

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

doxorubicidine via de arteria hepatica geeft echter een slechts half zo hoge algemene plasmaspiegel als toediening van een zelfde dosis intraveneus (GARNICK e.a. 1978).

Wij menen dat regionale perfusie van de lever voor geselecteerde patiënten vaker in aanmerking komt dan men zich in het algemeen realiseert. Combinaties van cytostatica op deze wijze intermitterend toegediend, zullen naar onze mening de behandelingsresultaten beduidend kunnen verbeteren.

Literatuur: GARNICK, M. B., M. ISRAEL e.a. (1978) *A. S. C. O. Proceedings*. Washington. — HERBEN, M. G. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1254. — LEE, Y. T. N. en L. IRWIN (1978) *Cancer (Philad.)* 41, 1249. — VOGEL, C. L., A. C. BAYLEY e.a. (1977) *Cancer (Philad.)* 39, 1923. — WILS, J. A., A. P. RUTTEN en P. J. SIKKENK (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1320.

Roermond, september 1978

J. A. M. J. WILS
A. P. M. RUTTEN
P. J. H. SIKKENK

De collegae WILS, RUTTEN en SIKKENK onderzoeken het effect van een combinatie van 5-fluorouracil en adriamycine (intermitterend in hoge doses selectief toegediend in de levercirculatie) op levermetastasen van (naar ik aanneem) verschillende anatomische herkomst. Ik zou hierbij graag nog enige kanttekeningen willen plaatsen:

1. Combinaties en doseringschema's opgesteld aan de hand van gegevens verkregen uit diermodellen of farmacologisch laboratorium zijn in de praktijk niet zelden te belastend voor patiënten of onbruikbaar door de vele bijwerkingen. Bijstelling geschiedt door vergelijkend klinisch

onderzoek. Op deze wijze krijgen we voor een toenemend aantal solide tumoren de beschikking over effectieve cytostatische therapieën met een ondanks algemene toediening goed te controleren toxiciteit.

2. Door rechtstreekse toediening in de tumorcirculatie, eventueel in combinatie met hyperthermie, radiotherapie, vasculaire occlusie of intraveneuze (orale) giften van antitota, kan ongewenste toxiciteit elders aanzienlijk worden gereduceerd. Hierdoor is lokaal een maximale concentratie te verkrijgen. De plaatselijke anatomie bepaalt de techniek en heeft ook invloed op samenstelling en vorm van het cytostatisch regime.

3. De factoren die uiteindelijk bepalend zijn voor het meest geëigende therapieschema voor klinische toepassing zijn voor algemene en lokale chemotherapie verschillend. Ik meen dan ook dat elke lokale cytostatische therapie haar eigen onderzoek in fase 1 en 2 behoeft, waardoor dosering, wijze van toediening, toxiciteit en effectiviteit moeten blijven.

4. Uit de literatuur blijkt dat i.a. bolusinjecties van hoge doses adriamycine niet veilig gegeven kunnen worden aan patiënten met een gestoorde leverfunctie (KRAYBILL en HARRISON 1977). Indien men dit middel i.a. wil toedienen bij patiënten met levermetastasen lijkt het raadzaam te kiezen voor een continue laag gedoseerde infusie (SHAH e.a. 1977; LEE en IRWIN 1978).

Literatuur: KRAYBILL, W. G. en M. HARRISON (1977) *Surg. Gynec. Obstet.* 144, 335. — LEE, Y. N. en L. IRWIN (1978) *Cancer (Philad.)* 41, 1249. — SHAH, P., L. H. BAKER en V. K. VAITKEVICIUS (1977) *Cancer Treat. Rep.* 61, 1565.

Leiden, september 1978

M. G. HERBEN

BERICHTEN

Buitenland

VERENIGDE STATEN

De ouderlijke macht en de gezondheidszorg voor het kind. — De ouders van een tweejarig kind dat aan leukemie lijdt, voeren reeds enige tijd strijd over de therapie met de behandelende artsen van het Massachusetts General Hospital. Zij willen dat het kankermiddel laetrile wordt toegepast tegelijk met een door hen aangewezen dieet. De artsen menen dat van de behandeling met laetrile, een uit abrikozepitten bereid mengsel van amygdaline en prunasine, geen enkel gunstig effect is te verwachten. De ouders hebben over het geschil bij herhaling rechterlijke uitspraken gevraagd maar deze zijn steeds in het voordeel van de behandelende artsen uitgevallen. Een plaatselijk blad, de Boston Globe, heeft nu een enquête gehouden onder een door de redactie geselecteerde lezerskring. Daaruit blijkt dat de lezers in meerderheid achter de ouders staan. Ongeveer 1200 lezers beantwoordden de vraag of aan de ouders van het patiëntje het recht toekwam de chemotherapie te doen staken en te vervangen door een behandeling met laetrile en een speciaal dieet; van 54% luidde het antwoord bevestigend. Op de vraag of ouders te allen tijde het recht toekwam om het soort behandeling voor hun kinderen te bepalen, antwoordden 1021 lezers: 56% met ja en 34% met

neen, terwijl 10% geen antwoord op de vraag meende te kunnen geven. De vraag of een rechterlijke uitspraak gewenst was als er tussen ouders en artsen ernstige geschillen bestonden, werd door 1141 lezers beantwoord: 33% vond dit een juiste oplossing, maar 56% meende dat dit niet moest, terwijl 11% geen uitspraak kon doen. Het is merkwaardig dat meer dan de helft van de lezers zich uitsprak voor de behandeling met laetrile, een „kankermiddel” waarvan tot nu toe bij patiënten geen werkzaamheid kon worden aangetoond. De strijd om de legalisatie van het middel gaat intussen voort.

Ondanks het afwijzend standpunt van de Food and Drug Administration hebben al meer dan 10 staten aan de artsen het recht toegekend om laetrile aan hun patiënten voor te schrijven. In de staat Rhode Island had de gouverneur GARRAHY onlangs de moed om zijn veto uit te spreken over een wet die ook in zijn staat laetrile moest legaliseren. (*Amer. med. News*, 2 juni 1978.)

Een soortgelijk probleem doet zich in ons land voor bij de vraag of door de ouders het inenten van hun kinderen tegen poliomyelitis mag worden nagelaten. Het is daarbij opvallend dat de discussie hierover bijna uitsluitend door deskundigen wordt gevoerd terwijl juist het ethische aspect om een bredere deelneming daaraan vraagt.

Plotselinge dood van zuigelingen door botulisme. — Reeds enkele jaren weet men dat botulisme zich in de