale leukemie; deze kwam 15 maal vóór de hematologische instorting. In beide groepen was meningeale uitbreiding van de ziekte de voornaamste oorzaak voor het einde van de complete remissie. De meningeale leukemie werd met goed gevolg behandeld door middel van bestraling en intrathecale toediening van methotrexaat. De toxiciteit van de behandeling manifesteerde zich vooral door leukopenie en infecties. Hoewel opname in het ziekenhuis en infusies met vers trombocytenrijk plasma vaak nodig waren, werd de cytostatische behandeling niet onderbroken.

Profylactische bestraling van het cerebrospinale gebied met 1200 rad blijkt noch de gemiddelde duur van de complete remissies noch de overleving te verlengen. Wel vermindert profylactische bestraling de frequentie van meningeale leukemie. De belangrijkste conclusie van PINKEL c.s. is dat lymfatische leukemie bij kinderen niet meer als ongeneeslijk mag worden beschouwd. Palliatie is geen aanvaardbaar doel meer.

Literatuur: PINKEL, D. (1971) Five-year follow-up of „total therapy” of childhood lymphocytic leukemia. *J. Amer. med. Ass.* **216**, 648. — PINKEL, D., K. HERNANDEZ, L. BORELLA, C. HOLTON, R. AUR, C. SAMOY en C. PRATT (1971) Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. *Cancer (Philad.)* **27**, 247.

P. A. VOÛTE

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

PRIJSVRAAG

TIJDSCHRIFT VOOR SOCIALE GENEESKUNDE

De redactie van het *Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde* heeft ter gelegenheid van het 50-jarig bestaan van het Tijdschrift in 1972 een prijsvraag uitgeschreven. Bij de keuze van het onderwerp van deze prijsvraag is gezocht naar een onderwerp dat voor alle sociaal-geneeskundigen van belang kan worden geacht. Op grond van deze overweging heeft de redactie in overleg met het hoofdbestuur van de Algemene Nederlandse Vereniging voor Sociale Geneeskunde besloten als onderwerp van de prijsvraag te kiezen: „De gezondheidszorg in de toekomstige maatschappij”.

Aan dit onderwerp zouden redactie en hoofdbestuur een beschouwing gewijd willen zien.

Mededinging staat open voor artsen en niet-artsen; het lidmaatschap van de A.N.V.S.G. is niet vereist. Slechts leden van redactie en hoofdbestuur zijn van deelneming uitgesloten.

De omvang van het artikel moet ongeveer 6000 woorden bedragen. De inzending moet voldoen aan de richtlijnen voor auteurs die gelden voor het *Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde*. Inzendingen worden ingewacht in drievoud, voorzien van een motto, doch zonder vermelding van de naam van de auteur. De personalia van de auteur dienen te worden verstrekt in een gesloten enveloppe op de buitenkant waarvan eveneens het motto van het artikel staat vermeld.

De redactie treedt op als jury. Voor inzendingen, die naar het oordeel van de jury voor toekenning van een prijs in aanmerking komen, zijn door het hoofdbestuur een eerste en een tweede prijs van respectievelijk f 1.000,— en f 500,— ter beschikking gesteld. In het geval er zich situaties voordoen waarin de bovenstaande regels niet voorzien, ligt de beslissing bij de redactie en het hoofdbestuur.

De daartoe geschikt geachte bijdragen zullen na overleg met de auteurs worden gepubliceerd in het *Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde*. De termijn van inzending sluit op 1 augustus 1972. Inzendingen moeten worden geadresseerd aan de eerste beherend redacteur, Dr. R. J. VAN ZONNEVELD, Laan van Oud Poelgeest 4, Oegstgeest, bij wie 's avonds na 7 uur zo nodig ook nadere inlichtingen kunnen worden ingewonnen (telefoon 01710-53637).

INGEZONDEN

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

EPILEPSIE EN ZWANGERSCHAP, ANTICONVULSIVA EN FOLIUMZUUR

De door de redactie voor de beantwoording van vraag 28 (1971) geraadpleegde deskundige begint met naar voren te brengen dat in de enquête 1964 van de Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid zou zijn aangetoond dat vijfmaal vaker

kinderen met GL \pm GV werden aangetroffen bij vrouwen die anticonvulsiva hadden gebruikt tijdens de zwangerschap. Wat blijkt echter de bevinding (ELSHOVE 1970), er werden door 3864 huisartsen 1590 kinderen met aangeboren afwijkingen gemeld. Indien dit cijfer vergelijkbaar zou zijn met dat, verkregen uit de vroedvrouwen-dagboekkaarten, zou dit ongeveer 1,5% van alle geboorten betreffen.

Achttien misvormde kinderen werden geboren uit moeders die tijdens het begin van de zwangerschap anticonvulsiva gebruikten; bij 10 van deze 18 kinderen was sprake van GL \pm GV. Onder alle misvormingen is het aandeel GL \pm GV 10%, bij genoemde 18 kinderen was dit aandeel 5 maal zo hoog.

ELSHOVE vindt 65 epileptica onder 12014 zwangeren, een frequentie vergelijkbaar met die gepubliceerd door SOREL in België (1 op 200). Uitgaande van de twee veronderstellingen dat: 1. het gemiddeld aantal misvormd geboren kinderen in Nederland 15 op de 1000 is; 2. 1 op de 200 zwangeren aan epilepsie lijdt, valt er te berekenen dat indien 18 kinderen van vrouwen die anticonvulsiva gebruikten misvormd waren in bovengenoemd onderzoek, de frequentie van misvormde kinderen als zodanig ongeveer tweemaal het gemiddelde bedroeg (18 op 530). Deze frequentie ligt iets boven die welke JANZ in 1964 vermeldde (2,2%).

ELSHOVE vindt echter in het Groningse materiaal 8 maal zoveel misvormingen bij de kinderen van vrouwen lijdende aan epilepsie, vergeleken met de frequentie onder alle in 1959-1968 in de Vrouwenkliniek te Groningen geboren. ELSHOVE merkt echter op: „Het gegeven dat bij de 10 vrouwen met epilepsie, die kinderen met misvormingen kregen, 4 maal in de familie misvormingen voorkwamen, zou kunnen wijzen op een predispositie voor het verkrijgen van misvormingen.”

Ook bij het rapporteren van zijn dierproeven is ELSHOVE aanmerkelijk genuanceerder dan het citaat van uw adviseur („ELSHOVE behandelde drachtige muizen met fenytoïne en stelde vast, dat een hoog percentage van de jongen GV kreeg”) doet vermoeden. GV was slechts dan in 8 van 39 foetus te verkrijgen indien 50 mg fenytoïne per kilogram lichaamsgewicht van de 11e-14e dag werd toegediend aan *primigravidae*. Inderdaad adviseert ELSHOVE, zwangeren die met anticonvulsiva worden behandeld, naast een volwaardige voeding dagelijks 1 mg foliumzuur te laten gebruiken. Hiertegen nu trekt DE WOLFF van leer; immers, uit de literatuur zou blijken „dat niet alleen fenytoïne de foliumzuur-resorptie belemmert, maar dat foliumzuur per os toegediend, de fenytoïnespiegel beneden de effectieve waarde kan doen dalen”.

Maar DE WOLFF vermeldt niet het dubbelblind opgezet onderzoek dat onlangs door SPAANS in het Instituut voor Epilepsiebestrijding werd uitgevoerd (SPAANS 1971). Vooral daarom jammer omdat SPAANS' onderzoek zich gunstig van de onderzoekingen van BAYLISS en REYNOLDS onderscheidt in zover hij bij de periodieke analyses telkens de controlegroep betroek en derhalve seizoenfluctuaties wist te elimineren. SPAANS vond géén invloed van het per os toegediende foliumzuur op de bloedspiegels van fenytoïne of fenobarbital en hij vond géén toename van de paroxysmale activiteit, noch klinisch noch elektro-encefalografisch. Nu kan het natuurlijk zijn, gelet op de bevindingen in het Farmacologisch Laboratorium te Leiden, dat de farmacogenetische structuur van de Angelsaksen die van de Wistarrat dichter benadert dan dat de Nederlandse dit doet.

Het is echter wel duidelijk dat het probleem voorlopig meer thuis hoort op het bureau van de experimentator dan van de medicus practicus. Gelukkig maar, want ik vrees

dat de medicus practicus na het lezen van de aanbeveling van DE WOLFF zich met zorg heeft zitten afvragen hoe hij de geslachtsrijpe populatie epileptische vrouwen hun injectie met foliumzuur zou moeten geven, zelfs al hoeft dit niet dagelijks te zijn.

Literatuur: ELSHOVE, J. (1970) *Teratogene werking van fenytoïne*. Proefschrift Groningen. — JANZ, D. en U. FUCHS (1964) Sind antiepileptische Medikamente während der Schwangerschaft schädlich? *Dtsch. med. Wschr.* **89**, 241. — LINDEBOOM, G. A. (1971) Het (aan Maimonides toegeschreven) ochtendgebed van een arts. *Ned. T. Geneesk.* **115**, 924. — SPAANS, F. (1971) *Epilepsie en foliumzuur*. Proefschrift Amsterdam. — Vraag Nr. 28 (1971) Epilepsie en zwangerschap. *Ned. T. Geneesk.* **115**, 1319. — WOLFF, F. A. DE (1971) Epilepsie, anticonvulsiva en foliumzuur. *Ned. T. Geneesk.* **115**, 1608.

Heemstede, 26 september 1971

H. MEINARDI

Collega MEINARDI schrijft mij enkele uitspraken toe, die noch schriftelijk, noch mondeling ooit door mij zijn gedaan.

Het is in mijn stukje, naar ik meen, duidelijk genoeg gesteld, dat onze experimenten met ratten zijn verricht. Het toedienen van een elektroshock aan proefpersonen als model voor een epileptisch insult stuit namelijk op ethische bezwaren. Vanzelfsprekend kunnen resultaten van dierproeven niet zonder meer naar de klinische praktijk worden geëxtrapoleerd. Dierproeven kunnen evenwel een hoeveelheid informatie verschaffen, die langs andere weg niet verkregen kan worden.

Onze experimenten wijzen op dusdanig ondubbelzinnige wijze op een invloed van oraal foliumzuur op de kinetiek van fenytoïne, dat het ons reeds in dit vroege stadium van het onderzoek noodzakelijk voorkwam, te *waarschuwen* tegen *potentiële* gevolgen van orale foliumzuur-toediening aan met fenytoïne behandelde epileptici. Het niet vermelden van het onderzoek van SPAANS doet aan de intentie van mijn stukje niets af of toe. SPAANS' conclusie dat er geen invloed van (oraal) foliumzuur op de werking van fenytoïne zou zijn, is aanvechtbaar op — voornamelijk statistische — gronden.

Parenterale applicatie van deze vitamine komt ons dus noodzakelijk voor. Deze toedieningsweg is overigens niets nieuws (HERBERT 1970). Het is waarschijnlijk dat, ter voorkoming van foliumzuur-deficiëntie bij fenytoïne-gebruikende epileptici, een maandelijks toediening van de vitamine voldoende zou zijn (vergelijk B-12-substitutietherapie na maag-resectie). Wegens het ontbreken van gegevens willen wij hierover echter geen aanbevelingen doen.

Naar ik hoop zijn hiermee de beweegredenen tot het schrijven van ons stukje duidelijker geworden.

Literatuur: HERBERT, V. (1970) in: L. S. GOODMAN & A. GILMAN, *The Pharmacological basis of therapeutics*, 4e druk. Macmillan, Londen, Toronto.

Leiden, 18 november 1971

F. A. DE WOLFF

BERICHTEN

BUITENLAND

Groot-Brittannië

Warfarine-resistentie onder de ratten. — Van de zwarte ratten in Liverpool zijn een aantal resistent geworden tegen de als verdelgingsmiddel gebruikte warfarine. Dit is vastgesteld door Prof. ANDREW SEMPLE, chief medical officer ter