

zolang niet meer bekend is over de omvang en de aard van de risico's.⁴

LITERATUUR

- ¹ Lind T, Hytten FE. The excretion of glucose during normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 961-5.
- ² Que DG, Landman H, Huisjes HJ, Fidler V. De ontbijttest, een eenvoudige methode ter opsporing van diabetes mellitus bij zwangere. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 412-6.
- ³ Lind T, McDougall AN. Antenatal screening for diabetes mellitus by random blood glucose sampling. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 346-51.
- ⁴ Jarrett RJ. Diabetes mellitus and gestational diabetes. In: Wald NJ, ed. *Antenatal and neonatal screening*. Oxford: Oxford University Press, 1984: 382-95.

H. J. HUISJES

Groningen, mei 1986

In principe zijn collega Huisjes en ik het eens. De verantwoordelijkheid inzake de beslissing dat glucosurie niet op diabetes mellitus berust, ligt echter bij de eerstelijns-geneeskunde. Daar de niere drempel voor glucose mede afhankelijk is van het bestaan van al dan niet gestoorde nierfunctie, moet deze beslissing genomen worden op grond van één of meer bloedsuikerbepalingen. Of volstaan kan worden met één bloedsuikerbepaling, of dat een belastingstest moet worden gedaan, is arbitrair.

H. DOORENBOS

Groningen, juni 1986

Onaangename lichaamsgeuren. I. Hyperhidrosis

De auteurs De Ru en Van Spronsen (1986; 862-4) noemen als therapie bij hyperhidrosis de preparaten antizweetstrooipoeder FNA en antizweetvloeistof FNA. Indien deze onvoldoende baat brengen, zou een oplossing van 20% aluminiumchloridehexahydrate in 99% v/v methylalcohol kunnen worden aangewend. Gaarne een kanttekening hierbij. Er moet worden verondersteld dat de auteurs ethylalcohol 99% v/v bedoelen waar zij methylalcohol 99% v/v schrijven. In het *Formularium der Nederlandse Apothekers* is een dergelijke oplossing opgenomen onder de naam Spiritueuze aluminiumchloride-oplossing 20%. De FNA-oplossing echter is vanuit farmaceutisch oogpunt met het oplosmiddel geketoneerde alcohol 95% v/v bereid. In een onderzoek van Scholes et al. bleek het gebruik van een oplossing in alcohol ketonatus 95% v/v even effectief te zijn als een oplossing in alcohol 99% v/v.¹ Met de drie FNA-preparaten heeft de arts dus de beschikking over een adequaat arsenaal van antitranspiratiemiddelen.

LITERATUUR

- ¹ Scholes KT, Crow KD, Ellis JP, et al. Axillary hyperhidrosis treated with alcoholic solution of aluminium chloride hexhydrate. *Br Med J* 1978; ii: 84-5.

P. H. A. M. KLOEG

's-Gravenhage, mei 1986
Laboratorium der Nederlandse Apothekers

Hartelijk dank voor uw reactie op ons artikel. Het door u aangehaalde artikel van Scholes et al., beschrijft inderdaad dat met het gebruik van alcohol ketonatus 95% v/v in plaats van absolute alcohol als oplosmiddel de preliminaire resultaten hetzelfde lijken. Het kostenbesparend aspect is de reden dat zij tot deze wijziging van de oorspronkelijke methode van Shelley overgingen.¹ Dezelfde kostenbesparing bepleit de door ons aangehaalde Grice,² door methylalcohol 99% als oplosmiddel te

gebruiken, hetgeen volgens deze auteur uitstekende resultaten geeft en in Engeland 35% goedkoper is dan ethylalcohol. De bereidingswijze is identiek aan die genoemd door Scholes et al., alleen wordt het mengsel continu magnetisch gemengd. Commerciële preparaten in Engeland zouden Anhydrol Forte en Drysol zijn. Het spreekt vanzelf dat, als er in Nederland preparaten met dezelfde werking aanwezig zijn zoals de heer Kloeg vermeldt, wij blij zijn met genoemde aanvulling.

LITERATUUR

- ¹ Shelley WB. *Consultations in Dermatology II*. Philadelphia: Saunders, 1974: 259.
- ² Grice K. *Special symposium of dermatological therapy*. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7: 183-8.

V. J. DE RU

R. VAN SPRONSEN

Rijswijk, juni 1986

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

In zijn recente artikel (1986; 865-8) maakt collega Behrendt twee gedachtenfouten, die zijn conclusies over de misbaarheid van bestraling aanvechtbaar maken.

Ten eerste stelt hij op grond van de gelijke recidiefvrije overleving in de groepen chemotherapie alléén (16 kinderen met klein tumorvolume) en chemotherapie met radiotherapie (14 kinderen met groot tumorvolume), dat het onwaarschijnlijk is dat aanvullende bestraling een therapeutische bijdrage heeft geleverd. In dit niet-gerandomiseerde onderzoek is deze conclusie volstrekt ongegrond. Met hetzelfde recht zou kunnen worden gesteld dat dóór de radiotherapie de overleving van de prognostisch slechte groep (met 'tumorbulk') even goed is geworden als die van de prognostisch goede groep. Ook dit is namelijk niet te bewijzen. Slechts grote gerandomiseerde onderzoeken met honderden patiënten, zoals die al 20 jaar in de European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) geschieden, kunnen dit soort vragen beantwoorden.

Ten tweede wordt bestraling bij kinderen in een kwaad daglicht gesteld door bijwerkingen als hypothyreoïdie, onvruchtbaarheid en secundaire tumoren ten tonele te voeren. Bij de hier gebruikte 'involved field'-bestraling zullen de schildklier zelden, de gonaden bij meisjes zelden en de gonaden bij jongens nooit bestraald worden. Een vergelijking met de bijwerkingen van kuren met chloormethine (Mitoxine), vincristine (Oncovin), procarbazine en prednisolon (MOPP), namelijk blijvende onvruchtbaarheid bij jongens en méér kans op secundaire tumoren dan bij bestraling, doet denken aan het spreekwoord van de splinter en de balk.

E. M. NOORDIJK

Leiden, mei 1986

Collega Noordijk heeft gelezen wat niet werd geschreven. Mijn conclusie over de misbaarheid van radiotherapie bij kinderen met de ziekte van Hodgkin is uiteraard aanvechtbaar, maar zeker niet op grond van de veronderstelde gedachtenfouten. De aanvechtbaarheid ontstaat vooral door het geringe aantal patiënten, een 'handicap' waarmee men in de kinderoncologie heeft leren leven. Hiertegenover staat het gemak waarmee men binnen luttele jaren in EORTC-verband de resultaten van honderden volwassen patiënten met de ziekte van Hodgkin kan analyseren.

Wat betreft de eerste tegenwerping: simplificerend bestonden beide therapiegroepen uit kinderen met een klierdiameter

van 3 cm enerzijds en anderzijds een groep kinderen met een klierdiameter van 5 cm. Een dergelijke patiëntenverdeling werd in de literatuur nimmer beschreven en is ook in geen enkel ander behandelingsinstituut toegepast. Daarom kan niet bij voorbaat worden gesteld dat de tweede groep een slechtere prognose heeft dan de eerste. Collega Noordijk doet dit wel en gebruikt daarbij de term 'tumor bulk'. Dit doet denken aan kolossale tumoren, maar wordt in het oncologische jargon vooral gebruikt voor zeer grote mediastinale kliermassa's die een slechte prognose hebben, maar bij kinderen, althans in Nederland, weinig voorkomen. In onze patiëntengroep kwam deze situatie éénmaal voor. Ik acht het onwaarschijnlijk dat de kinderen uit de tweede groep enige baat hebben gehad van de radiotherapie, omdat de kinderen uit de groep met kleine kliertumoren een goede prognose hadden met uitsluitend chemotherapie, terwijl deze groep zoals gezegd niet wezenlijk verschilt van de andere groep. Dit alles overwegende heb ik mij in het artikel dan ook behoedzaam uitgedrukt door te schrijven dat 'het onwaarschijnlijk lijkt dat radiotherapie een therapeutische bijdrage levert. . .?'.¹

Ten aanzien van zijn tweede tegenwerping raakt collega Noordijk het spoor geheel bijster. Ten onrechte bagatelliseert hij de schadelijke effecten van halsbestraling bij kinderen, hoewel hierover een indrukwekkende hoeveelheid literatuur bestaat. Hieronder vermeld ik daarvan enkele ter bestudering.^{1,5} Uit de literatuur zijn mij geen gegevens bekend over curatieve bestraling van kinderhalzen zonder beschadiging van de schildklierfunctie. Over de invloed van MOPP-kuren op de geslachtelijke ontwikkeling verwijs ik naar mijn reactie in de rubriek Ingezonden (1986; 929).

Ik blijf van mening dat kinderen met de ziekte van Hodgkin primair met chemotherapie moeten worden behandeld.

LITERATUUR

- ¹ Fuks Z, Glatstein E, Marsa GW, et al. Long-term effects on external radiation on the pituitary and thyroid glands. *Cancer* 1976; 37: 1152-61.
- ² Shalet SM, Rosenstock JD, Beardwell CG, Pearson D, Jones PH. Thyroid dysfunction following external irradiation to the neck for Hodgkin's disease in childhood. *Clin Radiol* 1977; 28: 511-5.
- ³ Ramsay N, Kim T, Coccia P, et al. Thyroid dysfunction in pediatric patients after mantle field radiation therapy for Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1978; 19: 389.
- ⁴ Schimpff SC, Diggs CH, Wiswell J, Salvatore PC, Wiernik PH. Radiation-related thyroid dysfunction: implications for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1980; 92: 91-8.
- ⁵ Green DM, Brecher ML, Yakar D, et al. Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1980; 8: 127-36.

H. BEHRENDT

Amsterdam, mei 1986

Met veel belangstelling lasen wij het artikel van collega Behrendt (1986; 865-8) en het commentaar hierop van de radiotherapeuten Van Bunningen et al. (1986; 928-9).

Behrendt vraagt zich af of de chemotherapie in de vorm van MOPP-kuren vervangen kan worden door een minder schadelijke vorm van chemotherapie. De radiotherapeuten wijzen op de belangrijke rol van radiotherapie. Bij de ziekte van Hodgkin kampen wij met de problemen veroorzaakt door het succes van behandeling met MOPP resp. radiotherapie en een goede stadiëring (splenectomie). In hoeverre de chemotherapie bij de ziekte van Hodgkin of de ziekte van Hodgkin zelve de oorzaak is van de secundaire tumoren is (nog) niet geheel duidelijk. Men is geneigd om chloormethine (Mustargen) en procarbazine als oncogenen te beschouwen. Patiënten die als kind 2-15 jaar bestraling van de thoraxorganen ondergingen, hebben 8-15 jaar later vaak een indrukwekkende achterstand van de thoraxont-

wikkeling, óók naar onze ervaringen. Zij zijn, gezien de lange follow-up, echter wel genezen. Een groot deel van de kinderen, 80-90%, geneest definitief: we mogen nu dan ook mogelijkheden bedenken om de schade te verminderen én om tot $\leq 100\%$ genezing te komen. Het verbaast ons dat Behrendt in zijn zoeken naar een betere chemotherapie niets gevonden heeft: Breu et al. berichtten reeds in 1982 over gestratificeerde chemotherapie en radiotherapie bij de ziekte van Hodgkin op de kinderleeftijd.¹ Hun vervolgonderzoeken en zeer nauwkeurige beoordeling van de diagnostische bevindingen hebben tot een aanzienlijke verdere reductie van chemotherapie geleid in stadium I-IIIa en tot een verscherping van de indicatiestelling voor de laparotomie en eventueel selectieve splenectomie.² Nog belangrijker is het feit, dat deze Duitse groep, in de loop der jaren de alkylerende cytostatica chloormethine en procarbazine heeft weggelaten. Desondanks is een ziektevrije overleving van meer dan 87% in alle stadia bereikt.

De ziekte van Hodgkin is zeker bij kinderen een zeldzame aandoening. Het is absoluut onmogelijk dat één kinderafdeling in Europa in staat is om statistisch gewichtige waarnemingen te doen. Dit moge o.a. blijken uit het feit dat in de groep patiënten uit Amsterdam geen patiënten met stadium IV voorkamen. Uit de grote Duitse onderzoeken met meer dan 170 patiënten per 3 jaar is de verdeling (in percentages): I en IIa: 43-50%, IIB en IIIa: 26-29% en IIIB en IV: 24-28%, terwijl de percentages in het Amsterdamse onderzoek resp. bedragen 63, 20 en 17. Om die reden hebben we sinds enkele jaren ons patiëntenbestand ingevoerd in de Duitse therapiestudie, o.i. een van de intelligentere kankertherapie-onderzoeken waarbij men stap voor stap tot een zo optimaal mogelijke behandeling en stratificatie komt.

LITERATUUR

- ¹ Breu H, Schellong G, Grosch-Wörner I, et al. Abgestufte Chemotherapie und reduzierte Strahlendosis beim Morbus Hodgkin im Kindesalter - Ein Bericht über 170 Patienten der kooperativen Therapiestudie HD 78. *Klin Padiatr* 1982; 194: 233-41.
- ² Schellong G. Protokoll Kooperative Therapiestudie HD 85 zur Behandlung des Morbus Hodgkin bei Kindern. Hannover: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukemieforschung, 1985.

G. A. M. DE VAAN

J. P. M. BÖKKERINK

R. J. J. LIPPENS

Nijmegen, mei 1986

Hoewel het lijkt alsof de brief van collega De Vaan et al. meer een reactie is op een andere publikatie, niet door mij geschreven, wil ik er toch graag op ingaan omdat hierin een belangrijk feit wordt vermeld, namelijk de goede therapieresultaten van de Schellong-groep bij kinderen met de ziekte van Hodgkin. Aan de Duitse DAL-HB-82-studie namen 53 behandelcentra deel, met 207 kinderen. Het stadiëringprogramma bevatte o.a. laparotomie en splenectomie. Het therapieschema was als volgt: Stadium I en IIa: 2 OPPA-kuren (vincristine, prednison, procarbazine, doxorubicine (Adriamycine)), gevolgd door radiotherapie, 'involved field', 35 Gy. Stadium IIB en IIIa: 2 OPPA-kuren en 2 COPP-kuren (als OPPA met cyclofosfamide i.p.v. doxorubicine), gevolgd door radiotherapie, 'involved field', 30 Gy. Stadium IIIB en IV: 2 OPPA- plus 4 COPP-kuren, gevolgd door radiotherapie, 'involved field', 25 Gy. Therapieresultaten met betrekking tot de ziektevrije overleving: stadium I en IIa: 99%, stadium IIB en IIIa: 96%, stadium IIIB en IV: 87%. De follow-up-periode is relatief kort en bedraagt 11-47 maanden.

Deze Teutoonse benadering bevat nu juist de elementen die wij bij kinderen zo graag geëlimineerd zagen: splenectomie, alkylerende cytostatica (procarbazine, cyclofosfamide) en

radiotherapie. Wij weten inmiddels dat een maximale therapie bij kinderen met de ziekte van Hodgkin een genezingskans van meer dan 90% geeft. Men dient nu te zoeken naar een therapiemodel waarbij dit resultaat wordt bereikt, echter met een minimum aan schade voor de kinderen. Aan de laatste voorwaarde voldoet het Duitse protocol niet. Weliswaar trachten nu stapsgewijs de agressie van de therapie te verminderen, maar de schade die inmiddels bij zeer veel opgroeiende kinderen is aangericht, rechtvaardigt deze benadering niet. Voor de gedachte dat dit conservatieve Duitse onderzoek '... een van de intelligentere kankertherapie-onderzoekingen. . .' zou zijn, mis ik het referentiekader en de argumentatie.

Een attractieve benadering is die waarbij gezocht wordt naar combinatiechemotherapie die als primaire behandeling gegeven kan worden, die geen blijvende schade veroorzaakt en waarbij een ziektevrije overleving wordt bereikt in de orde van 90%. Agressievere behandelwijzen kunnen dan gereserveerd worden voor kinderen met recidief, of onvoldoende reactie op de gegeven therapie.

H. BEHRENDT

Amsterdam, juni 1986

Preoperatieve parenterale voeding bij ondervoeding: nuttig of onnuttig?

Het is moeilijk om een genuanceerd antwoord te geven op de vraag die Sauerwein en Van Gent stelden of preoperatieve parenterale voeding (PPV) nuttig of onnuttig is (1985; 2304-7). Uit het ontbreken van een duidelijk verschil tussen de resultaten van een behandelde groep en een controlegroep mag niet altijd geconcludeerd worden dat er in werkelijkheid géén verschil tussen de twee behandelingen bestaat. In het onderzoek van Tompson et al. bijvoorbeeld is het aantal patiënten per groep te gering – 41 patiënten verdeeld over 3 groepen – om te concluderen dat 'PPV waarschijnlijk niet van invloed is op de morbiditeit en sterfte'. Omdat algemeen wordt aangenomen dat twee of drie dagen PPV te kort is om enig gunstig effect te bereiken, mag bovendien uit de twee onderzoeken van Holter et al. niet geconcludeerd worden dat PPV zinloos is. Ondanks het ontbreken van duidelijke verschillen in deze onderzoeken en in die van Simms et al.¹ en Lim et al.² is er echter wel een tendens in het postoperatieve beloop die wijst op een gunstig effect van PPV.

Ten minste drie prospectief gerandomiseerde onderzoeken – van Heatley et al. en twee van Müller et al. – zijn bekend waarin een duidelijke daling van postoperatieve morbiditeit en (of) sterfte werd bereikt bij patiënten met een tumor in de tractus digestivus door het gedurende 7-10 dagen geven van preoperatieve parenterale voeding.³ Weliswaar kregen ook goed gevoede patiënten PPV, waardoor van overbehandeling sprake kan zijn, maar een feit blijft dat deze grote groep patiënten baat had van PPV.

Omdat patiënten met een proximaal in de tractus digestivus gelegen carcinoom vaker ondervoed zijn en omdat zij meer ernstige (dodelijke) postoperatieve complicaties hebben dan degenen met een colorectale tumor,⁴ lijkt het verstandig patiënten die tot deze risicogroep behoren preoperatief te voeden.

Het is overigens aangetoond dat één à twee weken PPV leidt tot een stijging van de stikstof- en kaliumbalans en dat de totale eiwitmassa van het lichaam bij een groot deel van ondervoede kankerpatiënten duidelijk toeneemt.^{5, 8} Deze verbetering van de voedingstoestand die gepaard gaat met een toename van de cellulaire immuniteit is mede een verklaring voor de gunstige invloed van PPV op het postoperatieve beloop.⁹ Hoewel klinisch nog niet bewezen, tonen dierexperimenten duidelijk aan dat een verbeterde voedingstoestand door PPV de wond- en naadgenezing bevordert.^{4, 10} Dat PPV nuttig kan zijn blijkt uit

de literatuur en onze ervaringen stemmen daarmee overeen. In een prospectief onderzoek zagen wij na de invoering van PPV bij ondervoede patiënten met een proximaal in de tractus digestivus gelegen tumor een daling van het aantal naadlekkages (12% tegen 2,5%) en een lagere sterfte na resectie (20% tegen 5%).⁴ Omdat er sprake is van een historische controlegroep mogen aan deze resultaten géén algemene conclusies worden verbonden, maar zij sterken ons wel in de overtuiging van het nut van PPV bij ondervoede patiënten met een proximaal in de tractus digestivus gelegen tumor.

LITERATUUR

- 1 Simms JM, Oliver E, Smith JAR. A study of total parenteral nutrition (TPN) in major gastric and esophageal resection for neoplasia. *JPN* 1980; 4: 422.
- 2 Lim STK, Choa RG, Lam KH, Wong J, Ong GB. Total parenteral nutrition versus gastrostomy in the preoperative preparation of patients with carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1981; 68: 69.
- 3 Müller JM, Keller HW, Brenner U, Walter M, Holzmüller W. Indications and effects of preoperative parenteral nutrition. *World J Surg* 1986; 10: 53-63.
- 4 Vree R. Preoperatieve parenterale voeding en galdrainage in de oncologische gastrointestinale chirurgie. Leiden, 1985. Proefschrift.
- 5 Burt ME, Stein TP, Schwade JG, Brennan MF. Whole-body protein metabolism in cancer-bearing patients. *Cancer* 1984; 53: 1246.
- 6 Shamberger RC, Brennan MF, Goodgame JT, et al. A prospective randomized study of adjuvant parenteral nutrition in the treatment of sarcomas: Results of metabolic and survival studies. *Surgery* 1984; 96: 1.
- 7 Starker PM, Askanazi J, Lasala PA, Elwyn DH, Gump FE, Kinney JM. The effect of parenteral nutritional repletion on muscle water and electrolytes. *Ann Surg* 1983; 198: 213.
- 8 Shizgal HM. Body composition of patients with malnutrition and cancer. *Cancer* 1985; 55: 250-3.
- 9 Forse RA, Christou N, Meakins JL, MacLean LD, Shizgal HM. Reliability of skin testing as a measure of nutritional state. *Arch Surg* 1981; 116: 1284-8.
- 10 Graaf PW de. The influence of tumorgrowth on wound healing. Leiden, 1981. Proefschrift.

R. VREE

C. J. H. VAN DE VELDE

's-Gravenhage,

Leiden, mei 1986

Het is zo mogelijk nog moeilijker een genuanceerd antwoord te geven op de reactie van collegae Vree en Van de Velde naar aanleiding van ons artikel. Het is duidelijk dat zij de, overigens voor de hand liggende, overtuiging hebben dat preoperatieve parenterale voeding (PPV) van ondervoede patiënten goed moet zijn. Hun volgende stap is echter minder voor de hand liggend. Uitgaande van deze overtuiging trachten zij de schaarse gegevens over dit onderwerp te interpreteren in het licht van deze overtuiging. Het enige goed uitgevoerde onderzoek wordt terzijde geschoven, omdat het een betrekkelijk gering aantal patiënten bevatte.¹ Andere onderzoeken, waarin niet meer dan een tendens tot gunstig effect wordt gezien, worden als belangrijk naar voren geschoven. Het argument dat zij een gunstig effect zagen van PPV in eigen onderzoek mag nauwelijks gemeld worden, aangezien het gebruik van historische controlegroepen één van de klassieke fouten is bij dit soort onderzoek.

Het best wordt dit alles geïllustreerd in het toen nog niet verschenen artikel van Müller et al.² Deze auteurs hebben na publicatie van hun artikel in de *Lancet*³ hun resultaten verder geanalyseerd. Zoals eerder gemeld had de groep met PPV een lagere frequentie van complicaties en een lagere sterfte, maar in tegenstelling tot de verwachting bleken ondervoede patiënten niet meer nut te hebben van PPV dan de niet ondervoede. Bovendien waren er verschillende belangrijke veranderingen in