

van wie meer dan de helft uit vrouwen bestond (142), hadden geen of geringe klachten en waren gemiddeld 44 (10-70) jaar oud. Bijna de helft van alle patiënten had een laat- of holosystolisch geruis, zonder een click; bijna 40% had een geruis met een midsystolische click en bij 15% was alleen een midsystolische click hoorbaar. Bij 8% waren de harttonen zuiver. Zij werden gedurende een periode van gemiddeld 6,2 jaar (langste duur 10,4 jaar) onderzocht. De mitralisklep die normaal tijdens de snelle vulling van de linker kamer hoogstens 3 mm in het atrium mag uitpuilen, boog bij de onderzochten 7 ± 3 mm uit, meestal laat in de systolische fase. Ook mat men de 'dikte' van de echo's als maat voor een te grote oppervlakte van de klep. Deze 'dikte' bedraagt normaal tussen 1 en 4 mm, maar bij 97 patiënten vond men 5 mm of meer.

Het overlijdensrisico van de onderzochten was even groot als dat in een vergelijkbare bevolkingsgroep. Tijdens de observatieperiode overleden 21 patiënten: 11 door een niet-cardiale oorzaak en 4 door een ischemische hartaandoening; 6 stierven opeens. Een mitralisklepperatie was bij 17 van de onderzochten nodig wegens MI met toenemende klachten. Bij de 43 patiënten met een diastolische diameter van de linker kamer groter dan 60 mm moest deze operatie veel vaker worden uitgevoerd dan bij de onderzochten met een kleinere doorsnee. Hartvergroting op de thoraxfoto had in dit opzicht eveneens een voorspellende waarde. De kans op een plotselinge dood, endocarditis of een cerebrale embolie was verhoogd bij hartvergroting, longstuwning en enige bij electrocardiografisch onderzoek gevonden afwijkingen, maar vooral bij een 'te dikke' klep.

Hoewel een MKP in het algemeen de sterftkans niet verhoogt, is de kans op complicaties bij patiënten met hartvergroting dan wel bepaalde bij elektrocardiografisch of echo-cardiografisch onderzoek gevonden afwijkingen toch vergroot.

LITERATUUR

¹ Nishimura RA, Mc Goon MD, Shur C, et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1985; 313: 1305-9.

S. BERREKLOUW

Gastro-enterologie

Is een pancreas divisum werkelijk een belangrijke oorzaak van chronische pancreatitis?

Een pancreas divisum is de meest frequente anatomische variant van het menselijk pancreas. Vindt er normaliter een fusie plaats tussen de dorsale en de ventrale pancreasafvoergangen, bij het pancreas divisum heeft deze versmelting niet plaatsgehad. De afvoer van het grootste dorsale gedeelte van

het pancreas geschiedt dan uitsluitend via de ductus van Santorini en de papilla minor, terwijl het kleinere ventrale deel van het pancreas samen met de ductus choledochus via de papil van Vater op het duodenum draineert. Wij weten thans dat het pancreas divisum bij ongeveer 5% van de mensen die tot nu toe endoscopisch zijn onderzocht, voorkomt. Cotton beschreef in 1980 dat een pancreas divisum opvallend vaak (25,6%) voorkwam bij patiënten met een idiopathische pancreatitis vergeleken met een incidentie van 3,8% in een controlegroep van patiënten die wegens een galwegaandoening een endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP) ondergingen.¹ Velen veronderstelden dat een vernauwing van de papilla minor bij sommige patiënten met een pancreas divisum de oorzaak van een chronische pancreatitis zou zijn. Op grond van deze hypothese heeft men bij patiënten met een pancreas divisum geprobeerd de afvoer vanuit het dorsale pancreas via de papilla minor te verbeteren door of een endoscopische papillotomie van de papilla minor, of het endoscopisch plaatsen van een endoprothese door deze papil, dan wel een chirurgische sfincterplastiek.² De resultaten van deze benaderingen zijn wisselend. De endoscopische technieken hebben bovendien het nadeel dat ze bij de papilla minor moeilijk zijn uit te voeren en nogal wat complicaties kunnen geven.

Onlangs onderzochten Delhaye et al. het verband tussen een pancreas divisum en een ziekte van het pancreas bij 304 patiënten.³ Op grond van endoscopische pancreatografie, waarbij bij 97 van hen ook via de papilla minor de dorsale ductus werd afgebeeld, werd de diagnose pancreas divisum gesteld. Deze anatomische variant werd even vaak gediagnostiseerd bij degenen die wegens een pancreatitis werden onderzocht (6,9%) als bij patiënten die om andere redenen een ERCP ondergingen (5,7%). Er is derhalve bij de meeste patiënten met een pancreas divisum en pancreatitis geen indicatie voor verdere therapie. Zij moeten evenals andere patiënten met een idiopathische pancreatitis conservatief worden behandeld. Een drainageprocedure van de dorsale ductus komt bij patiënten met een pancreas divisum alleen in aanmerking wanneer een obstructie op niveau van de papilla minor werkelijk kan worden aangetoond en de exacerbaties van de pancreatitis vaak optreden en ernstig zijn.

LITERATUUR

¹ Cotton PB. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut* 1980; 21: 105-14.

² Cotton PB. Pancreas divisum: curiosity or culprit (Editorial). *Gastroenterology* 1985; 89: 1431-5.

³ Delhaye M, Engelholm L, Cremer M. Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly, contribution of endoscopic retrograde dorsal pancreatography. *Gastroenterology* 1985; 89: 951-8.

J. F. W. M. BARTELSMAN

Ingezonden

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking)

De ziekte van Hodgkin bij kinderen; behandelingsresultaten met of zonder radiotherapie

Met veel aandacht hebben wij het artikel van Behrendt (1986; 865-8) gelezen. Het is ons in het bijzonder opgevallen dat de problematiek eenzijdig is benaderd vanuit de invalshoek van de chemotherapeut. Het doel van dit onderzoek, zoals uiteengezet in de inleiding, is het afwegen van de morbiditeit door de chemo- en radiotherapie ten opzichte van de genezingskansen van elk

van deze of beide samen. Het is zeer verwonderlijk dat bij de resultaten geen melding wordt gemaakt van de bijwerkingen en dat in de beschouwing de literatuurgegevens over de toxiciteit van de chloormethine (Mitoxine), vincristine (Oncovin), Procarbazine, Prednison (MOPP)-behandeling onvoldoende worden aangehaald.

Als belangrijkste nadeel van radiotherapie bij kinderen wordt de groeiremming genoemd. Die hangt sterk af van de dosis, de grootte van de bestralingsvelden en de leeftijd (nog aanwezige

groeiopotentie) van het kind. Bij de gebruikte 'involved field'-methode is het bestralingsveld beperkt tot de aangetaste klierstations en treedt meestal geen wezenlijke groeiremming op. Hypothyreoïdie kan het gevolg zijn van bestraling van de hals, doch geeft slechts bij 10-20% aanleiding tot klinische symptomen.¹ De belangrijkste late effecten van MOPP-chemotherapie zijn de ontwikkeling van secundaire acute niet-lymfatische leukemie (1-3% na 10 jaar)² en irreversibele infertiliteit bij ca. 90% van alle jongens.

Het is nu bewezen dat het combineren van MOPP-behandeling en radiotherapie bij de ziekte van Hodgkin in stadium I en II het risico op het ontstaan van een secundaire acute leukemie of een non-Hodgkinlymfoom sterk vergroot.³ Gonadale schade door MOPP-behandeling uit zich bij jongens in een kans van meer dan 90% op blijvende steriliteit, terwijl ook bij meisjes blijvende amenorroe kan ontstaan.⁴ In het algemeen kunnen de gonaden bij patiënten met de ziekte van Hodgkin in stadium I en II buiten de bestralingsvelden worden gehouden, zodat geen genetische schade door radiotherapie optreedt. Op het ogenblik zijn geen definitieve conclusies over optimale behandeling bij kinderen mogelijk. Zowel primaire volledige radiotherapie als MOPP-behandeling met 'involved field'-bestraling heeft belangrijke bijwerkingen van verschillende aard. Bij de keuze kunnen o.a. de leeftijd en de lokalisatie van de tumor van belang zijn.

De door Behrendt gemaakte vergelijking tussen MOPP-behandeling en MOPP-behandeling met 'involved field'-bestraling betreft twee prognostisch verschillende groepen en laat dus geen conclusie over de effectiviteit hiervan toe.

LITERATUUR

- 1 Kaplan H. Hodgkin's disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- 2 Kyle A. Second malignancies associated with chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1982; 9: 131-42.
- 3 Amar M. Estimation du risque de second cancer après traitement pour maladie d'Hodgkin. Parijs: Université de Paris-Sud, 1985. Proefschrift.
- 4 Chapman R. Effect of cytostatic therapy on sexuality and gonadal function. *Semin Oncol* 1982; 9: 84-94.

B. N. F. M. VAN BUNNINGEN
L. DEWIT
H. BARTELINK

Amsterdam, mei 1986

De discussie over de nadelen van radiotherapie bij kinderen is niet van recente datum. Bovenstaande reactie geeft een goed voorbeeld van de verwarring die ontstaat wanneer men kinderen beschouwt als kleine volwassenen. De auteurs menen dat de schade door radiotherapie bij kinderen best meevalt en dat de gevaren van chemotherapie veel groter zijn dan werd vermeld.

Het beschreven onderzoek bij kinderen met de ziekte van Hodgkin is begonnen in 1975. In die tijd waren 'extended fields' gebruikelijk in doses van 40 Gy, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Over de hierdoor aangerichte schade bij kinderen moet niet te licht worden gedacht. Het veelvuldig waarnemen van een 'kippenek' bij adolescente jongens, van mammahypoplasie bij de meisjes in de puberteit en van de hypothyreoïdie bij beiden deed ons destijds besluiten een alternatief voor radiotherapie te zoeken. Deze kinderen werden vooral gecontroleerd door de kinderartsen. Het ware te wensen dat ook elders de radiotherapeuten meer betrokken zouden kunnen worden bij de controles van deze kinderen.

De schrijvers stellen dat door mantelveldbestraling hypothyreoïdie in 'slechts 10-20%' van de gevallen optrad. Helaas ligt het werkelijke percentage aanzienlijk hoger. Terwijl bij 10-20% van de kinderen die op de hals bestraald werden (40 Gy)

een hypothyreoïdie manifest werd, kreeg een veel grotere groep een gecompenseerde hypothyreoïdie met normale T₄- en verhoogde TSH-waarden. Ook deze kinderen krijgen substitutie van schildklierhormoon.

De schrijvers menen dat irreversibele infertiliteit optreedt na MOPP-chemotherapie bij ca. 90% van alle jongens. Dit is misschien waar, maar misschien ook niet. Dergelijke cijfers hebben betrekking op volwassen mannen, die inderdaad na MOPP-behandeling een zeer grote kans hebben op infertiliteit.¹ Onzekerheid bestaat over de gevoeligheid voor alkylerende cytostatica van de testis voor de puberteit. Lange tijd werd gedacht dat de onrijpe spermatozoa van jongens voor de puberteit minder gevoelig waren dan de volwassen geslachtscellen. Deze veronderstelling maakte het destijds ook gemakkelijker om de MOPP-combinatie aan jonge kinderen toe te dienen. De laatste tijd zijn echter de resultaten van enkele onderzoeken bekend geworden, waarbij verhoogde spiegels van de gonadotrope hormonen werden gevonden bij jongens in de puberteit die daarvoor de MOPP-combinatie kregen.²⁻⁴ Het zal echter nog geruime tijd duren voordat duidelijk is in welke mate de MOPP-combinatie, toegediend voor het begin van de puberteit, aanleiding geeft tot latere infertiliteit bij de man. Het in dit verband vermelde percentage van ca. 90% is niet van toepassing op de bedoelde situatie. Ten aanzien van de meisjes die voor de menarche met MOPP zijn behandeld, bestaat evenmin duidelijkheid over de latere fertiliteit.²

De kans op secundaire tumoren is groter wanneer radiotherapie wordt toegevoegd aan de MOPP-therapie dan bij MOPP-behandeling alleen of radiotherapie alleen.⁵ Mede om deze reden zouden wij kinderen met de ziekte van Hodgkin dan ook uitsluitend met chemotherapie willen behandelen. De resultaten van ons onderzoek doen in elk geval vermoeden dat de genezingskansen bij kinderen die uitsluitend chemotherapie kregen gelijkwaardig zijn aan de resultaten elders, waarbij uitsluitend radiotherapie werd toegepast.⁶ Voor veel kinderartsen heeft chemotherapie bij deze patiënten de voorkeur boven radiotherapie, waarbij echter, gezien de huidige inzichten, de MOPP-combinatie vervangen moet worden door een gelijkwaardige combinatie van cytostatica welke geen alkylerende middelen dient te bevatten.

LITERATUUR

- 1 Chapman RM. Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. *Semin Oncol* 1982; 9: 84-94.
- 2 Shalet SM. Effects of cancer chemotherapy on gonadal infection of patients. *Cancer Treat Rev* 1980; 7: 141-52.
- 3 Cunha MF da, Meistrich ML, Fuller LM, et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: Limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1984; 2: 571-7.
- 4 Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J* 1985; 291: 1457-60.
- 5 Kyle RA. Second malignancies associated with chemotherapy. *Semin Oncol* 1982; 9: 131-42.
- 6 Behrendt H, Bunningen BNF van. Treatment of childhood stages I and II Hodgkin's disease without radiotherapy. In: *Malignant lymphomas and Hodgkin's disease: experimental and therapeutic advances*. Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishing, 1985: 611-5.

H. BEHRENDT

Amsterdam, mei 1986

Over het moeizame begin van de pokkenpreventie

Misschien wel het belangrijkste van het artikel van Wolff (1986; 599-601) is dat hij de gegevens noemt over de inoculatie van Isabella Agneta Elisabeth van Tuyl van Serooskerken (1740-1805), als schrijfster bekend als Belle van Zuylen, na haar huwelijk Isabella de Charrière. Er zijn echter enkele onjuisthe-