

#### LITERATUUR

- 1 Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
- 2 Rose P, Bundy B, Watkins E, Thigpen J, Deppe G, Maiman M, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
- 3 Morris M, Eifel P, Lu J, Grigsby P, Levenback C, Stevens R, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43.

A.M.W.BROEKMAN

## Neurologie

### *Effectiviteit en veiligheid van rivastigmine bij patiënten met de ziekte van Alzheimer*

Er is geen causale therapie voor de ziekte van Alzheimer. Op basis van de cholinerge hypothese worden cholinesteraseremmers toegepast om de acetylcholinehoeveelheid in de synapspleet te verhogen en een symptomatisch effect bij deze patiënten te verkrijgen. Rösler et al. trachten na te gaan wat het effect was van de pseudo-irreversibele cholinesteraseremmer rivastigmine op de kernproblemen van patiënten met de ziekte van Alzheimer.<sup>1</sup> Volgens de geldende criteria werden 725 patiënten uit 45 centra in Europa en Noord-Amerika met de diagnose 'ziekte van Alzheimer' geïnccludeerd in een 26 weken durend onderzoek. De gemiddelde 'Mini-mental state examin-

ation'-score was 19,9 (uitersten: 10-29). Randomisatie vond plaats in 3 groepen: placebo, lage dosis (1-4 mg) en hoge dosis rivastigmine (6-12 mg). Als uitkomstmaten werden gebruikt de cognitieve subschaal van de 'Alzheimer's disease assessment scale (ADAS)', alsmede een subjectieve beoordeling van de toestand van de patiënt door een blinde beoordelaar en de uitkomst van de 'Progressive deterioration scale' (PDS), een schaal waarmee algemeen dagelijks leven (ADL)-functioneren gemeten wordt. De uitval in de 3 groepen was 13, 14 en 33% respectievelijk, vooral door dosisafhankelijke gastro-intestinale bijwerkingen. De 'intention-to-treat' (ITT)-analyse toonde een statistisch significante verbetering op de ADAS-score en de subjectieve beoordelingsscore ten opzichte van placebo alleen in de hogedosisgroep. De PDS-score was niet significant verschillend, maar het percentage patiënten dat 10% of meer op deze schaal verbeterde, was wel significant groter in de hogedosisgroep vergeleken met de andere twee groepen. Aan het eind van het onderzoek waren er 57 patiënten in de hogedosisgroep die 4 punten op de ADAS verbeterd waren, tegenover 39 in de placebogroep (verschil 8%).

De conclusie is dat rivastigmine een bescheiden, maar potentieel klinisch belangrijk, dosisafhankelijk effect heeft op de belangrijkste domeinen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

#### LITERATUUR

- 1 Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:633-40.

PH.SCHELTENS

## 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.)

### *Consensus 'Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen'*

Met belangstelling hebben wij kennis genomen van het werk van de consensusgroep 'Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen', zoals dat onlangs is gepubliceerd in onder meer dit tijdschrift (1998;25:19-25). De consensusgroep behandelt een belangrijk probleem, namelijk de vraag wanneer een kind als gevolg van onvoldoende lengtegroei voor nadere diagnostiek naar de eerste en tweede lijn moet worden doorverwezen. Het werk van de consensusgroep kan als een stap voorwaarts beschouwd worden bij het opstellen van beslisregels die aangeven of een kind mogelijk een groeigerelateerde aandoening heeft.

Het begrip 'afbuigende groeicurve' speelt in de consensus een belangrijke rol. Voor de bepaling van een afbuigende groeicurve heeft de consensusgroep 3 criteria opgesteld. Voldoet een kind aan één of meer criteria, dan is verwijzing voor nadere diagnostiek geïndiceerd. Eén van deze criteria stelt dat er sprake is van een afbuigende groeicurve, indien het kind 0,25 SD of meer per jaar verliest. Hierbij zijn minimaal 3 lengtemetingen nodig, met tussenpozen van minimaal 6 maanden.

De consensusgroep geeft niet aan op welke wijze het criterium van 0,25 SD per jaar tot stand is gekomen. Ook gaat zij niet in op de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde van dit criterium ten aanzien van de verschillende diagnostische categorieën die opgespoord dienen te worden. Wij waren geïnteresseerd in het aantal verwijzingen waarmee de jeugdgezondheidszorg te maken zal krijgen bij strikte invoer-

ring van alleen dit criterium. Hierbij hebben wij gebruikgemaakt van longitudinale gegevens, gebaseerd op groeionderzoeken uit Nederland,<sup>1</sup> Groot-Brittannië,<sup>2</sup> Frankrijk,<sup>3</sup> Zweden<sup>4</sup> en Finland.<sup>5</sup> Van deze groeionderzoeken zijn tabellen bekend met de correlatiecoëfficiënten van lengtemetingen op verschillende leeftijden. Aan de hand van deze gegevens is het mogelijk om de omvang van de verwezen groep in deze populaties te schatten.

De methode die wij hierbij hebben gevolgd, kan als volgt worden geïllustreerd: bekend is dat de standaarddeviatie van het verschil tussen twee SD-scores gelijk is aan (2-2r), waarbij r de Pearson-correlatiecoëfficiënt tussen beide meetmomenten is. Ter illustratie, bij een correlatie van 0,95 is de standaarddeviatie van de verschilscore gelijk aan 0,32. Door de afkapwaarde door de berekende standaarddeviatie te delen, kan met behulp van een Z-tabel het percentage met een afname van 0,25 SD of meer worden vastgesteld. In het voorbeeld geldt  $-0,25/0,316 = -0,79$ , hetgeen correspondeert met 21,5% van de populatie. Dus, bij een correlatie van 0,95 heeft 21,5% een afbuigende groeicurve.

Uit onze berekeningen bleek dat rond het 4e levensjaar tussen 16 en 23% van de gezonde populatie verwezen moet worden. Rond het 9e levensjaar varieert dit percentage tussen 3 en 11, terwijl rond het 14e levensjaar 8 tot 19% van de gezonde kinderen een afbuigende groeicurve heeft. Wij refereren aan eerder werk voor meer details.<sup>6</sup> Gezien de lage prevalentie van groeigerelateerde aandoeningen zal het duidelijk zijn dat strikte toepassing van een afkappunt van 0,25 SD per jaar zal leiden

tot een zeer groot aantal onterechte verwijzingen, met name hoge kosten en onnodige onrust bij ouder en kind. Wij concluderen dan ook dat het criterium van 0,25 SD per jaar terughoudend toegepast dient te worden. Nader onderzoek is gewenst om te komen tot beslisseregels met een hoog onderscheidend vermogen.

#### LITERATUUR

- 1 Prah-Andersen B, Kowalski CJ, Heyendaal PHJM, editors. A mixed-longitudinal interdisciplinary study of growth and development. Londen: Academic Press; 1979.
- 2 Cameron N. Conditional standards for growth in height of British children from 5.0 to 15.99 years of age. *Ann Hum Biol* 1980;7:331-7.
- 3 Cole TJ. Growth charts for both cross-sectional and longitudinal data. *Stat Med* 1994;13:2477-92.
- 4 Karlberg J. Modelling of human growth [proefschrift]. Göteborg: Compendietyckeriet-Kallered; 1987.
- 5 Sorva R, Lankinen S, Tolppanen EM, Perheentupa J. Variation of growth in height and weight of children. II. After infancy. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:498-506.
- 6 Buuren S van, Fredriks AM. Methoden voor het objectiveren van groeiafbuiging. In: Wit JM, redacteur. De Vierde landelijke groeistudie 1997. Presentatie nieuwe groeidiagrammen. Bureau Boerhaave Commissie. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden; 1998. p. 91-101.

S.VAN BUUREN

Leiden, mei 1999

A.M.FREDRIKS

P.H.VERKERK,

TNO Preventie en Gezondheid

Wij danken de collegae Van Buuren et al. voor hun reactie en hun waardering voor de consensus 'Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen'. Het begrip 'afbuigende groeicurve' en het criterium hiervoor is inderdaad een klinisch relevant probleem. Binnen de consensusvoorbereiding is voor het eerst een poging gedaan 'de afbuigende groeicurve' te kwantificeren (dit is getalsmatig te onderbouwen). Tot vóór de consensus waren er, ook internationaal, geen formele richtlijnen. Op basis van op dat moment beschikbare gegevens heeft de werkgroep voor een afbuiging van 0,25 SD per jaar gekozen, wetende dat dit voor verschillende leeftijdscohorten een verschillende uit-

werking heeft, doch voor de klinisch meest relevante groep van 4 tot 9 jaar een acceptabel afkappunt geeft. Voor de eerste 3 levensjaren, waarin zogenaamde kanalisatie kan voorkomen en vanaf het 9e jaar, in verband met de puberteit, werd door ons ook al een voorbehoud gemaakt.

Van Buuren et al. geven aan dat de werkelijke afkapgrenzen op verschillende theoretische gronden mogelijk te berekenen zijn. Voor de praktijk betekent dit dat verschillende afkapgrenzen genomen moeten worden, hetgeen klinisch moeilijk uitvoerbaar is. Hoewel tot op heden geen gegevens bekend zijn over sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde van metingen van lengte en gewicht ten opzichte van de diverse diagnostische categorieën,<sup>1</sup> laat een recent onderzoek vanuit de Nederlandse Groeistichting zien, dat afbuiging van 0,75 SD over de periode van 3 jaar een goed diagnostisch criterium is voor een groeistoornis.<sup>2</sup> De lange observatietijd van 3 jaar is echter voor de praktische toepassing niet acceptabel.

Van Buuren et al. spreken van een strikte toepassing van het afkappunt van 0,25 SD per jaar bij de verwijzing van een klein kind. Echter, bij de beoordeling welke patiënt voor verwijzing in aanmerking komt, zal de jeugdgezondheidsarts nooit uitgaan van alléén dit criterium. Wij zijn het dan ook met Van Buuren et al. eens dat het criterium 'afbuigende groeicurve' behoedzaam moet worden gehanteerd, met inachtneming van andere aspecten van groei en rijping van het kind.

Het naderhand uitgevoerde onderzoek van Van Buuren et al. toont aan dat deze consensustekst biometrie binnen de jeugdgezondheidszorg weer teruggeplaatst heeft op de onderzoeksagenda. Met Van Buuren et al. spreken wij de verwachting uit dat nader onderzoek zal leiden tot 'evidence-based' beslisseregels.

#### LITERATUUR

- 1 Hall DMB. Health for all children. Oxford: Oxford University Press; 1996.
- 2 Broeck J van den, Hokken-Koelega A, Wit JM. Validity of height velocity as a diagnostic criterion for idiopathic growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* 1999;51:68-73.

S.M.P.F.DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA

J.A.M.MERKX

B.RIKKEN

Rotterdam, juni 1999

## Mededelingen en bekendmakingen

### Prijsvraag 'Beste dokter van de eeuw'

'De beste dokter van de eeuw' is het thema van de prijsvraag die *Medisch Contact* tezamen met de KNMG-afdeling Nijmegen en omstreken organiseert in het kader van het 150-jarig bestaan van de KNMG.

Geneeskundestudenten, co-assistenten en arts-assistenten worden uitgenodigd hun ideeën op papier te zetten. Medische, psychologische, economische, juridische of ethische facetten van het dokterzijn kunnen hierbij worden betrokken. Een toekomstbeeld, een historisch perspectief, fictie of non-fictie: er zijn geen grenzen. De essays worden beoordeeld door een deskundige jury. De eerste prijs bestaat uit een geldbedrag van f 1.000,-, een tweede van f 500,- en een derde van f 250,-. De teksten van de prijswinnaars worden gepubliceerd in *Medisch Contact*.

Inzendingen mogen niet langer zijn dan 2.000 woorden en moeten vóór 1 september 1999 binnen zijn op de redactie van *Medisch Contact*, Postbus 20052, 3502 LB Utrecht; e-mail redactie@mc.knmg.nl.

### Dr.R.De Beule-prijs voor allergologie en immunologie

De studiegroep van Vlaamse allergologen wil jonge collega's met bijzondere interesse voor de allergologie en klinische immunologie financieel steunen. Om deze reden wordt jaarlijks een prijs toegekend van BEF 50.000,-. Deze dient in principe aangewend te worden voor deelname aan een internationaal congres over allergologie of klinische immunologie. De kandidaten moeten Nederlandstalig zijn en ten hoogste 35 jaar oud op 1 januari van het jaar van de toekenning van de prijs. Zij dienen een opleiding te volgen of beëindigd te hebben in interne geneeskunde, pulmonologie, dermatologie, pediatrie, KNO of allergologie. De kandidaten worden beoordeeld op hun totale bijdrage aan de allergologie of de klinische immunologie gedurende de 2 jaar voorafgaand aan het indienen van hun kandidatuur.

De kandidaturen worden ingewacht op het secretariaat van de studiegroep van Vlaamse Allergologen, Stationsdreef 46, 8800 Roeselare (België), ten laatste op 1 januari van het jaar waarin de prijs wordt toegekend.