

inzichten over de stofwisseling van vitamine D en de gevolgen hiervan voor de behandeling van renale osteodystrofie. De invloed op de lengtegroei bleef daarbij buiten beschouwing.

CHESNEY e.a. (1978) pasten 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> toe gedurende vele maanden bij vier kinderen met renale osteodystrofie door aangeboren nierafwijkingen, bij wie de toediening van vitamine D en kalk zonder effect was gebleven. Het aanvankelijk verlaagde calciumgehalte van het serum werd spoedig normaal, maar ook het fosfaatgehalte steeg, evenals de tubulaire reabsorptie. Na verhoging van de oraal toegediende hoeveelheid fosfaat-bindende stoffen bleef het serumfosfaat stabiel. De verlaagde bloedspiegels van 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stegen bij deze kinderen tot een normaal gemiddelde. De sterk verhoogde parathormoon-spiegels daalden tot gemiddeld de helft van de beginwaarden, maar dit was nog aanzienlijk verhoogd. Hetzelfde gold voor het alkalische-fosfatasegehalte. De lengtegroei van deze kinderen was aanzienlijk vertraagd, d.w.z. veel minder dan het derde percentiel. Vóór de behandeling bedroeg de lengtegroei ongeveer een vierde van hetgeen voor deze kinderen verwacht mocht worden. Na één à twee jaar behandeling kwam de groeisnelheid bij twee kinderen overeen met het 97e, bij één met het 50e en bij één met het 10e percentiel van de groeisnelheid. Dit laatste kind had tevens levercirrose met gastro-intestinale bloedingen. De ontwikkeling van de skeletleeftijd verliep parallel met de kalenderleeftijd, maar bleef hierbij duidelijk achter. Voorts waren er röntgenologische aanwijzingen voor een toegenomen mineralisatie van het bot. Het was wel noodzakelijk de

bloedcalcium-spiegels zorgvuldig te controleren op het ontstaan van hypercalciëmie, in welk geval de dosis 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> soms moest worden verlaagd. CHESNEY e.a. concludeerden dat toediening van 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> de botafwijkingen bij kinderen met chronische nierinsufficiëntie kan verminderen en de groeisnelheid doen toenemen.

CHRISTIANSEN e.a. (1978) constateerden echter bij 8 zorgvuldig geobserveerde volwassenen met chronische nierinsufficiëntie tijdens behandeling met 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> gedurende zes maanden, een daling van de creatinineklaring met gemiddeld 5,7 ml/min.; in de 6 maanden voorafgaande aan de behandeling was deze klaring constant: 25,8 ± 11,5 ml/min. De uitscheiding van calcium en fosfaat met de urine steeg tijdens de toediening van 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Tijdens behandeling van een vergelijkbare groep van 9 lijdende aan chronische nierinsufficiëntie met vitamine D<sub>3</sub> daalde de creatinineklaring — die tevoren constant was (20,1 ± 12,8 ml/min.) — met gemiddeld 3,3 ml/min. Maar bij hen daalde de fosfaatuitscheiding terwijl de calciumuitscheiding minder sterk toenam. Behandeling van lijdende aan chronische nierinsufficiëntie met 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> — maar ook met extra vitamine D — vereist derhalve een zorgvuldige biochemische controle.

*Literatuur:* CHESNEY, R. W., R. B. MAZESS, H. F. DELUCA e.a. (1978) *New Engl. J. Med.* 298, 238. — CHRISTIANSEN, C., P. RØDBRO, M. S. CHRISTENSEN e.a. (1978) *Lancet II*, 700 — DUURSMA, S.A. en E. J. DORHOUT MEES (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 373.

F. KUIPERS

## INGEZONDEN

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

### *Een EEG om van te schrikken*

Met interesse heb ik de klinische les van collega KAMPHUISEN (1978) gelezen. Gezien de diagnostische en prognostische betekenis van het neonatale elektroëncefalogram zou ik enkele kanttekeningen willen maken. KAMPHUISEN beschrijft een pasgeborene met congenitale hypothyreoïdie. Beschrijving van het EEG bij deze patiëntjes in de eerste weken na de geboorte is niet voorhanden. Het vroegst gerapporteerde EEG-onderzoek vond bij mijn weten plaats na de tweede levensmaand. De karakteristieken zijn een gebrekkige differentiatie, een trage activiteit, lage voltages en een verlaat verschijnen van normale ritmes (CHAPTAL e.a. 1953; NIEMAN 1961).

Het EEG dat collega KAMPHUISEN afbeeldt, toont, voorzover na te gaan, een tracée discontinue, een pathologisch dysmatuur tracée alternant met verscherpte paroxismen en vlakke intervallen tussen de paroxismen. Kortom een dysmatuur EEG-beeld voor de leeftijd van het patiëntje. Een dergelijk dysmatuur beeld is aspectief en wordt gevonden bij primaire en secundaire aandoeningen van het zenuwstelsel van de pasgeborene (LOMBROSO 1975).

Een belangrijke waarneming van collega KAMPHUISEN is de normalisering van het EEG na instelling van substitutietherapie. Dit komt overeen met de bevindingen van CHAPTAL en NIEMAN. De graad van normalisering van het EEG loopt parallel met de graad van de te verwachten

normale ontwikkeling. Persistierende dysmatuuriteit is een prognostisch ongunstig teken. Belangrijke conclusies zijn derhalve: (1) Er is een aanwijzing voor antenatale rijpingsachterstand van het zenuwstelsel bij congenitale hypothyreoïdie, al heeft het zenuwstelsel een potentieel de achterstand in te halen. (2) De achterstand in uitrijping en het inhalen daarvan zijn meetbaar met behulp van poligrafische neonatale elektroëncefalografie.

*Literatuur:* CHAPTAL e.a. (1953) *Arch. franç. pédiatr.* 10, 504. — KAMPHUISEN, H. A. C. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 2001. — LOMBROSO, C. (1975) *Biol. Psych.* 10, 5. — NIEMAN, E. A. (1961) *J. Neur. Neurosurg. Psych.* 24, 50.

Chestnut Hill (V.S.), maart 1979

J. ROTTEVEEL

Gaarne dank ik collega ROTTEVEEL voor zijn positief commentaar op mijn klinische les en vooral voor de daarin genoemde literatuur, die hij aldus onder mijn aandacht bracht. Ik heb tot op heden nog slechts de bijdrage van NIEMAN in mijn bezit gekregen. De EEG-beelden die hij van de negen kinderen en één volwassene toont zijn geheel verschillend van de curve die ik besprak. Het jongste kind bij NIEMAN is 3 maanden oud en mijn patiëntje is slechts 17 dagen, zodat EEG-vergelijking absoluut onmogelijk is.

ROTTEVEEL vat het door mij getoonde EEG samen door te spreken van een pathologisch dysmatuur tracée alternant met verscherpte paroxismen en vlakke intervallen tussen de paroxismen. Kortom een dysmatuur EEG-beeld voor de leeftijd van het patiëntje. Ik heb hiertegen weinig bezwaar, hoewel het begrip dysmatuur (onrijp) mij weinig zegt en vermoedelijk ook foutief is omdat het patiëntje à terme geboren is en omdat ook „rijpe” kindhersenen in pathologische omstandigheden wel dergelijke beelden kunnen tonen (bijv. na anoxie of bij ontstekingen). Ik hoop dat ROTTEVEEL met „tracée alternant” niet bedoelt dat het door mij getoonde EEG identiek is met beelden die kunnen worden gezien bij prematuren in diepe slaap gedurende de eerste week na de geboorte en waaraan geen pathologische betekenis hoeft te worden toegeschreven. Het door mij beschreven patiëntje was niet prematuur geboren, de registratie vond plaats in de derde levensweek en de getoonde vervlakkingen en paroxismen kwamen ook buiten de slaap voor. Kortom een diffuus sterk afwijkend EEG. ROTTEVEEL benadrukt dat het getoonde EEG specifiek is. Welnu, dat ben ik geheel met hem eens en in mijn les heb ik dan ook een aantal ziekte toestanden genoemd waarbij ik soortgelijke EEG's vaker heb geregistreerd (hypsaritmie, SSLE e.d.). Het patiëntje is gelukkig ontkomen aan het langdurig persistent blijven van het beschreven „EEG om van te schrikken”. Het verkeert ook thans nog (na ruim 2 jaar) in een uitstekende somatische en geestelijke gezondheids-toestand.

Oegstgeest, april 1979

H. A. C. KAMPHUISEN

### *Therapie van de vergiftiging met paracetamol*

Met VAN HEIJST (1976) voegt zich nu ook VAN ZWIETEN (1979) in het koor van degenen die de vrije verkoop van paracetamol aan banden willen leggen. Dit is echter een tweesnijdend zwaard. Naast acetosal is er voor de patiënten die salicylzuurderivaten niet verdragen (maagklachten, overgevoeligheid) of niet mogen gebruiken (antistollingstherapie) een duidelijke behoefte aan een redelijk veilig en vrij verkrijgbaar alternatief. Voor zover wij thans weten voldoet paracetamol aan deze voorwaarden (KOCH-

WESER 1976). Ook alcohol is in overdosis een gevaarlijke stof, en in chronische overdosering misschien wel het meest verbreide levergif dat op aarde bekend is. Toch zal niemand overwegen om de drankverkoop (zoals in Zweden en in sommige Amerikaanse staten) te verplaatsen naar staatswinkels waar men zijn borrel slechts kan halen na overlegging van een bewijs van goed gedrag. De farmaceutische industrie heeft echter nagelaten om in de leemte van een goede, veilige en goedkope pijnstillers te voorzien. De nadelen van fenacetine zijn duidelijk, en het is dan ook hoog tijd dat de verkoop van dit middel aan banden wordt gelegd of verboden (zoals in Engeland en Australië). Fenazon (antipyrene) lijkt redelijk veilig, maar het analgetische effect is nauwelijks beter dan dat van een placebo. De ernstige en frequente bijwerkingen van glafennine wettigen het vrijlaten van de verkoop van dit middel beslist niet, nog afgezien van de hoge prijs. Paracetamol is op grote schaal als suicide-middel in Noord-Engeland en Schotland misbruikt omdat het in flessen van 100 tabletten in iedere Boots' winkel zonder enige controle of beperking voor zeer weinig geld te krijgen was. GAZZARD e.a. (1976) enquêteerden 48 overlevenden van een paracetamol-intoxicatie, en vonden dat geen enkele patiënt paracetamol voor zijn suicidepoging zou hebben gebruikt als hij geweten had dat deze handeling pas na enkele dagen zonder bewustzijnsverlies tot een afschuwelijk lijden zou hebben gevoerd. Is het dan niet beter om paracetamol in een blister-verpakking van maximaal 10 stuks met een gelijktijdige zeer grondige en uitgebreide openbare voorlichting (populaire pers, radio, TV) vrij te laten, in plaats van bloedingen door acetosal te riskeren of talrijke dure en onnodige doktersconsulten die vervolgens vrijwel zeker leiden tot het blootstellen aan de risico's van glafenine? Dat in deze redenering geen plaats is voor paracetamol-bevattende combinatiepreparaten spreekt vanzelf.

*Literatuur:* HEIJST, A. P. N. VAN, J. M. C. DOUZE en S. A. PIKAAR (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1151. — GAZZARD, B. G., M. DAVIS, J. SPOONER e.a. (1976) *Brit. med. J.* 1, 212. — KOCH-WESER, J. (1976) *New Engl. J. Med.* 295, 1297. — ZWIETEN, P. A. VAN (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 294.

Amsterdam, februari 1979

L. OFFERHAUS

## MEDEDELINGEN VAN HET STAATSTOEZICHT OP DE VOLKSGEZONDHEID

### *Biguaniden, afwijzing van de behandeling met buformine en fenformine, en beperking van de indicatie voor metforminegebruik*

Aan alle artsen in Nederland is onderstaande brief verzonden (HI 119.153, d.d. 4 mei 1979).

Van het College ter beoordeling van geneesmiddelen ontvingen wij een brief, waarin voornoemd College mededeelt welke maatregelen het heeft genomen ten einde de gevaren van het gebruik van orale antidiabetica, behorende tot de biguanidegroep, zoveel mogelijk te beperken.

Zoals u in een vorige brief (HI 133.075 d.d. 24 oktober 1977) werd uiteengezet, heeft het College reeds eerder zijn bezorgdheid uitgesproken over het risico van het ontstaan van melkzuuracidose bij de toepassing van deze middelen,

waarbij werd aangegeven in welke gevallen de kans op het ontstaan van deze ernstige complicatie verhoogd was en waarbij de nadruk werd gelegd op de wenselijkheid van een nauwkeurig toezicht op en een zorgvuldige voorlichting van de patiënt.

Hoewel toen nog geen duidelijk inzicht bestond in de relatieve schadelijkheid van de drie biguaniden (t.w. fenformine, buformine en metformine) is uit recente gegevens duidelijk gebleken dat de kans op het ontstaan van melkzuuracidose tijdens het gebruik van metformine kleiner is dan bij gebruik van de beide andere middelen en dat ook de kans op sterfte door melkzuuracidose bij metformi-