

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25222>

Please be advised that this information was generated on 2019-05-22 and may be subject to change.

Vragen rond aanvullende radiotherapie bij patiënten met de ziekte van Hodgkin stadium III of IV, in remissie na chemotherapie

J.M.M. RAEMAEEKERS

De primaire behandeling van patiënten met de ziekte van Hodgkin stadium III of IV (respectievelijk met lokalisaties aan weerszijden van het diafragma en met gedissemineerde ziekte met orgaanaantasting) bestaat uit polychemotherapie. De bekendste chemotherapieschema's zijn die met chloormethine-vincristine-procarbazine-prednison (MOPP), doxorubicine-bleomycine-vinblastine-dacarbazine (ABVD) of een samengesteld MOPP-ABVD-schema, terwijl de laatste jaren meestal het zogenaamde MOPP-ABV-hybrideschema als eerstefasechemotherapie toegepast wordt (tabel).¹ Na afronding van de chemotherapie wordt vaak aanvullend radiotherapie gegeven om de kans op recidief van de ziekte te verkleinen. De noodzaak hiervan staat nog steeds ter discussie. Vooral bij patiënten met een complete remissie na chemotherapie dient men zich af te vragen of de mogelijke winst in genezingspercentages opweegt tegen de korte- en langetermijntoxiciteit van een aanvullende radiotherapeutische behandeling.

AANVULLENDE RADIOTHERAPIE?

Wat is aanvullende radiotherapie? Bij de interpretatie van literatuurgegevens valt de enorme variatie op in de toegepaste radiotherapieschema's die aanvullend worden gebruikt. De bestraling kan plaatsvinden volgens het 'ijsbergprincipe', waarbij alléén initieel omvangrijke tumoren (diameter > 5 cm) of langzaam in regressie gaande tumoren worden bestraald. Men kan ook kiezen voor het bestralen van alle initieel aangetaste tumorlocaties – de zogenaamde 'involved-field'-bestraling. Eventueel kunnen zelfs nog uitgebreidere bestralingsvelden, zoals mantelveld-, omgekeerde-Y- en totale lymfeklierbestraling worden toegepast. Bovendien varieert de gehanteerde dosis radiotherapie van zeer laag (10-15 Gy) tot in opzet curatief (36-40 Gy). Deze spreiding in radiotherapieschema's maakt een eenduidige uitspraak over de waarde van aanvullende radiotherapie vrijwel onmogelijk. Algemeen aanvaard is dat een dosis van 20-25 Gy volstaat om lokale recidieven na chemotherapie te voorkomen.²

Argumenten voor aanvullende radiotherapie. Indien bij een patiënt een recidief ontstaat nadat er met chemotherapie een complete remissie is bereikt, treedt dit recidief in > 90% van de gevallen op plaatsen op die al waren getroffen toen de ziekte begon.³ In > 70% van de gevallen is het recidief zelfs uitsluitend gelokaliseerd in initieel aangetaste lymfeklierstations of organen.³ Deze

Zie ook het artikel op bl. 1281.

SAMENVATTING

- De waarde van radiotherapie bij de behandeling van patiënten met een voortgeschreden stadium van de ziekte van Hodgkin staat nog steeds ter discussie.
- Aanvullende radiotherapie wordt toegepast om eventuele actieve ziekteresten na chemotherapie uit te schakelen en daarmee de recidiefkans te verkleinen en de overlevingsduur te vergroten.
- Aanvullende radiotherapie is gericht op de lymfeklierstations of de organen waar de ziekte zich in eerste instantie voordeed, want vrijwel altijd zijn de recidieven op dezelfde plaatsen gelokaliseerd.
- Er is geen betrouwbaar beeldvormend onderzoek beschikbaar waarmee ondubbelzinnig vastgesteld kan worden of er na chemotherapie complete remissie is: bij de meeste patiënten blijven restafwijkingen zichtbaar, waarvan de betekenis – actieve ziekte of fibrotische resten – onzeker is.
- Inmiddels is duidelijk geworden dat op de lange termijn een gecombineerde chemo- en radiotherapeutische behandeling ernstige schadelijke effecten kan hebben: secundaire tumoren en hart- en longschade.
- In gerandomiseerde onderzoeken is geen eenduidig antwoord te vinden. Met aanvullende radiotherapie op alle initieel aangetaste locaties ('involved-field'-behandeling met lage dosis) lijkt de kans op recidief in bepaalde subgroepen van patiënten te worden verkleind, maar de overlevingsduur wordt niet gunstig beïnvloed.

gegevens zijn weliswaar gebaseerd op situaties na MOPP- of MOPP-achtige chemotherapie, maar ook na modernere chemotherapieschema's wordt een dergelijk recidiefpatroon waargenomen.⁴ Dit wijst erop dat er na chemotherapie vitale tumorcellen kunnen persisteren, die met aanvullende lokale radiotherapie uitgeschakeld hadden kunnen worden.

In de dagelijkse praktijk wordt nog een ander argument gehanteerd voor aanvullende radiotherapie. Kort na chemotherapie zijn bij meer dan de helft van de patiënten restafwijkingen aantoonbaar. Residuale weefselmassa's komen vooral voor bij mediastinale lymfeklier-aantasting.^{5,6} Ongeveer de helft hiervan gaat tijdens de verdere observatieperiode spontaan in regressie.^{5,6} Omdat met de huidige beeldvormende diagnostische technieken geen onderscheid kan worden gemaakt tussen actieve tumorresten en onschuldig littekenweefsel, zijn behandelende artsen geneigd om bij residuale massa's na chemotherapie niet van complete maar van partiële remissie te spreken. De betreffende patiënten komen dan in aanmerking voor aanvullende radiotherapie

Academisch Ziekenhuis, afd. Bloedziekten, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Dr. J.M.M. Raemaekers, internist.

Samenstelling van het MOPP-ABV-chemotherapieschema

<i>middel</i>	<i>dosering</i>	<i>periode</i>
<i>MOPP</i>		
chloormethine	6 mg/m ² i.v.	dag 1
vincristine	1,4 mg/m ² i.v. ²	dag 1
procarbazine	100 mg/m ² /dag p.o.	dag 1-7
prednison	40 mg/m ² /dag p.o.	dag 1-14
<i>ABV</i>		
doxorubicine	35 mg/m ² i.v.	dag 8
bleomycine	10 mg/m ² i.m.	dag 8
vinblastine	6 mg/m ² i.v.	dag 8

²Maximaal 2 mg.

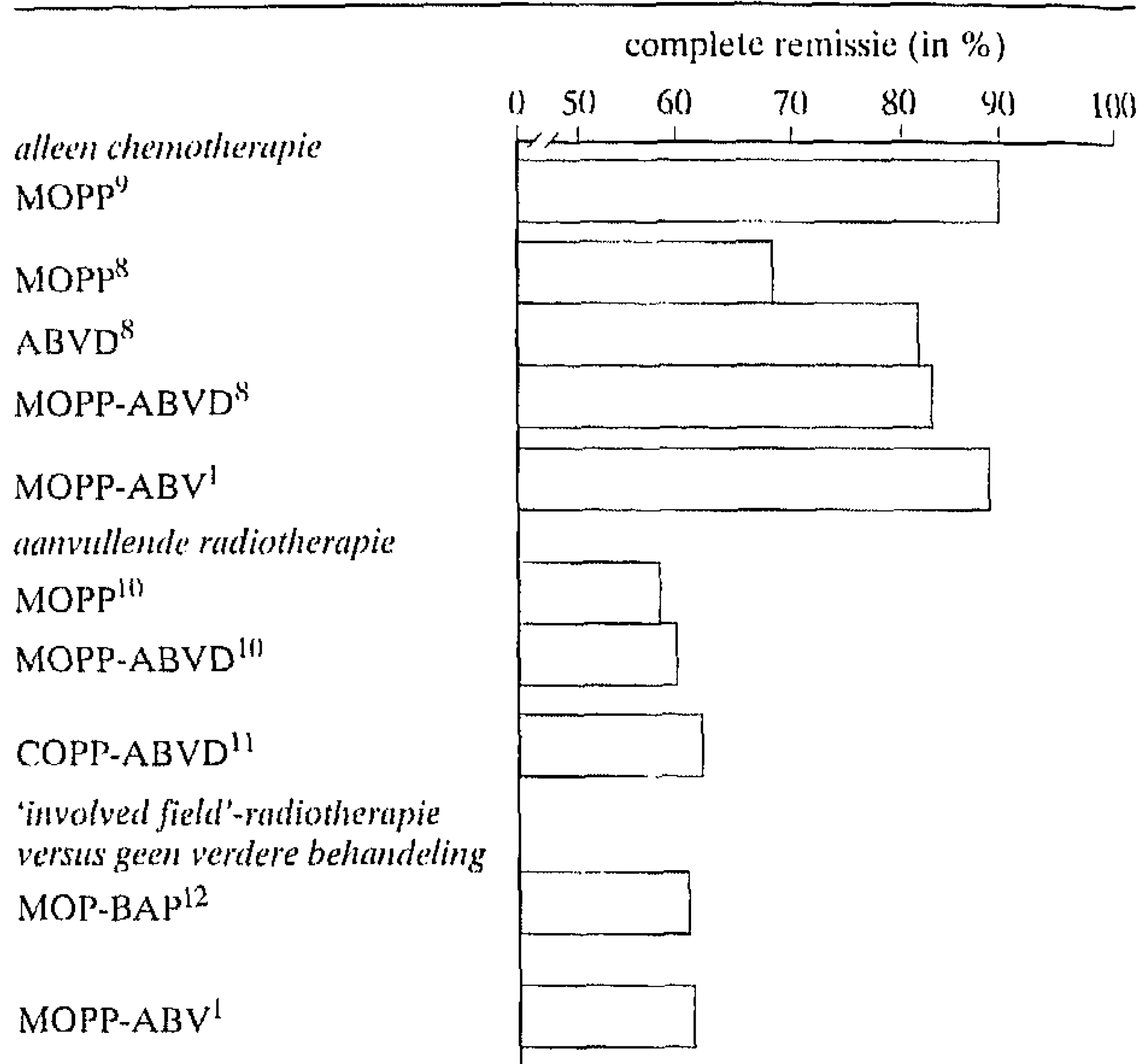
voor de restafwijkingen, maar het blijft uiteraard de vraag of dat in een dergelijke situatie geïndiceerd is. Dit probleem wordt algemeen erkend en dat heeft ertoe geleid dat de definitie van de remissiestatus is uitgebreid met de categorie 'onzekere complete remissie', die een complete remissie met niet nader te definiëren restafwijkingen omvat.⁷ Voor documentatiedoeleinden moge dit een welkome aanvulling zijn, voor de behandeling van de individuele patiënt met onzekere restafwijkingen biedt dit onvoldoende houvast.

WAT BETEKENT EEN COMPLETE REMISSIE NA CHEMOTHERAPIE?

Een groep onderzoekers van de zogenaamde Cancer and Leukemia Group B (CALGB) heeft een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd bij patiënten met stadium III of IV van de ziekte van Hodgkin, waarbij 3 verschillende chemotherapieschema's met elkaar werden vergeleken, namelijk MOPP, ABVD en MOPP-ABVD.⁸ In het behandelingsschema was geen plaats voor radiotherapie. Patiënten met restafwijkingen na chemotherapie bleven in observatie zonder aanvullende behandeling. Er werden percentages complete remissie gerapporteerd van 70-80 met een recidiefvrije overleving na 5 jaar van ongeveer 60%.⁸ Nog hogere percentages complete remissie na chemotherapie alléén werden gemeld na MOPP-chemotherapie in de onderzoeksgroepen van het National Cancer Institute,⁹ en na MOPP-ABV-hybridetherapie van de Vancouvergroep.¹ In de figuur zijn deze resultaten nog eens samengevat.

Ter vergelijking zijn in de figuur de resultaten vermeld van andere onderzoeken waarin aanvullende radiotherapie werd gegeven, na 6-8 cycli chemotherapie, afhankelijk van de remissiestatus. In het onderzoek van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) werd aan patiënten met een complete remissie na chemotherapie aanvullend radiotherapie in een lage dosis gegeven op die tumorplaatsen waar de weefselmassa initieel een diameter had > 5 cm en (of) waar na 4 cycli chemotherapie geen complete remissie bestond.¹⁰ Patiënten met een partiële remissie na 6 cycli kregen uitgebreidere bestraling of gingen over op tweedefasechemotherapie. In dit onderzoek bedroeg het per-

centage complete remissie slechts ongeveer 60, terwijl hetzelfde chemotherapieschema werd toegepast als in het eerdergenoemde CALGB-onderzoek. Ook in het Duitse onderzoek waarin patiënten die na COPP-ABVD-behandeling (de C staat voor 'cyclofosfamide', en met een complete remissie gerandomiseerd werden voor radiotherapie op de initieel aangetaste gebieden er 2 extra cycli COPP-ABVD, was het percentage complete remissie met ruim 60 relatief laag.¹¹ Tenslotte wordt met de laatste 2 staven weergegeven dat het percentage complete remissie eveneens ongeveer 60 bedroeg in 2 onderzoeken waarin patiënten met een complete remissie na 6 cycli chemotherapie gerandomiseerd werden voor radiotherapie op alle initieel aangetaste locaties of geen verdere behandeling. In beide onderzoeken betekende een partiële remissie na 6 cycli automatisch een



Percentages gerapporteerde complete remissies bereikt met chemotherapie bij patiënten met de ziekte van Hodgkin stadium III of IV, afhankelijk van de behandelingsopzet: in de groep onderzoeken met chemotherapie alléén werd geen aanvullende radiotherapie toegepast, onafhankelijk van complete- of partiële-remissiestatus na chemotherapie; in de groep onderzoeken met aanvullende radiotherapie werd deze behandeling gegeven afhankelijk van de bereikte remissiestatus; in de groep onderzoeken met 'involved-field'-radiotherapie versus geen verdere behandeling werden de patiënten alléén gerandomiseerd voor aanvullende radiotherapie en geen verdere behandeling, indien met chemotherapie een complete remissie bereikt werd. Omdat de randomisatie in de beide laatste onderzoeken pas plaatsvond na het bereiken van een complete remissie en in deze figuur alléén de percentages complete remissie na chemotherapie met elkaar worden vergeleken, staan van beide onderzoeken de gegevens over het percentage complete remissie samengevat in één balk per onderzoek (MOPP = chloormethine, vincristine, procarbazine, prednison; ABVD = doxorubicine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine; ABV = doxorubicine, bleomycine, vinblastine; COPP = cyclofosfamide, vincristine, procarbazine, prednison; MOP = chloormethine, vincristine, procarbazine; BAP = bleomycine, doxorubicine, procarbazine).

aanvullende behandeling met radiotherapie voor alle initieel aangetaste locaties.^{12 13}

Deze gegevens tonen aan dat met vergelijkbare chemotherapieschema's opvallende verschillen in percentages complete remissie worden gerapporteerd. Dit lijkt duidelijk samen te hangen met de opzet van het behandelingsprotocol: onzekere restafwijkingen na chemotherapie worden eerder als complete remissie geclassificeerd indien er in het protocol geen plaats is ingeruimd voor aanvullende radiotherapie. Deze afspiegeling van de dagelijkse praktijk heeft uiteraard consequenties voor de beoordeling van de werkelijke noodzaak van aanvullende radiotherapie.

RESULTATEN VAN GERANDOMISEERDE ONDERZOEKEN

In het onderzoek van de Amerikaanse South West Oncology Group werden alle patiënten met stadium III of IV van de ziekte van Hodgkin behandeld met 6 cycli van een variant van het MOPP-ABV-hybridescema, namelijk met het MOP-BAP-schema (respectievelijk chloormethine, vincristine, procarbazine en bleomycine, doxorubicine, prednison).¹² Van de in totaal 530 patiënten werd voor 60% na deze 6 cycli een complete remissie aannemelijk gehouden. Hierna volgde een randomisatie voor geen verdere behandeling dan wel radiotherapie met lage dosis (involved-fieldbehandeling met 20 Gy) voor alle initieel aangetaste locaties. Patiënten met een partiële remissie (32%) kregen allen – dus zonder randomisatie – aanvullende involved-fieldradiotherapie in een hogere dosis (25 Gy). In de gerandomiseerde groep van patiënten werd tussen degenen die geen verdere behandeling kregen en degenen die radiotherapie ontvingen geen statistisch significant verschil gevonden voor de 5-jaars recidiefvrije overleving (respectievelijk 66 en 74%) en evenmin voor de totale 5-jaarsoverleving (79 en 86%). In de subgroep van gerandomiseerde patiënten met een nodulair scleroserende vorm van de ziekte van Hodgkin (141/234 (60%) in dit onderzoek), bleek het 5-jaars recidiefvrije overlevingspercentage significant beter voor de met aanvullende radiotherapie behandelde patiënten dan voor degenen zonder verdere behandeling: respectievelijk 77 en 56%. In de groep patiënten met histologisch aangetoonde nodulair scleroserende afwijkingen en veel tumormassa (diameter > 5 cm) was dit verschil nog duidelijker ten gunste van de radiotherapiegroep.

Hiermee is het nut van aanvullende radiotherapie echter niet definitief aangetoond, omdat dit statistisch significante verschil pas gevonden werd bij een analyse van tevoren niet gedefinieerde subgroepen van patiënten. Bovendien werd de winst in recidiefvrije overleving niet omgezet in verbetering van de totale 5-jaarsoverleving: die bedroeg respectievelijk 86 en 85%. Dit werd veroorzaakt, doordat patiënten met een recidief na chemotherapie met aanvullende radiotherapie een significant kortere overlevingsduur hadden (24% na 5 jaar), gerekend vanaf het moment van recidief, dan degenen met een recidief na chemotherapie alléén (42%). Deels was dit te wijten aan een slechtere reactie op tweedefa-

sebehandeling, deels overleden in de met aanvullende radiotherapie behandelde groep significant meer patiënten aan andere oorzaken dan de ziekte van Hodgkin zelf in vergelijking met de niet met radiotherapie behandelde groep (respectievelijk 10 en 3%).

Meta-analyse. In een recentelijk uitgevoerde meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken naar de waarde van aanvullende radiotherapie werd over een totaal van ruim 1500 patiënten geen statistisch significant verschil gevonden in percentages recidiefvrije of totale overleving tussen groepen patiënten die wel of geen aanvullende radiotherapie kregen.¹⁴ Alleen patiënten met een mediastinale omvangrijke tumormassa (mediastinum-thoraxratio $\geq 0,35$) hadden een langere recidiefvrije periode indien aanvullende radiotherapie werd gegeven, maar ook voor deze groep van patiënten werd geen winst in overlevingsduur behaald. (De mediastinum-thoraxratio wordt vastgesteld op de normale röntgenfoto van de thoraxorganen, waarbij de verhouding bepaald wordt tussen de breedte van het mediastinum en de breedte van de thorax, gemeten op niveau T_v tot T_{vi} in staande positie.)

Toch kan ook deze meta-analyse geen definitief uitsluitel geven over de plaats van aanvullende radiotherapie, omdat in de verschillende geanalyseerde onderzoeken uiteenlopende chemotherapie- en radiotherapieprotocollen werden gehanteerd. Als compromis voor de analyse hebben de auteurs de betreffende onderzoeken opgesplitst in onderzoeken met ≥ 6 cycli chemotherapie en onderzoeken met < 6 cycli. De radiotherapie werd alleen gescoord als wél of géén radiotherapie, waarbij doses en bestralingsvelden volledig buiten beschouwing werden gelaten.

In EORTC-verband wordt al sinds 1989 een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd naar de waarde van lage dosis involved-fieldradiotherapie (24 Gy) versus géén radiotherapie bij patiënten die een complete remissie bereikt hebben met MOPP-ABV-hybridechemotherapie. Voor het onderzoek zijn ruim 300 gerandomiseerde patiënten nodig voor een statistisch verantwoorde uitspraak over de waarde van aanvullende radiotherapie. Het zal nog enkele jaren vergen voordat dit aantal patiënten bereikt is. Er zijn dan ook nog geen uitspraken te doen over het gerandomiseerde deel van het onderzoek. Patiënten met een partiële remissie na 6 cycli MOPP-ABV werden niet gerandomiseerd, maar kregen allen radiotherapie in een dosis van 30 Gy. De eerste interimanalyse werd toegespitst op deze laatste groep patiënten om te beoordelen of het bereiken van partiële in plaats van complete remissie na chemotherapie een nadelig effect zou hebben op de recidiefvrije en totale overleving. Dat zou dan een indicatie kunnen zijn voor de noodzaak te starten met tweedefasechemotherapie gevolgd door therapie met hoge dosis chemotherapie en stamceltransplantatie.¹³ Met de gecombineerde chemo- en radiotherapeutische behandeling werd echter een uitstekende recidiefvrije 5-jaarsoverleving vastgesteld van 75% en een totale overleving van 86%. Deze overlevingscijfers verschilden niet significant van die van de totale groep van patiënten met een complete remissie na che-

motherapie, van wie de helft geen verdere behandeling en de andere helft een lage dosis radiotherapie kreeg.

De gegevens uit gerandomiseerde onderzoeken tonen aan dat aanvullende radiotherapie voor bepaalde subgroepen van patiënten wel enig voordeel biedt voor de recidiefvrije overleving, maar niet voor de totale overleving. Indien men oordeelt dat de ziekte na chemotherapie in partiële remissie is, is dit geen aanleiding om meteen over te gaan op agressieve tweedefasechemotherapie, maar kan met radiotherapie een uitstekende prognose gewaarborgd worden.

TOXICITEIT VAN AANVULLENDE RADIOThERAPIE

Ik ga hier niet uitgebreid in op de korte- en langetermijntoxiciteit van de gecombineerde chemo- en radiotherapeutische behandeling. Bij het op waarde beoordelen van recidiefvrije overlevingscijfers en totale-overlevingscijfers mogen de bijwerkingen op lange termijn uiteraard niet verwaarloosd worden. Vooral de toegenomen incidentie van secundaire solide tumoren,¹⁵⁻¹⁷ en de schade aan hart en longen,¹⁷⁻¹⁹ vormen ernstige complicaties, die bij iedere individuele patiënt opnieuw vragen om een zorgvuldige afweging van voor- en nadelen van de behandeling.

CONCLUSIES

Indien aanvullende radiotherapie wordt gegeven na chemotherapie, neemt bij patiënten met de ziekte van Hodgkin stadium III of IV de kans op recidief af in geselecteerde groepen. Dit vertaalt zich niet in een langere overlevingsduur. Bij patiënten met een ondubbelzinnige complete remissie na chemotherapie (geen restafwijkingen) kan aanvullende radiotherapie waarschijnlijk achterwege worden gelaten. Bij patiënten met omvangrijke mediastinale ziekte en bij degenen met onzekere restafwijkingen na chemotherapie is aanvullende radiotherapie vooralsnog aan te bevelen. Met een dergelijke benadering kan een langdurige overleving (meer dan 10 jaar) worden bereikt bij meer dan 70% van de patiënten.

Zolang betrouwbare diagnostische technieken ontbreken om een onderscheid te maken tussen actieve tumorresten en onschuldig littekenweefsel, zullen vele patiënten aanvullende radiotherapie krijgen op de plaatsen met onzekere restafwijkingen. Daarom zou, mede met het oog op de langetermijneffecten, participatie aan gerandomiseerde onderzoeken – zoals die van de EORTC – bij de behandeling van dit soort patiënten een automatisme moeten zijn om de nog steeds actuele vraag naar de noodzaak van aanvullende radiotherapie definitief te kunnen beantwoorden.

ABSTRACT

Questions concerning supplementary radiotherapy in patients with stage III/IV Hodgkin's disease in remission after chemotherapy

– The role of additional radiotherapy in the treatment of patients with advanced stages of Hodgkin's disease is still controversial.

– Additional radiotherapy is intended to eradicate any persistent disease to reduce recurrence rates and improve survival.

– The radiotherapy is applied to the lymph node stations or the organs affected at first presentation as most relapses after chemotherapy-induced remission occur in previously involved sites of disease.

– Residual abnormalities on radiologic analysis after chemotherapy are present in the vast majority of the patients and reliable method of separating active disease from fibrotic remnants is still lacking.

– Long-term toxicity data of combined chemotherapy and radiotherapy show an increased incidence of secondary malignancies and cardiac and pulmonary disease.

– Randomised studies are not conclusive as yet. Although, at least in subgroups of patients, the recurrence rates appear to decrease after additional low-dose involved-field radiotherapy improvement of overall survival has not been demonstrated.

LITERATUUR

- 1 Klimo P, Connors JM. MOPP/ABV hybrid program: combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985;3:1174-82.
- 2 Kaplan HS. Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966;26:1221-4.
- 3 Young RC, Canellos GP, Chabner BA, Hubbard SM, DeVita jr VT. Patterns of relapse in advanced Hodgkin's disease treated with combination chemotherapy. *Cancer* 1978;42:1001-7.
- 4 Yahalom J, Ryu J, Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, Caravelli J, et al. Impact of adjuvant radiation on the patterns and rate of relapse in advanced-stage Hodgkin's disease treated with alternating chemotherapy combinations. *J Clin Oncol* 1991;9:2193-201.
- 5 Radford JA, Cowan RA, Flanagan M, Dunn G, Crowther D, Johnson RJ, et al. The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1988;6:940-6.
- 6 Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol* 1988;6:931-3.
- 7 Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
- 8 Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478-84.
- 9 Longo DL, Duffey PL, DeVita jr VT, Wiernik PH, Hubbard SM, Phares JC, et al. Treatment of advanced-stage Hodgkin's disease: alternating noncrossresistant MOPP/CABS is not superior to MOPP. *J Clin Oncol* 1991;9:1409-20.
- 10 Somers R, Carde P, Henry-Amar M, Tarayre M, Thomas J, Hagenbeek A, et al. A randomized study in stage IIIB and IV Hodgkin's disease comparing eight courses of MOPP versus an alternation of MOPP with ABVD: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1994;12:279-87.
- 11 Loeffler M, Pfreundschuh M, Hasenclever D, Hiller E, Gerhartz H, Wilmanns W, et al. Prognostic risk factors in advanced Hodgkin's lymphoma. Report of the German Hodgkin Study Group. *Blut* 1988;56:273-81.
- 12 Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, Jones SE, Miller TP, Slyck E van, et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med* 1994;120:903-12.
- 13 Raemaekers J, Burgers M, Henry-Amar M, Pinna A, Mandard A, Monfardini S, et al. Patients with stage III/IV Hodgkin's disease in partial remission after MOPP/ABV chemotherapy have excellent prognosis after additional involved field radiotherapy: interim results from the ongoing EORTC/LCG and GPMC phase-III trial. *Ann Oncol* 1997; 8 Suppl 1:S111-S4.
- 14 Brosteanu O, Loeffler M, Hasenclever D, Sextro M, Cosset J, Dahlberg S, et al. Randomised trials comparing combined modality treatment and chemotherapy alone in Hodgkin's disease: a meta-analysis [abstract]. *Ann Hematol* 1996;Suppl II:73.

- ¹⁵ Somers R, Leeuwen FE van, Taal BG, Heerde P van, Coster B, Hart AAM. Tweede tumoren na behandeling van de ziekte van Hodgkin. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132:1358-62.
- ¹⁶ Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334:745-51.
- ¹⁷ Henry-Amar M, Somers R. Survival outcome after Hodgkin's disease: a report from the international data base on Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990;17:758-68.

- ¹⁸ Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993;11:1208-15.
- ¹⁹ Boersma LJ, Damen EMF, Boer RW de, Muller SH, Valdes Olmos RA, Zandwijk N van, et al. Recovery of overall and local lung function loss 18 months after irradiation for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:1431-41.

Aanvaard op 9 april 1997

Oorspronkelijke stukken

Sekseverschillen bij angina pectoris; een literatuuronderzoek

A.L.M.LAGRO-JANSSEN EN J.A.A.MEULENBROEK

Gemiddeld sterven in Nederland elk jaar 26.725 vrouwen en 25.478 mannen aan de gevolgen van hart- en vaatziekten.¹ Daarmee zijn hart- en vaatziekten doodsoorzaak nummer één in Nederland.

Opmerkelijk bij deze cijfers is de overeenkomst tussen mannen en vrouwen, terwijl hart- en vaatziekten meestal worden beschouwd als 'mannenziekten'. Wetenschappelijk onderzoek vindt echter op tal van terreinen alleen bij mannen plaats omdat men aanneemt dat de gevonden waarden zonder meer te extrapoleren zijn naar vrouwen.^{2,3} Dat dit laatste niet altijd geldt, blijkt uit de aangetoonde verschillen tussen mannen en vrouwen bij de diagnostiek en behandeling van het myocardinfarct.⁴⁻⁷ Ook het risicoprofiel met betrekking tot hart- en vaatziekten blijkt voor beide geslachten verschillend.⁸⁻¹⁰

Bij angina pectoris ligt het voor de hand te veronderstellen dat ook hierbij de sekse een rol speelt. Een belangrijk probleem voor de huisarts is de vraag in hoeverre de sekse het stellen van de diagnose beïnvloedt en welke gevolgen dit heeft voor de prognose.

De voorspellende waarde van een klacht (pijn op de borst) met betrekking tot een aandoening (coronair-aandoening) hangt samen met het voorkomen van de betreffende aandoening in een populatie.¹¹

Wij verrichtten daarom een literatuuronderzoek, waarbij onze eerste vraag gericht was op de incidentie en de prevalentie van angina pectoris in de huisartspopulatie.

Voorts verwijst de diagnose 'angina pectoris' naar bestaande classificatiesystemen, die zich baseren op omschreven criteria van klinische symptomen en pathofysiologische verschijnselen. Bij de sekseverschillen in diagnostiek bij het myocardinfarct is naar voren ge-

SAMENVATTING

Doel. Inzicht verwerven in sekseverschillen in frequentie, manifestatie en beloop van angina pectoris.

Opzet. Literatuuronderzoek.

Plaats. Katholieke Universiteit Nijmegen, vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale Geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde.

Methoden. Selectie van artikelen via geautomatiseerde zoeksystemen (*Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *Huisarts en Wetenschap*, *Medline*, *FAMLI*) aan de hand van zoektermen, waarna de artikelen op relevantie werden beoordeeld op basis van de titel en het abstract. Tevens werd gebruik gemaakt van publicaties over 4 grote Nederlandse registratiesystemen van huisartspraktijken.

Resultaten. In de 4 artikelen over de incidentie en de prevalentie bleek angina pectoris bij mannen en vrouwen even vaak voor te komen. Bij het optreden van de aandoening waren vrouwen gemiddeld 10 jaar ouder. Angina pectoris was bij vrouwen vaker de eerste manifestatie van hart- en vaatziekten, bij mannen was dit vaker een myocardinfarct. Artikelen over onderzoek naar de sekseverschillen in presentatie van angina pectoris werden niet gevonden. Het beloop van angina pectoris (5 artikelen) was bij vrouwen gunstiger: zij kregen minder vaak een myocardinfarct en de sterfte na 5 en na 9 jaar was lager.

Conclusie. In de frequentie van angina pectoris waren er geen sekseverschillen. Bij vrouwen is de prognose gunstiger.

bracht dat vrouwen mogelijk vaker atypische klachten melden.^{2,12} Vrouwen zouden in dat geval vaker niet voldoen aan de klassieke criteria, hetgeen voor de diagnostiek van groot belang is. Als tweede vraag stelden wij daarom de kwestie van de verschillen in de presentatie aan de orde.

De impact van een adequate diagnostiek bij angina pectoris wordt in hoge mate bepaald door de gevolgen hiervan voor de prognose. Een slechte prognose bij vrouwen met angina pectoris bijvoorbeeld verhoogt de noodzaak tot verscherpte aandacht voor de verschillen tussen de geslachten. De laatste vraag betrof dan ook het beloop van het ziektebeeld voor mannen en vrouwen na het stellen van de diagnose.

Katholieke Universiteit, vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale Geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Mw.prof.dr.A.L.M.Lagro-Janssen, huisarts; mw.J.A.A.Meulenbroek, assistent-geneeskundige.

Correspondentieadres: mw.prof.dr.A.L.M.Lagro-Janssen.