

- ⁸ Gonier T, Schiele BC, Vestre ND. A comparison of haloperidol and thioridazine HCl in chronic treatment-resistant schizophrenics. *Behav Neuropsychiatr* 1970; 2:47-54.
- ⁹ Smith RC, Strizich M, Klass D. Drug history and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1978; 135:1402-3.
- ¹⁰ Gerlach J. Tardive dyskinesia. Copenhagen, 1979. Thesis.
- ¹¹ Blowers AJ. Epidemiology of tardive dyskinesia in the elderly. *Neuropharmacology* 1981; 20:1339-40.
- ¹² Mukherjee S, Rosen AM, Cardenas C, et al. Tardive dyskinesia in psychiatric out-patients. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:466-9.
- ¹³ Lasky JJ, Klett CJ, Caffey Jr EM, Bennet JL. Drug treatment of schizophrenic patients. A comparative evaluation of chlorpromazine, chlorpromazine, fluphenazine, reserpine, thioridazine and trifluorpromazine. *Dis Nerv Syst* 1962; 23:698-706.
- ¹⁴ Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:473-81.
- ¹⁵ Jeste DV, Wyatt RJ. Therapeutic strategies against tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:803-16.
- ¹⁶ Roos RAC. Dyskinesia tarda. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126:2153-7.
- ¹⁷ Borison RL, Fields JZ, Diamond BI. Site-specific blockade of dopamine receptors by neuroleptic agents in human brain. *Neuropharmacology* 1981; 20:1321-2.
- ¹⁸ Snyder SH. Neurotransmitters and CNS disease. *Schizophrenia*. *Lancet* 1982; ii:970-4.
- ¹⁹ Seeger TF, Thal L, Garduez EL. Behavioral and biochemical aspects of neuroleptic induced dopaminergic supersensitivity studies with chronic clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology (Berlin)* 1982; 76:182-7.
- ²⁰ Indánpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Paheja JP. Agranulocytosis during treatment with clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11:193-8.
- ²¹ Kirkegaard A, Hammershøj E, Østergaard P. Evaluation of side effects due to clozapine in long term treatment of psychosis. *Arzneimittelforsch* 1982; 32:465-8.

Leiden, januari 1983

R.A.C. Roos

Van chronische naar terminale nierinsufficiëntie: een onvermijdelijke sequentie?

Het caput selectum van Donker¹ vat de fascinerende discussie die gaande is over de beïnvloedbare progressie van chronische nierinsufficiëntie, op een heldere en overzichtelijke manier samen. Maar het is op dit moment voorbarig om op grond van de beschikbare gegevens aanbevelingen te doen voor behandeling met een eiwitbeperkt dieet van patiënten in een vroeg stadium van nierinsufficiëntie. Het concept van vroege eiwit- en fosfaatbeperking is ontleend aan dierexperimentele gegevens en een nog zeer klein aantal klinische waarnemingen. Giordano ontken dat ook zelf het bestaan van „solid evidence” dat een eiwitbeperkt dieet de snelheid van nefrondestructie doet afnemen.² Hetzelfde geldt voor de groep van Maschio, die in een onderzoek (dat overigens niet voor de onderhavige vraagstelling prospectief werd opgezet) bij 25 patiënten tot bemoedigende conclusies komt.³

Eiwitbeperking tot 0,6 gram per kilogram lichaamsgewicht per dag bij iedere volwassene met een endogene creatinineklaring van minder dan 50 ml per minuut betekent voor een groot aantal mensen een zeer ingrijpende maatregel. De kwaliteit van het bestaan wordt erdoor gedurende jaren in een primaire levensbehoefte aangetast. Naar mijn mening mag van gezaghebbende zijde – en zo mag collega Donker toch worden betiteld – een in algemene termen gestelde therapeutische aanbeveling met dergelijke consequenties pas gegeven worden, wanneer deze op een stevige wetenschappelijke basis berust. En dat is hier (nog) niet het geval. Bovendien zal een dergelijk advies genuanceerd moeten zijn. Zo zal hierin bijvoorbeeld de noodzaak van correctie voor eiwitverlies (proteinurie) bij de vaststelling van de optimale hoeveelheid eiwit in het dieet tot uiting moeten komen.

LITERATUUR

- ¹ Donker AJM. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127:20-6.
- ² Giordano C. *Kidney Int* 1982; 22:401.
- ³ Maschio G, et al. *Kidney Int* 1982; 22:371.

Enschede, januari 1983

J.G.M. JORDANS

Hoewel ik in het caput selectum duidelijk heb vermeld dat prospectieve, aselecte onderzoeken naar de invloed van eiwitbeperking op de progressie van chronische nierinsufficiëntie bij de mens nog niet voorhanden zijn, ben ik van mening dat een aanbeveling mag worden gedaan voor vroegtijdige behandeling van chronische nierinsufficiëntie met een eiwitbeperkt dieet.

Bij de rat beïnvloedt eiwitbeperking onomstotelijk de progressie van een bestaande nierinsufficiëntie, om het even of deze een gevolg is van glomerulonephritis of van bijvoorbeeld 5/6 nefrectomie. Het tot nu toe verrichte onderzoek bij de mens wijst in een zelfde richting. Zelfs werd onlangs, op de 15e jaarlijkse bijeenkomst van de „American Society of Nephrology”, door Goldszén e.a. en Delano e.a. bij na-onderzoek van nierdonors, zoals bij de rat, een langzaam progressief syndroom van hypertensie, proteinurie en een afnemende GFR gesignaleerd! Bosch e.a. lieten daar bovendien zien, dat gezonde individuen tijdens een lage dagelijkse eiwitopneming een significant lagere GFR vertonen. (Deze voordrachten worden binnenkort gepubliceerd in *Kidney International*.) Tenslotte staan wij, medici, ondanks uitgebreide kennis over nieraandoeningen zoals glomerulonephritis, verder machteloos wanneer bij de patiënt met chronische nierinsufficiëntie de nierfunctie maar gestaag verslechtert.¹

Vanzelfsprekend ben ik het met de schrijver van het recente „Editorial” in „*The Lancet*”,² en met collega Jordans eens, dat een steviger wetenschappelijke basis voor het, onder andere door mij, gegeven advies voor de patiënt met chronische nierinsufficiëntie wenselijk is. Prospectieve, aselecte onderzoeken geschieden thans dan ook in Italië, in Zweden, in Engeland en in Groningen. Anderzijds blijkt uit het onderzoek van Maschio e.a.,³ dat een dagelijkse eiwitopneming van 0,6 gram per kg lichaamsgewicht de gemiddelde daling in de tijd van de reciproke serumcreatinine-concentratiewaarde met een factor 10 doet afnemen! Maschio en medewerkers schrijven dat „further studies along these lines are indicated before the conclusion can be reached that dietary management is a counteraction to the progression of chronic renal disease”, maar ook „that a moderate dietary restriction of protein (= 0,6 g/kg!) and phosphorus is an acceptable and effective regimen for delaying progression of functional deterioration in early renal failure”.

Of een vroegtijdige eiwitbeperking een aantasting is van een primaire levensbehoefte, is mijns inziens een interessant punt van discussie. De WHO geeft voor ontwikkelingslanden op, dat 0,6 gram eiwit per kg lichaamsgewicht voor gezonde volwassenen voldoende is.⁴ Uitgegaan werd van de behoefte plus 2 maal de standaarddeviatie. Deze schatting aan eiwitbehoefte gaat alleen op, als aan de energiebehoefte is voldaan. Ook voor bedoeld eiwitbeperkt dieetvoorschrift geldt, dat een diëtiste, na voedingsanamnese en berekeningen van alle nutriënten, het voorschrift omzet in een *individueel* voedingsadvies. De „haalbaarheid” van het advies dient regelmatig met haar te worden besproken. Eventueel kan, na vergelijking met voorhanden zijnde referenties, substitutie van tekorten plaatsvinden.

Hoeveel voedingseiwit minimaal per dag noodzakelijk is bij een patiënt met chronische nierinsufficiëntie en een

beduidende proteïnurie, is mij helaas niet bekend. Bij dergelijke patiënten op een eiwitbeperkt dieet is regelmatige controle van bijvoorbeeld lichaamsgewicht, serumalbumineconcentratie en 24-uurs-creatinine-uitscheiding dan ook wenselijk.

LITERATUUR

¹ Cameron JS. Lab Clin Med 1982; 99:755.

² Editorial. Lancet 1982; ii:1314.

³ Maschio G, et al. Kidney Int 1982; 22:371.

⁴ WHO-report. Food Nutr Bull 1979; supplement nr. 1.

Groningen, januari 1983

A.J.M. DONKER

Het falen van MrFit

Professor Meijler heeft naar aanleiding van het eerste MrFit-rapport zijn stokpaardje, de grote onbekende oorzaak van de coronariasclerose, weer eens van stal gehaald.¹ Maar ook als hij ooit gelijk krijgt, zal hij niet kunnen ontkennen dat een aantal factoren, met name roken, hypercholesterolemie en hypertensie, deze grote onbekende een stevig handje helpen en dat bij reductie van deze „risicofactoren” het proces vertraagd wordt en zelfs in regressie kan gaan.

Wat staat er namelijk in het MrFit-rapport? Er werd geen significant verschil in de sterftecijfers vastgesteld tussen de twee groepen, maar het risiconiveau daalde in beide groepen en de sterfte daalde in beide groepen. Men zou daarom alleen mogen concluderen dat de „special intervention” (S.I.), die neerkwam op medicamenteuze beïnvloeding van de verhoogde risicofactoren, géén voordelen biedt boven de „usual care” (U.C.), die hier bestond uit een jaarlijkse meting van de gebruikelijke risico's. Dit bewust maken van een verhoogd risico is blijkbaar al voldoende om het risicoprofiel in gunstige zin te wijzigen.

En misschien is één van de belangrijkste bevindingen van deze studie zelfs wel, dat langdurige behandeling van lichte hypertensie met diuretica toch een ongunstige invloed heeft op het serumcholesterolgehalte (door dehydratie?). Het zijn juist de kleine verhogingen en de combinaties daarvan, die op de lange duur de coronariasclerose versnellen. Dit is ook de reden van het grillige en pluriforme klinische beeld, omdat deze kleine verschillen ook lokaal in het vaatsysteem voorkomen. Een steun voor deze opvatting is te vinden in de zg. Oslostudie van Hjermann.² Daar werd bij normotensieven met een verhoogd risico door hypercholesterolemie en roken wél een significante reductie van de infarct-incidentie gevonden door interventie.

Ik meen dan ook dat het onverantwoord genoemd mag worden, bij de huidige stand van kennis over atherosclerose, negatieve uitspraken te doen over preventie. Om niet te spreken over „falen” bij het trekken van verkeerde conclusies!

LITERATUUR

¹ Meijler FL. Het falen van MrFit. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 2390-1.

² Hjermann I, et al. Lancet 1981; ii: 1303-10.

Tilburg, december 1982

T.L. MELLEMA

In zekere zin ben ik collega Mellema dankbaar dat hij in gespierde taal zijn standpunt weergeeft. Dat ontslaat mij van de verplichting hem in relativerende eufemismen van repliek te dienen. Het kan misschien niet zo veel kwaad, dat er af en toe stokpaardjes worden bereden. Voor sommige mensen immers is de aarde nog steeds plat. In ieder geval

zouden nog steeds zeer veel (althans meer dan nu) gezonde mensen dure dieetmargarines eten in de verwachting dat dat goed is voor hart en bloedvaten. En verder zou het collega Mellema wellicht tot nu toe zijn ontgaan, dat er toch nog een grote onbekende is in de zo simpel lijkende voorstelling die hij over het ontstaan van coronariasclerose uitdraagt. Dus dat is pure winst.

Maar nu het falen van MrFit. Het is maar net wat onder falen wordt verstaan. „The Wall Street Journal” van 6 oktober 1982 schreef „Heart attacks: A test collapses” en voorts: „After two decades of controversy, the cholesterol question remains unsolved. And this may be the biggest failing of a huge heart attack study that came to be known as MrFit”. Gelukkig sta ik dus niet alleen, ook al is „The Wall Street Journal” geen gerenommeerd wetenschappelijk tijdschrift.

Maar ook in een editorial in The Lancet dat welwillend staat tegenover preventie en epidemiologie kan men lezen; „We have learned that it was a mistake to expect even good trials to provide proof. They have added importantly to the evidence, but the doubters can still doubt.”¹ Ik heb van die belangrijk toegenomen „evidence” niet veel gemerkt, maar zeer zeker twijfel ik nog en eerder meer dan minder, na MrFit! Gelukkig dat collega Mellema zijn geloof heeft behouden: „Het zijn juist de kleine verhogingen en de combinaties daarvan, die op de lange duur de coronariasclerose versnellen.” „Kleine verschillen ook lokaal in het vaatsysteem, . . .”, maar door wie en waar waargenomen? Uitspraken zonder inhoud, we weten er niets van.

Ook blijkt de gedachte, dat het gelijktijdig of in samenhang met elkaar voorkomen van verschijnselen een causale relatie betekent, onuitroeibaar. Durrer citeert in zijn diereede een stelling van Wilson die als volgt luidde: „It has been conclusively demonstrated by hundreds of experiments that the beating of tam-tams will restore the sun after an eclipse”.²

Het feit dat in beide groepen van de MrFit-studie de sterfte daalde kan wel, maar hoeft dus geen gevolg te zijn van het dalen van het risiconiveau in beide groepen. Dat hier aan mag of misschien wel moet worden getwijfeld, blijkt uit het feit dat in sommige landen, waar men even „risicobewust” is als in de V.S., de sterfte niet daalde maar steeg, bijv. in Zweden en in Groot Brittannië.³ Een ander fascinerend verschijnsel, evenzeer in tegenspraak met het risicofactorenconcept, is de daling van sterfte bij mannen en de stijging van sterfte bij vrouwen en omgekeerd zoals in Frankrijk en Denemarken.³ De Oslo-studie is niet zonder meer vergelijkbaar met MrFit, omdat het hier om de combinatie van sterfte en het optreden van een hartinfarct gaat.⁴ De MrFit-gegevens van die combinatie worden op een later tijdstip gepubliceerd.

Het manipuleren van zogenaamde risicofactoren is niet hetzelfde als preventie, zelfs als daarna de incidentie van of sterfte door coronaire hartziekten daalt. Toegegeven, sigaretten roken is een slechte gewoonte, het hebben van hypertensie is ongezond en de combinatie hypercholesterolemie en atherosclerose wordt vaak waargenomen, maar deze constatering heeft weinig met preventie te maken. Ik ben niet tegen preventie, integendeel, het zou prachtig zijn als het op voorspelbare wijze zou kunnen; ik heb slechts bezwaar tegen de onkritische bewering dat het opsporen en beïnvloeden van risicofactoren hetzelfde is als de preventie van coronaire hartziekten, daarmee verwachtingen wekkend die niet kunnen worden waargemaakt.

Wat „onverantwoord” genoemd mag worden en welke „conclusies” goed of „verkeerd” zijn, zal de toekomst ons leren.