

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

Internationale prijsvraag op verkeers-medisch gebied

De Nederlandsche Vereeniging van Artsen-Automobilisten (V.V.A.A.) herdenkt op 1 juni 1974 haar 50-jarig bestaan. Bij die gelegenheid looft zij een drietal prijzen uit met een totaal bedrag van f 35.000,— voor de beste publikaties op verkeers-medisch gebied. Deze publikaties dienen een minimum-omvang te hebben van 10.000 woorden en in het Nederlands, Engels, Frans of Duits te zijn gesteld.

Deelnemersformulieren kunnen worden aangevraagd bij de V.V.A.A., Burgemeester Reigerstraat 89, Utrecht, waarheen zij vóór 1 februari 1973 ingevuld dienen te worden geretourneerd.

Utrecht, oktober 1972

Subsidie voor onderzoek in een Westeuropees marien biologisch station

In het jaar 1973 zal voor oudere studenten in de biologie gelegenheid bestaan tot het doen van een onderzoek van

zes weken of langer aan het Station Biologique de Roscoff (Bretagne) of aan een ander Westeuropees marien biologisch instituut buiten Texel.

Aan de uitzending is een vergoeding van regeringswege verbonden. Deze vergoeding bedraagt f 24,— per dag en f 200,— voor reiskosten.

Zij, die voor deze vergoeding in aanmerking wensen te komen, dienen zich vóór 1 december 1972 aan te melden, met omschrijving van het onderwerp dat zij zouden willen bestuderen en vermelding van het laboratorium waaraan en de periode waarin zij het onderzoek zouden willen doen.

Amsterdam, oktober 1972

Namens de Roscoff-commissie:

Prof. Dr. CHR. P. RAVEN, *voorzitter*,
Utrecht

Dr. D. H. SPAARGAREN, *secretaris*, Nederlands Instituut voor het Onderzoek der Zee, 't Horntje, Postbus 59, Texel

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

Kunnen cytostatica kanker verwekken?

In hun klinische les stellen SCHABERG en GORSIRA (1972) een probleem aan de orde dat de aandacht ten volle verdient. Het heeft ons verheugd dat de auteurs dit thema hebben aangeroerd omdat de alkylerende cytostatica en meer algemeen alle alkylerende chemicaliën een reële bedreiging voor de volksgezondheid kunnen gaan vormen. In het onderstaande willen wij hierop nader ingaan.

Een historisch overzicht leert dat de stikstofmosterd-verbindingen reeds in de jaren dertig van chemische en biologische zijde systematisch zijn onderzocht; hierbij kwam steeds als hoofdwerking het cytostatisch effect op weefsels met delende cellen naar voren. Sinds 1942 wordt stikstofmosterd als (polyvalent alkylarend) cytostaticum bij de mens toegepast. In 1956 begint de geschiedenis van de (monovalent) alkylerende carcinogenen, toen MAGEE en BARNES naar aanleiding van ernstige leverafwijkingen bij arbeiders in de chemische industrie ontdekten, dat dimethylnitrosamine voor deze afwijkingen verantwoordelijk is. Zij vermeldden, bij ratten met deze stof hepatotoxische en ook hepatocarcinogene veranderingen te kunnen opwekken. Voortgezet onderzoek van MAGEE en medewerkers leerde dat na toediening van deze stof alkylering van cellulaire macromoleculen plaatsvindt. Aangezien dimethylnitrosamine behoort tot de groep van de N-nitroso-verbindingen is deze groep verder onderwerp van studie geweest. Door DRUCKREY en medewerkers in Duitsland zijn vele van deze verbindingen onderzocht; zij bleken alle over sterk carcinogene eigenschappen te beschikken. In de jaren zestig kwam onomstotelijk vast te staan dat alkylering van macromoleculen bij deze stoffen een noodzakelijke (maar niet voldoende) voorwaarde is voor het optreden van maligne tumoren (MAGEE en BARNES 1967). Toen ook nog bleek (KLEIHUES 1969), dat de nitroso-ureum-verbindingen (de krachtigste carcinogenen onder de alkylerende chemicaliën) in het

2060

„acute” experiment een sterke cytostatische werking bezitten, lag het voor de hand, alle alkylerende stoffen die cytostatisch werken, te gaan onderzoeken op een mogelijke carcinogene „Spätwirkung”. Hiervoor kwamen in de eerste plaats de therapeutisch reeds toegepaste alkylerende cytostatica in aanmerking.

SCHMÄHL en OSSWALD (1970), uit de school van DRUCKREY, behoren tot de eerste onderzoekers die deze mogelijkheid systematisch experimenteel hebben onderzocht. In hun studie hebben zij de polyvalent alkylerende cytostatica (zoals stikstofmosterd, busulfan en cyclofosfamide) naast antimetaboliëten (zoals 6-mercaptapurine, 5-fluoro-uracil en methotrexaat) op een mogelijke carcinogene werking getest. Hun belangrijkste conclusie — zoals ook vermeld door SCHABERG en GORSIRA (1972) — is, dat juist de genoemde alkylerende cytostatica bij de rat een duidelijke carcinogene werking blijken te bezitten en zulks reeds na doseringen, die in de regel (omgerekend op basis van hoeveelheid per kg lichaamsgewicht) bij de mens worden gegeven. De onderzochte antimetaboliëten daarentegen bleken deze werking niet te hebben. In een aansluitend onderzoek toonden SCHERF e.a. (1970) aan dat de immunosuppressieve werking van deze cytostatica niet duidelijk samenhangt met de carcinogene. De lezer, die geïnteresseerd is in de gang van zaken bij het op de markt brengen van dergelijke stoffen, willen wij verwijzen naar de heftige discussie die op deze publikatie is gevolgd (BROCK en SCHNEIDER 1971; SCHMÄHL e.a. 1971). BROCK en SCHNEIDER bestrijden de conclusie van SCHMÄHL en OSSWALD, dat (ook) cyclofosfamide bij ratten een duidelijke carcinogene werking heeft; hun tegenwerpingen overtuigen evenwel niet. Deze kritiek komt van het farmaceutische thuisfront: de farmacologische afdeling van de Asta-Werke A.G. Uit het gedegen antwoord van SCHMÄHL e.a. (1971) blijkt onder meer dat van de zijde van de fabrikant geen dier-experimentele onderzoeken waren verricht die gericht waren op de mogelijke carcinogene „Spätwirkung”!

Voorzichtig geformuleerd kan nu worden gesteld dat bij alkylerende stoffen steeds rekening moet worden gehouden met zowel cytostatische als ook carcinogene effecten. Hoewel polyvalente alkylerende stoffen meestal meer uitgesproken cytostatisch werken en monovalente alkylerende stoffen (en dan wel vooral die stoffen, die spontaan uiteenvallen tot vrije alkyl-kationen) overwegend carcinogeen, dient onzes inziens steeds bij gebruik van deze stoffen voor ogen te staan dat het hier het hoofdeffect betreft en dat de andere werking als neveneffect hier dichtbij kan liggen (BOSCH e.a. 1972).

In dit opzicht lijken de antimetabolieten minder gevaarlijk te zijn. Wellicht zou men, wanneer niet op andere gronden een bepaalde voorkeur bestaat, in geval van keuze tussen wel en niet alkylerende cytostatica, voorshands aan de niet-alkylerende de voorkeur moeten geven. Dit geldt speciaal voor de cytostatische behandeling van jonge mensen aangezien de gevaren van de alkylerende stoffen voor hen het grootst zijn!

Literatuur: BOSCH, D. A., P. O. GERRITS en E. J. EBELS (1972) The cytotoxic effect of ethylnitrosourea and methylnitrosourea on the nervouw system of the rat at different stages of development. *Z. Krebsforsch.* 77, 308. — BROCK, N. en B. SCHNEIDER (1971) Zur Frage der carcinogenen Wirkung von Krebs-Chemotherapeutica und chemischen Immunsuppressiva. *Arzneimittel-Forsch.* 21, 435. — KLEIHUES, P. (1969) Blockierung der DNS-Synthese durch N-methyl-N-nitrosoharnstoff in vivo. *Arzneimittel-Forsch.* 19, 1041. — MAGEE, P. N. en J. M. BARNES (1956) The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine. *Brit. J. Cancer* 10, 114; (1967) Carcinogenic nitroso compounds. *Advanc. Cancer Res.* 10, 163. — SCHABERG, A. en M. C. B. GORSIRA (1972) Kunnen cytostatica kanker verwekken? *Ned. T. Geneesk.* 116, 1433. — SCHERF, H. R., C. KRÜGER en C. KARSTEN (1970) Untersuchungen an Ratten über immunosuppressive Eigenschaften von Cytostatica unter besonderer Berücksichtigung der carcinogenen Wirkung. *Arzneimittel-Forsch.* 20, 1467. — SCHMÄHL, D. en H. OSSWALD (1970) Experimentelle Untersuchungen über carcinogene Wirkungen von Krebs-Chemotherapeutica und Immunsuppressiva. *Arzneimittel-Forsch.* 20, 1461. — SCHMÄHL, D., H. OSSWALD en H. IMMICH (1971) Zur Frage der carcinogenen Wirkung von Krebs-Chemotherapeutica und Immunsuppressiva. *Arzneimittel-Forsch.* 21, 1406.

Groningen, 25 september 1972

D. A. BOSCH
E. J. EBELS

Medische informatiebanken en medisch beroepsgeheim

Bijna gelijktijdig verschenen respectievelijk in *Medisch Contact* en in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* artikelen die de vertrouwelijkheid van medische gegevens, die in medische informatiebanken zijn opgeslagen, behandelen (HERBSCHLEB 1972; KORTBEEK 1972). Dit wijst er wel op hoezeer dit probleem de aandacht heeft. De schrijver van het eerste artikel geeft een weldoordachte oplossing van het probleem, gezien als computerprobleem, de schrijver van het tweede artikel ziet het meer als een juridisch vraagstuk. De laatste geeft aan, welke aspecten van dit vraagstuk naar zijn mening in een wet zouden moeten worden vastgelegd. Hij gaat echter geheel voorbij aan de moeilijkheid, dat de controle op de naleving van deze wet staat en valt met de deskundigheid van de controlerende instantie op het gebied van constructie van computers, kennis van hun „operating

system”¹ en van de toegepaste programma's. Schrijver bespreekt niet de problemen ten aanzien van geheimhouding die kunnen ontstaan door het gebruik van terminals of eindstations; dit zijn apparaten, die door middel van een telefoonlijn met de centrale informatiebank verbonden zijn en die het mogelijk maken gegevens aan de bank toe te voegen of uit de informatiebank op te vragen. Pas door een systeem van terminals krijgt een centrale informatiebank haar waarde: een archief dat men geregeld moet raadplegen, maar dat niet in de onmiddellijke nabijheid is gelegen, is waardeloos.

Gezien de nog verder te verwachten ontwikkeling van computersystemen lijkt het niet wenselijk in een wet nu al alles te willen regelen, waar nog bij komt, zoals reeds vermeld, dat de controle op de naleving van de wet moeilijk en kostbaar zal zijn. Kostbaar, want de controle staat en valt met de kennis en beoordeling van de gebruikte programma's. Het vervaardigen van dergelijke programma's kost vele manjaren, de controle op hun deugdelijkheid vooral wat betreft de beveiliging van de geheimhouding zal zeker vrijwel even zoveel tijd van een hoog gekwalificeerde kracht kosten.

Een beter systeem lijkt daarom een wet die voorschrijft dat voor een informatiebank, die persoonlijke medische gegevens bevat, een vergunning nodig is. Een voorwaarde voor de vergunning zal dan zijn, dat de aanvrager een volledige omschrijving geeft van het computersysteem, met eventuele speciaal aangebrachte wijzigingen ten opzichte van de standaarduitvoering, benevens een volledige beschrijving met toelichting van de programma's die hij gebruikt. Daarbij zal moeten aangegeven worden, wie toegang heeft tot gegevens, opgeslagen in de informatiebank en tot welke gegevens; voorts hoe voorkómen wordt dat iemand zich toegang verschafft tot voor hem niet bestemde gegevens. Deze beschrijving (specificatie van het computersysteem en beschrijving met toelichting van de programma's) zal op een voorgeschreven plaats — bijvoorbeeld bij een orgaan van het Staatstoezicht op de Volksgezondheid — moeten worden gedeponeerd en voor iedereen toegankelijk moeten zijn. Elke wijziging van het computersysteem en elke wijziging van de programma's zullen reeds voordat ze worden ingevoerd terzelfder plaatse moeten worden gedeponeerd.

Het lijkt zinvol, dat de vergunning afgegeven wordt door de Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Het lijkt redelijk om voor te schrijven dat toestemming steeds wordt verleend tenzij de bescherming van de geheimhouding der medische gegevens kennelijk onvoldoende is. Intrekking van de vergunning zal moeten plaatsvinden als blijkt dat: (1) de opgave onjuist was; (2) er niet opgegeven veranderingen in apparatuur of programmatuur zijn aangebracht; (3) de beheerders onvoldoende toezicht houden en schending van de geheimhouding door het personeel heeft plaatsgevonden.

Tegen het niet verlenen of intrekken van de vergunning moet op de normale wijze beroep aange tekend kunnen worden.

Het komt mij voor dat het niet nodig is, dat voor informatiebanken speciale regels ten aanzien van de geheimhouding nodig zijn. Het lijkt voldoende als er in de wet op gewezen wordt dat allen die belast zijn met beheer, programmeren en doen werken van informatiebanken ten aanzien van punten die voor geheimhouding in aanmerking komen,

¹Operating system is het door de leverancier van de computer medegeleverde programma dat absoluut noodzakelijk is om de computer efficiënt te kunnen laten werken.