

In afwachting van de definitieve resultaten van deze onderzoeken lijkt het ons daarom beter om slechts op indicatie vitamine K₁ aan pasgeborenen toe te dienen en niet als preventieve maatregel, te meer daar niet zeker is dat de toediening van vitamine K₁ zonder nadelige gevolgen is.² Indien preventie al gewenst is, is een voedingsadvies betreffende vitamine K-rijke voeding aan moeders met borstvoeding een veiliger benadering.

LITERATUUR

- ¹ Haard PMM van, Engel R, Pietersma-de Bruyn ALJM. Quantitation of trans-vitamin K₁ in small serum samples by off-line multidimensional liquid chromatography. Clin Chim Acta 1986; Ter perse.
- ² Israels LG, Ollmann DJ, Israels ED. Vitamin K₁ as a modulator of benzo(a)pyrene metabolism as measured by in vitro metabolite formation and in vivo DNA-adduct formation. Int J Biochem 1985; 17: 1263-6.

A. L. J. M. PIETERSMA-DE BRUYN

Delft, maart 1986

P. M. M. VAN HAARD

J. C. KUIJPERS

De collegae Pietersma-de Bruyn, Kuijpers en Van Haard wijzen op de noodzaak van het meten van vitamine K₁-spiegels voordat tot advies kan worden overgegaan. Naar onze mening zijn gegevens over vitamine K₁-spiegels en PIVKA-metingen complementair. Het is een vereiste om te weten bij welke vitamine K₁-serumspiegel er PIVKA verschijnt. Inmiddels hebben wij de resultaten verkregen van de vitamine K₁-spiegels bepaald met een HPLC-methode met fluorescentiedetectie.¹ In navelstrengbloed kon vitamine K₁ door ons niet worden aangetoond. De metingen in serum verkregen tussen de eerste en vierde dag en na een maand zijn samengevat in de tabel (de vitamine K₁-spiegels zijn uitgedrukt in pg/ml):

voeding	dag	n	gemidd.	mediaan	SD
borstvoeding	1- 4	12	378	237	370*
	29-35	12	707	445	747**
flesvoeding	1- 4	6	1595	1688	1269*
	29-35	6	2890	3119	633**

*Verschil p= 0,07; **verschil p= 0,0017.

Wij vonden bij kinderen gevoed met flesvoeding een snelle stijging van de vitamine K₁-spiegels, van niet aantoonbaar op de eerste dag tot zelfs 3517 pg/ml op de vierde dag. Kinderen gevoed met moedermelk toonden veel lagere waarden; de p-waarde van 0,07 geeft slechts een aanwijzing dat flesvoeding hogere vitamine K₁-spiegels geeft dan borstvoeding in de eerste levensdagen. Na een maand echter bleek het verschil significant te zijn.

Gezien de onmeetbare waarden in navelstrengbloed en de lage spiegels bij borstvoeding in vergelijking met zuigelingen gevoed met flesvoeding, is naar onze mening toediening van extra vitamine K noodzakelijk. Over de vorm waarin dit dient te geschieden is nader onderzoek vereist. Ons standpunt op dit moment wordt verwoord in het gezamenlijke advies met collega De Jonge.

Op grond van alle beschikbare gegevens is het thans zeer aan te bevelen dat ten minste alle pasgeborenen die borstvoeding krijgen van extra vitamine K worden voorzien. Een betrouwbaar voedingsadvies voor vitamine K-rijke voeding voor moeders met borstvoeding is helaas niet beschikbaar. In de praktijk is vooral uit één van de volgende toedieningsvormen een keuze mogelijk:

a. één intra-musculaire injectie van 1 mg vitamine K aan de pasgeborene post partum, waarbij wij (nogmaals) wijzen op het risico van een gevaarlijke vergissing: het verwisselen van vitamine K met ergometrine.

b. orale toediening van vitamine K aan de pasgeborene op de eerste levensdag, het beste als vitamine K₁-druppelvloeistof (20 mg/ml), als eenmalige dosis van 1 à 2 druppels (= 1 à 2 mg vitamine K₁).

c. orale toediening van vitamine K aan de zogende moeder, bijvoorbeeld 10 mg éénmaal per week, gedurende de eerste 6 à 8 weken na de bevalling.

Een nauwkeuriger advies omtrent suppletie van vitamine K zal mogelijk zijn nadat de farmacologische studies naar de resorptie van vitamine K na orale toediening, aan de pasgeborene of aan de moeder, zijn voltooid.

LITERATUUR

- ¹ Lambert WE, Leenheer AP de, Lefevre MF. Determination of vitamin K in serum using HPLC with post-column reaction and fluorescence detection. J Chromatogr Sci 1986; 24: 76-9.

Namens de Werkgroep vitamine K, Nijmegen, april 1986

J. WIDDERSHOVEN

Benigne levertumoren en orale anticonceptiva: diagnostiek en behandeling

In hun artikel 'Benigne levertumoren en orale anticonceptiva' (1986; 685-9) schrijven de collegae Terpstra et al. op bl. 687, tweede kolom aan het eind van de tweede alinea: 'Het is aannemelijk dat de lagere doseringen oestrogenen in de huidige minipil deze effecten in mindere mate zullen hebben'. Zij bedoelen waarschijnlijk sub-50-pil in plaats van minipil. De minipil is een preparaat zonder oestrogeen. De enige minipil in Nederland is Exluton.

J. HULS

Wassenaar, april 1986

Wij zijn collega Huls erkentelijk voor zijn opmerking bij ons artikel. Op grond van de overwegingen zoals vermeld in het artikel geven wij de voorkeur aan een oraal anticonceptivum met lage dosering oestrogenen. Zoals hij terecht opmerkt is de benaming daarvoor sub-50-pil en niet minipil.

O. T. TERPSTRA

Rotterdam, mei 1986

Prognostische factoren bij het schildkliercarcinoom: follow-up-gegevens van 429 patiënten

Het artikel van Romme et al. (1986; 731-6) geeft mij aanleiding tot een aantal opmerkingen. Zoals zo vaak in de oncologie, wordt ook in dit artikel belang gehecht aan de overlevingskansen van een patiënt. Juist bij maligniteiten met een indolent beloop, zoals het gedifferentieerde schildkliercarcinoom, kan dit een vertekend beeld geven. Ook onvolledig of niet-radicaal behandelde patiënten kunnen dan nog wel eens een verrassend lange overlevingsduur tonen. Dat wil niet zeggen dat zij tijdens hun verdere leven gespaard blijven voor recidieven en daaruit voortvloeiende operaties of andere behandelingen. Hoewel ook in dat geval zelfs nog wel curatie bereikt kan worden, blijft een recidief voor elke patiënt toch een belastende en ingrijpende gebeurtenis. Hoewel de auteurs een zeer grote patiëntengroep hebben geanalyseerd, kunnen toch moeilijk conclusies uit hun resultaten worden getrokken, te meer daar zij geen adviezen voor het te volgen beleid geven gekoppeld aan hun prognostische index.

Hoewel de auteurs wijzen op het belang van een zo radicaal mogelijke behandeling van de primaire tumor, valt het te betreuren dat zij geen percentages geven van lokale en (of) regionale recidieven na de primaire therapie. Was deze primaire behandeling voor de gehele patiëntengroep (ook van de van elders verwezen patiënten na eerdere operatie) steeds gelijk? Hoe was in het algemeen het beleid bij bewezen halskliermetastasen? Het ontbreken van deze gegevens beperkt de waarde van deze fraai bewerkte patiëntenserie. Overigens gaven Bacourt et al. een overzicht van verschillende andere onderzoeken die eveneens een multivariant analyse geven van patiënten met een schildklier carcinoom.¹ Hoewel moeilijk te realiseren, lijkt een prospectief opgezet onderzoek, waarbij ook de aard van de chirurgische therapie wordt betrokken, van belang.

LITERATUUR

¹ Bacourt F, Asselain B, Savoie JC, et al. Multifactorial study of prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma and a re-evaluation of the importance of age. Br J Surg 1986; 73: 274-7.

R. P. A. BOOM

Amstelveen, april 1986

Bij de beoordeling van de doelmatigheid van een behandelingswijze wordt in de oncologie gebruik gemaakt van de 'response rate', de duur tot progressie van de tumor, en van de overleving. Sommige collegae hechten voornamelijk waarde aan het effect op de overlevingsduur als de meest objectieve maatstaf. Een toename van het percentage 'responders' betekent niet altijd een duidelijke stijging van de 'overall survival' van een groep patiënten. Wij zijn het echter met collega Boom eens dat een zo groot mogelijke verkleining van de hoeveelheid aanwezige tumor van belang is, omdat dit een verbetering van de kwaliteit van leven kan betekenen. Een residu of een recidief van een tumor kan een patiënt inderdaad veel last veroorzaken. Zo is het verwijderen van aangetaste lymfeklieren niet alleen van belang vanuit het oogpunt van eventuele curatie, maar ook als palliatie. Overigens moet bij keuze van therapie ook de kans op de complicaties in beschouwing worden genomen, omdat ook deze de kwaliteit van leven bepalen.

Wij hebben behandelingsresultaten achterwege gelaten aangezien het artikel anders te omvangrijk zou zijn geworden. Wij hebben ons beperkt tot beschrijving van de prognose van subgroepen van patiënten met schildklier carcinoom en tot evaluatie van prognostische factoren. Dit hebben wij niet alleen gedaan op grond van de overlevingsduur, maar ook aan de hand van lokaal recidief (zie tabel 2). Naast de histologie is het klinisch stadium, opgenomen in onze prognostische score, bij de keuze van therapie van belang, zoals gesteld in het door Boom aangehaalde artikel van Bacourt et al. In tegenstelling tot ons vonden deze auteurs geen verschil in prognose tussen patiënten met papillair en folliculair carcinoom, terwijl het geslacht wel een prognostische waarde bleek te hebben.

Ons onderzoek was er niet in de eerste plaats op gericht om resultaten van behandeling te beoordelen aangezien dit moeilijk is in een retrospectief onderzoek; bovendien zijn de operaties in diverse ziekenhuizen door verschillende chirurgen uitgevoerd. Gedetailleerde behandelingsadviezen kunnen dan ook op grond van ons onderzoek niet gegeven worden – er kunnen slechts algemene conclusies worden getrokken. In zijn algemeenheid zal men bij patiënten met een slechte prognostische score, zoals door ons opgesteld, en bij ingroei van tumorweefsel in de vaten, meer geneigd zijn tot een agressievere aanpak, bijvoorbeeld door combinatie van chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. Het zal duidelijk zijn dat een patiënt met een gemetastaseerd anaplastisch carcinoom of een groot primair infiltrerend folliculair carcinoom een andere therapeutische benadering

behoeft dan een patiënt bij wie door toeval een klein papillair carcinoom van een halve cm is vastgesteld. Gezien de matige doeltreffendheid van radiotherapie en chemotherapie enerzijds en de soms relatief lange overleving anderzijds, blijft de chirurgische behandeling van patiënten met schildklier carcinoom een belangrijke plaats innemen; zelfs bij metastasering, zoals gesteld in ons artikel. Wij zijn het met collega Boom eens dat prospectief gerandomiseerd onderzoek naar de doelmatigheid van diverse vormen van therapie bij verschillende categorieën van patiënten is gewenst. Het is echter ook onze ervaring dat dit moeilijk is te realiseren wegens het relatief zeldzaam voorkomen van schildklier carcinoom, de noodzakelijke langdurige follow-up, en de verschillen in beleid tussen de diverse centra.

A. C. M. ROMME

Rotterdam, mei 1986

W. L. J. VAN PUTTEN

J. ALEXIEVA-FIGUSCH

J. G. M. KLIJN

De extra-intracraniale overlooperoperatie; resultaten van een internationaal gerandomiseerd onderzoek

Het artikel van de collegae J.Th.J. Tans en C.A.F. Tulleken (1986; 670-2) geeft mij aanleiding tot de volgende opmerking. De discrepantie tussen de resultaten van het internationale onderzoek als geheel en die van de Haagse bijdrage hieraan wordt door de auteurs toegeschreven aan het toeval, als gevolg van het kleine aantal patiënten. Deze stelling kan statistisch worden getoetst. Aannemende dat van de Haagse subpopulatie de operatie- en de controlegroep ongeveer even groot zijn geweest, heeft de bevinding dat van de 7 sterfgevallen er 5 in de controlegroep en 2 in de chirurgische groep plaatsvonden een redelijke kans van voorkomen (ca. 25%) indien wordt uitgegaan van gelijke kansen voor beide groepen. Bij dezelfde premies is echter de bevinding dat de 7 herseninfarcten uitsluitend in de controlegroep plaatsvonden onwaarschijnlijk (kans ca. 1%) en de bevinding dat van 139 gevallen van ischemie met voorbijgaande verschijnselen er 137 in de controlegroep plaatsvonden volstrekt onverklaarbaar.

Indien de onderzoeksopzet inderdaad boven alle twijfel verheven is, blijft als enige verklaring voor de bevindingen over, dat de Haagse patiëntenpopulatie anders is samengesteld dan de totale populatie. Dit kan worden verklaard door al dan niet bewuste selectie (bijv. indicatiestelling) of door aan te nemen dat de Haagse (Nederlandse?) kandidaat al bij voorbaat geschikter is voor deze operatie dan de gemiddelde internationale kandidaat.

Het lijkt dus zinvol, ondanks het vernietigende resultaat van het onderzoek als geheel, aanvullend onderzoek te verrichten naar de Haagse subpopulatie teneinde de door de auteurs genoemde 'verborgen' groep met ischemische stoornissen op hemodynamische basis, bij wie de extra-intracraniale overlooperoperatie wél effect heeft gehad, nader te identificeren.

H. G. DE BRUIN

Hoofddorp, april 1986

Het commentaar van collega De Bruin geeft ons aanleiding tot de volgende opmerkingen. Wanneer de klinische en radiologische afwijkingen van de patiënten van het Westeinde Ziekenhuis worden vergeleken met die van de totale populatie blijkt dat beide groepen zich niet van elkaar onderscheiden. Ook geeft het aantal eindpunten bij onze 31 patiënten geen aanleiding om te veronderstellen dat onze subpopulatie verschillen toonde met de totale populatie. Er heeft een strikt randomisatieproces