

schap ons artikel van enkele kanttekeningen heeft willen voorzien waarin hij interessante aanvullende informatie geeft. In ons artikel hebben wij ons bewust beperkingen opgelegd, onder meer door als startpunt de geneeskundige wetten van Thorbecke te nemen zoals die in 1865 in het Staatsblad zijn verschenen, hoe interessant de voorgeschiedenis en in het bijzonder de parlementaire voorgeschiedenis dan ook is. Wel moeten wij erop wijzen dat ons artikel niet zozeer de geschiedenis van de Wet Uitoefening Geneeskunst van 1 juni 1865 Stbl. 60 betreft, als wel een van de andere geneeskundige wetten van Thorbecke van 1865, nl. de wet van 1 juni 1865 Stbl. 59, regelende de voorwaarden ter verkrijging van de bevoegdheid van geneeskundige en annex daarmee de Hoger-Onderwijswet.

Wat het civiel effect van het artsdiploma betreft heeft SCHUURMANS STEKHOVEN formeel gelijk indien men effectus civilis zijn oorspronkelijke betekenis geeft, nl. die van wettelijke bevoegdheden tot het bekleden van functies welke aan universitaire diploma's zijn verbonden. Terloops zij hierbij opgemerkt dat uitgaande van deze definitie wel degelijk het diploma effectus civilis heeft. Weliswaar heeft de wetgever ter zake van de uitoefening der geneeskunst de specialisatie binnen het medisch beroep nooit officieel erkend ook niet in het kader van de sociale wetgeving, maar bij de uitvoering van onder meer het ziekenfonds is de specialisatie, zoals deze door de reglementen van privaatrechtelijke organen wordt geregeld, wel degelijk erkend. De minister van onderwijs ging er dan ook vanuit dat ook bij de opleiding tot huisarts het privaatrechtelijk orgaan, dat dit aan gaat, genegen zou zijn een huisartsenregistratie in te voeren.

Ten aanzien van de sociale wetgeving en de uitvoering die daaraan wordt gegeven door de daarmee belaste organen, kan men dus toch wel spreken van een nog slechts partieel civiel effect van het artsdiploma daar men zonder specialisatie als arts niet als medewerker wordt toegelaten tot de ziekenfondsen.

Scheveningen, september 1978

R. DRION
B. DRION

Op zinkolie reagerende huidafwijkingen tijdens totale parenterale voeding

In hun artikel concluderen SAUERWEIN, MICHELS, VAN BERGE HENEGOUWEN, VAN DAATSELAAR en MEUISSSEN (1978) uit het gunstig reageren van huidafwijkingen op uitwendige behandeling met zinkolie bij hun patiënt dat er een zinkdeficiëntie zou bestaan. Deze conclusie mag naar onze mening niet zonder meer getrokken worden. Zink wordt uitwendig veelvuldig toegepast bij nattende dermatosen in de vorm van zinkolie of zinkolie-kalkwater. De gunstige werking ervan wordt eerder toegeschreven aan een lokaal drogend effect dan dat er bij deze patiënten sprake van zinkdeficiëntie zou zijn. Bij uitgebreide nattende dermatosen en ulcera cruris is er naar onze mening en ervaring nooit iets gebleken van zinkdeficiëntie (bijv. laag serum-zinkgehalte) indien de patiënten een normale voeding gebruiken. Dat lokale toediening van zink voldoende zink aan de „huidcellen” zou verschaffen lijkt in principe wel mogelijk. Dan zou er echter lokaal een zinkdeficiëntie moeten bestaan. Dit is niet nagegaan en bovendien is niet duidelijk welke „huidcellen” de auteurs bedoelen.

Resorptie van zink uit lokaal toegediende medicamenten is zeer gering. Het meest recente onderzoek hierover van

HALLMANS (1978) laat zien dat vooral zinkperoxyde enige mate geresorbeerd wordt via een groot artificieel huiddefect in een diermodel. Hierbij wordt dan zinkperoxyde omgezet in zinkhydroxyde en zinkoxyde. Zinkoxyde alleen, zoals in zinkolie of zinkpasta, geeft nauwelijks resorptie. Eigen ervaring bij enkele soortgelijke patiënten kan het gunstige effect van zinkoxyde in de vorm van zinkolie-kalkwater lokaal niet bevestigen. Alleen parenteraal toegediend zink gaf bij onze patiënten verbetering van de huidafwijkingen (1977, 1978).

In hun beschouwing schrijven SAUERWEIN e.a. het ontstaan van een zinkdeficiëntie-syndroom toe aan een onvoldoende toevoer in de parenterale voedingsoplossingen, wat nog versterkt kan worden door de vorming van glucose-aminozuurcomplexen die zich zouden kunnen binden. Bovendien zou er een verhoogd verlies via de urine zijn.

Inderdaad is de uitscheiding van zink met de urine verhoogd in katabole toestand. Bij adequate parenterale voeding in termen van stikstof en calorieën wordt de patiënt echter juist in een anabole situatie gebracht. Al onze patiënten kwamen in gewicht aan. Juist in deze situatie bestaat er een verhoogde behoefte aan zink, waarvan dan te weinig wordt aangeboden. Bij één van onze patiënten maten wij het verlies met de urine waarbij juist lage waarden werden gemeten. Naar onze mening treedt dus eveneens zinktekort op tijdens parenterale voeding door toegenomen behoefte (anabolisme) bij onvoldoende toevoer.

Interessant is overigens dat huidafwijkingen door zinkgebrek reeds geruime tijd bekend zijn bij varkens en sommige kalveren (TUCKER, 1955; WEISSMANN 1976).

Literatuur: BOS, L. P. e.a. (1977) *Neth. J. Med.* 20, 263. — HALLMANS, G. (1978) *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* 58, 251. — SAUERWEIN, H. P., R. P. J. MICHELS, D. P. VAN BERGE HENEGOUWEN e.a. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1241. — TUCKER, H. F. en W. D. SALMON (1955) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 88, 613. — VLOTEN, W. A. VAN en L. P. BOS (1978) *Dermatologica (Basel)* 156, 175. — WEISSMANN, K. en T. FLAGSTES (1976) *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* 56, 151.

Leiden, september 1978

L. P. BOS
W. A. VAN VLOTEN

Met veel belangstelling hebben wij zowel de kritische als de aanvullende opmerkingen van de collegae Bos en VAN VLOTEN naar aanleiding van ons artikel gelezen. Zoals ook uit de titel van ons artikel blijkt, zijn wij ons ervan bewust dat geenszins is bewezen dat de huidafwijkingen en de haaruitval bij onze patiënt veroorzaakt werden door zinktekort van het lichaam. Wij menen echter, dat er wel voldoende argumenten waren om zinkdeficiëntie als oorzaak voor deze symptomen aan te nemen. De huidafwijkingen leken zeer sterk op de afwijkingen zoals die in de verschillende artikelen over dit onderwerp gepubliceerd zijn en het plasma-zinkgehalte was zeer laag, zonder dat dit aan stress of een tekort aan bindingseiwit kon worden toegeschreven.

Aangezien de huid een orgaan is dat lokaal geapliceerde medicamenten absorbeert en applicatie op de beschadigde huid zelfs een parenterale toedieningsweg naar het lichaam kan zijn, leek het ons aannemelijk dat het lokale aanbod van een zinkverbinding in geval van algemene zinkdeficiëntie een specifiek effect in de huid zelf kan hebben (de term huidcellen suggereerde inderdaad kennis die nog niet bestaat), naast het specifieke effect van zinkolie bij een aantal niet met zinkdeficiëntie gepaard gaande

huidafwijkingen. In geen van de ons ter beschikking staande publikaties over zinkdeficiëntie wordt lokale applicatie van een zinkverbinding vermeld, zodat ons over het effect hiervan op de huid bij deze deficiëntie geen gegevens bekend waren. De artikelen van collegae BOS en VAN VLOTEN verschenen nadat wij ons artikel voor publikatie omgewerkt hadden, zodat wij hun gegevens jammer genoeg niet meer in ons artikel konden verwerken.

Naar onze mening wordt een zinkdeficiëntie alleen veroorzaakt door onvoldoende toevoer, al dan niet gepaard gaand met verhoogd verlies. Het klinische beeld van de zinkdeficiëntie wordt pas merkbaar in perioden van anabolisme, als er onvoldoende zink aanwezig is voor de eiwitopbouw door een reeds bestaand tekort.

Amsterdam, oktober 1978

H. P. SAUERWEIN
R. P. J. MICHELS
D. P. VAN BERGE HENEGOUWEN
J. J. VAN DAATSELAAR
S. G. M. MEUWISSEN

Publiciteit voor een slaapmiddel in de lekepers

In het *Algemeen Dagblad* van 2 augustus 1978 verscheen een bericht onder de titel „Nieuw soort slaapmiddel heeft grote voordelen”. Bij lezing van dit bericht drongen zich een aantal vragen bij mij op en tevens ontstond een gevoel van onbehagen. Vanwaar deze negatieve reacties op een „onschuldig” persbericht? Een „nieuw soort slaapmiddel” suggereert een geheel nieuwe ontwikkeling en daar was mij niets van bekend. Maar dat is bij Halcion (triazolam, een triazolobenzodiazepine), het middel waar het in dit geval om bleek te gaan, dan ook niet het geval. Het betreft een stof uit de familie der benzodiazepinen. Dat betekent verwantschap met als slaapmiddel dienstdoende stoffen zoals nitrazepam (Mogadon) en flurazepam (Dalmadorm).

Het aanprijzen van de goede eigenschappen zoals in dit bericht geschiedt van Halcion, suggereert dat deze stof grote voordelen heeft boven andere in omloop zijnde slaapmiddelen. Genoemd wordt de afwezigheid van sufheid en duizeligheid (kater) overdag. Dit zou o. a. verband houden met de snelheid waarmee de stof het lichaam verlaten heeft of afgebroken is, waarvoor de halfwaarde-tijd een maatstaf is. Het is allerminst zeker, dat andere stoffen die als slaapmiddel gebruikt worden en waarvan de halfwaarde-tijden langer zijn dan 12 of 24 uur ook inderdaad een „kater-effect” tot gevolg hebben. Het is dan ook misleidend om het „nieuwe” slaapmiddel op deze grond naar voren te schuiven.

De uitspraak dat de stof niet giftig is noch verslavend werkt, lijkt op z'n zachtst voorbarig. Van andere stoffen uit de benzodiazepine-reeks werd dit aanvankelijk ook beweerd, maar in de loop ter tijden bleek dat dit deerlijk tegenviel. Het is bijv. nog onbekend of gebruik van Halcion in de zwangerschap schadelijke gevolgen kan hebben op de foetus. Verder worden de volgende bijwerkingen in de literatuur gemeld: sufheid, hypotonie, duizeligheid, verminderde motorische coördinatie, hik, hoofdpijn en misselijkheid (deze verschijnselen hangen overigens samen met de dosis).

Zoals bij alle benzodiazepinen heeft ook triazolam een additief effect bij gelijktijdig alcoholgebruik. Er wordt ook nog gewaarschuwd voor een negatieve invloed op het

reactievermogen hetgeen o.a. van belang is voor de rijvaardigheid en dergelijke.

Verslaving zou voor een deel kunnen samenhangen met het rebound-effect dat ontstaat na staken van slaapmiddelen die de REM-slaap onderdrukken. Triazolam onderdrukt de REM-slaap wel, maar zou geen rebound tot gevolg hebben na het staken; maar dat zegt nog weinig over een verslavend effect na langdurig gebruik en daar bestaat nog onvoldoende ervaring mee.

Dat het College ter beoordeling van verpakte geneesmiddelen Halcion in 1977 „goedkeurde”, zoals ook in het krantebericht staat vermeld, betekent niet meer of minder dan dat het middel op de Nederlandse markt gebracht mag worden. Deze goedkeuring heeft geen betekenis voor de vergelijking van de eigenschappen van triazolam met die van andere slaapmiddelen.

Dan komt de vraag hoe dit bericht in de pers is gekomen en wat de achtergronden daarvan zijn. Als de pers het tot zijn taak ziet om nieuwe ontwikkelingen te signaleren, dan dient men dit ter zake kundig te doen en dan is het bericht in het *Algemeen Dagblad* ver onder de maat en misleidend voor de lezers. Als het een poging is om de leek aan te moedigen of te bewegen om via de arts een bepaald middel uit een veel gebruikte geneesmiddelen-categorie te gaan gebruiken, dan is dat laakbaar en getuigt van onzorgvuldigheid. Het is begrijpelijk wanneer de lekepers aandacht besteedt aan werkelijk nieuwe ontwikkelingen, zoals de prostaglandines en de „leerpeptiden”. Dat aan het zoveelste produkt uit een lange serie dit soort aandacht wordt besteed, is onjuist en het effect kan slechts misleidend zijn. Het is te hopen dat de pers zich zijn verantwoordelijkheid bewust zijnde, waakt voor een berichtgeving, die een ongewenst verschijnsel van deze tijd, nl. een overmatig gebruik van hypnotica, in de hand werkt.

Bunnink, augustus 1978

I. PH. L. KOPERBERG

Behandeling van levermetastasen

Naar aanleiding van het caput selectum van collega HERBEN (1978), dat wij met belangstelling hebben gelezen, zouden wij nog graag enige opmerkingen willen maken. Wij hebben in ons tijdschrift enige eigen resultaten beschreven van de behandeling van patiënten met levermetastasen door middel van de-arterialisatie, gecombineerd met algemene of selectieve intra-arteriële toediening van 5-fluorouracil (WILS e. a. 1976). De gemiddelde overlevingsduur van onze patiënten bedroeg 11 maanden. Ook blijkt in de literatuur dat een verlenging van de gemiddelde overlevingsduur van ongeveer 3 tot ongeveer 12 maanden op deze wijze maximaal haalbaar is.

De laatste jaren is gebleken dat algemene gecombineerde chemotherapie betere resultaten geeft dan toediening van een enkel cytostaticum. Bovendien is toediening in intermitterende hoge doses te verkiezen boven continue toediening van lagere doses. Het lijkt niet onwaarschijnlijk dat dit eveneens geldt voor regionale arteriële perfusie. Op het ogenblik onderzoeken wij het effect van combinaties van 5-fluorouracil en doxorubicidine (adriamycine), toegevend in intermitterend hoge dosering via een chirurgisch of percutaan geplaatste catheter. Doxorubicidine, intraveneus of intra-arterieel toegediend, is een effectief cytostaticum voor behandeling van primair levercelcarcinoom (VOGEL e.a. 1977; LEE en IRWIN 1978). Toediening van