

Follow-up-onderzoek bij vrouwen met cervixdysplasie of carcinoma in situ

Na chirurgische behandeling van cervixdysplasie of carcinoma in situ door exconisatie of uterusextirpatie wordt meestal geadviseerd tot een jaarlijkse cytologische controle gedurende lange tijd. Deze beleidslijn berust op de veronderstelling dat deze vrouwen een verhoogde kans op recidief hebben. Of dit inderdaad zo is wordt wel eens betwist.

KIRKUP, SINGER en HILL (1979) onderzochten de resultaten van jaarlijkse cytologische controles bij 218 patiënten die wegens precarcinomateuze cervixpathologie met exconisatie of uterusextirpatie waren behandeld. De follow-up-periode wisselde van 4 tot 20 jaar. Bij 106 vrouwen die met exconisatie waren behandeld, werd gedurende 725 vrouwjaren tweemaal een recidief aangetoond, beide keren

nadat er gedurende vijf jaar geen afwijkingen waren gevonden. Bij 112 vrouwen die met uterusextirpatie waren behandeld kwam in de loop van 861 vrouwjaren geen enkel recidief voor.

Op grond van deze bevindingen komen KIRKUP en medewerkers tot de slotsom dat men na een goede chirurgische behandeling van cervixdysplasie of carcinoma in situ verantwoord kan (dient te?) volstaan met een jaarlijkse cytologische controle gedurende twee jaar. Het is niet uitgesloten dat dit juist is, maar voor aanbeveling van deze beleidslijn zijn overtuigender gegevens, verkregen door soortgelijk onderzoek op grotere schaal, nodig.

Literatuur: KIRKUP, W., A. SINGER en A.S. HILL (1979) *Lancet II*, 22.

J. H. J. M. MEUWISSEN

INGEZONDEN

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

Fysostigmine bij de behandeling van vergiftigingen

Het samenvattend overzicht van SANGSTER e.a. (1979) geeft ons aanleiding tot een aanvullend schrijven. Wij hebben een zesjarige ervaring in de toepassing van fysostigmine bij de bestrijding van het centraal anticholinergisch syndroom (CAS) in de post-anesthetische periode en bij intoxicaties van meer dan duizend patiënten. Ons lijkt de optimale eerste dosis van fysostigmine 0,04 mg/kg te zijn, ongeacht de leeftijd en algemene toestand van de patiënt. Deze dosis is altijd veilig geweest, mits andere oorzakelijke dan wel bijdragende factoren van onrust, verwardheid of coma werden uitgesloten respectievelijk gecorrigeerd (met name hypoxie, hypercapnie, hormonale en metabole stoornissen); tevens kan zij dienen als differentiaal-diagnostisch middel bij de diagnostiek van comateuze toestanden (RUPREHT en DWORAČEK 1976; AQUILONIUS en HEDSTRAND (1978).

Een absolute contra-indicatie voor fysostigmine achten wij persisterende spierverslapping door depolariserende spierverslappers (suxamethonium, decamethonium); voorts intoxicaties veroorzaakt door cholinesteraseremmers (organofosfaten), gesloten schedeltraumata en myotonia dystrophica.

Wél hebben wij fysostigmine toegediend aan patiënten met een relatieve contra-indicatie zoals bradycardie, asthma bronchiale en diabetes mellitus, zonder dat wij hiervan een nadelige invloed opmerkten. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson dient men voorzichtig te zijn, omdat door fysostigmine een exacerbatie geprovoceerd kan worden.

Atropine is een goed middel ter voorkoming of bestrijding van de ongewenste perifere bijverschijnselen van fysostigmine; de sulfaatvorm is daarvoor echter weinig geschikt en wij geven de voorkeur aan de methylvorm, die eveneens als injectievloeistof verkrijgbaar is en die in tegenstelling tot atropinesulfaat de bloedhersenbarrière niet passeert.

Behalve misselijkheid hebben wij bij onze dosering van fysostigmine geen bijverschijnselen gezien; door voorafgaande toediening van een anti-emeticum (metoclopramidechloride of nog beter domperidon) kon misselijkheid bijna altijd worden voorkomen.

Fysostigmine is zeker geen algemeen „wekmiddel”. Het kan alleen effect hebben als de ziekte toestand van de patiënt door blokkade van de cholinerge transmissie in de hersenen veroorzaakt wordt; de indirecte antagonistische werking van fysostigmine op centraal cholinergische blokkade is namelijk zeer specifiek (LONGO 1966, 1979; GOODMAN en GILMAN 1976). Volgens onze ervaring komt een ten minste gedeeltelijk herstel van het bewustzijn ook voor bij intoxicatie door pharmaca die andere transmittersystemen blokkeren (butyrofenonen, diazepinen). Vermoedelijk is dit te verklaren door onderlinge samenhang en wederzijdse beïnvloeding van de diverse transmittersystemen (KRNEVIĆ 1971; TEBECIS 1974; CRICK 1979).

De snelle afbraak (1-2 uur) van fysostigmine lijkt ons voordelig als de indicatie tot toediening onjuist was. Daar staat tegenover dat de toediening van fysostigmine herhaald moet worden, als de werking van het pharmacon dat CAS veroorzaakt heeft, lange tijd aanhoudt. In dat geval is het aanbevelenswaardig fysostigmine als druppelinfuus toe te dienen (4 mg per uur). Het staken hiervan zal binnen dertig minuten laten zien of de verschijnselen van het CAS terugkeren.

Uiteraard moeten bij intoxicaties de andere verschijnselen en complicaties dan die van het CAS nauwkeurig gevolgd en zo mogelijk bestreden worden; bijvoorbeeld de convulsies die na het opheffen van het CAS ten gevolge van overdosering van tricyclische antidepressiva kunnen optreden (SELENATI 1979). Patiënten met intoxicaties dienen dan ook zo lang nauwkeurig bewaakt te blijven tot het anticholinergicum is uitgescheiden of gemetaboliseerd. Men mag zich beslist niet laten verleiden door het dramatische effect van fysostigmine op het bewustzijn, de bewaking te laten verslappen.

Sommigen menen zelfs dat men bij intoxicaties het CAS beter niet met fysostigmine kan behandelen, ten einde intensieve bewaking te garanderen. Hiermee zijn wij het apert oneens: een wakkere patiënt is zeker gemakkelijker te bewaken dan een comateuze patiënt; bovendien voorkomt men alle complicaties van het coma op zichzelf (SELENATI 1979).

Literatuur: AQUILONIUS, S. M. en U. HEDSTRAND (1978) *Acta anaesth. scand.* 22, 40. — CRICK, F. H. C. (1979) *Sci. Amer.* 241, nr. 3, 181. — GOODMAN, L. S. en A. GILMAN

(1976) *The pharmacological basis of therapeutics*. 5e druk Macmillan, New York. — KRNEVIĆ, K. (1971) *Anesthesiology* 34, 215. — LONGO, V. G. (1966) *Pharmacol. Rev.* 18, 965. — LONGO, V. G. (1979) Persoonlijke mededeling. — RUPREHT, J. en B. DWORAČEK (1976) *Acta anaesth. belg.* 27, 45. — SANGSTER, B., A. VAN DIJK en J. H. GLERUM (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 553. — SELENATI, A. (1979) *Recettori cerebrali e neuromediatori. Acquisizioni recenti e applicazioni cliniche*, bl. 41. Proefschrift Pavia. TEBECIS, A. K. (1974) *Transmitters and identified neurons in the mammalian central nervous system*. Scientehica, Bristol.

Rotterdam, oktober 1979

B. DWORAČEK
J. RUPREHT

Fysostigmine wordt voornamelijk toegepast in de anesthesiologie en in de klinische toxicologie. Het indicatiegebied maakt thans, zeker in de toxicologie, een stormachtige ontwikkeling door. In ons overzichtsartikel hebben wij gepoogd om tot een zekere afbakening van dit indicatiegebied te komen. De aanvulling van DWORAČEK en RUPREHT is gebaseerd op een zeer grote ervaring met dit middel. Niet alleen geïntoxiceerde, maar ook anesthesiologische patiënten werden door hen behandeld. Wij stellen de aanvulling bijzonder op prijs, omdat daardoor in dit tijdschrift het gehele toepassingsgebied van fysostigmine aan de orde is gekomen.

Ook DWORAČEK en RUPREHT nemen een genuanceerd standpunt in en bepleiten voorzichtigheid bij het toepassen van fysostigmine. Wij kunnen hun visie dan ook onderschrijven, zij het dat we op een tweetal punten, althans wat de toxicologie betreft, iets terughoudender zouden willen zijn.

De klinische toestand van de patiënt kan aanzienlijk verslechteren als men de fysostigmine toedient uit differentiaal-diagnostische overwegingen. Een voorbeeld hiervan kan men vinden in een recente klinisch pathologische conferentie in de *New England Journal of Medicine* (LEVINSKY en ROBERT 1979). In dergelijke situaties geven wij dan ook de voorkeur aan toxicologisch-analytisch onderzoek.

Het is buiten kijf dat een coma gepaard kan gaan met vele complicaties. Een coma zal men derhalve willen opheffen. Bij sommige intoxicaties kan men dit doen door fysostigmine toe te dienen. Het is echter de vraag of hierdoor de ventilatie of de circulatie benadeeld kan worden. Deze vraag kan men nu echter nog niet beantwoorden. Een grote terughoudendheid is derhalve geboden, totdat het antwoord wel bekend is. Inmiddels is bij de rat de bevinding van HEINONEN e.a. (1968) bevestigd dat fysostigmine de ongunstige invloed van orfenadrine in overdosering op de ademhaling kan potentiëren. Eveneens bij de rat is aangetoond dat de circulatie in geval van overdosering door imipramine of orfenadrine in het geheel niet wordt beïnvloed door fysostigmine (ZANDBERG en SANGSTERS 1979).

Slechts voortgezet klinisch en experimenteel onderzoek kan de vraag beantwoorden in hoeverre er aan het voordeel van het opheffen van een coma met behulp van fysostigmine ook gevaren zijn verbonden die dit voordeel te niet doen. De definitieve afbakening van het indicatiegebied voor fysostigmine zal dus nog wel enige tijd op zich laten wachten.

Literatuur: HEINONEN, J., J. HEIKKILÄ, M. J. MATILA e.a. (1968) *Arch. Toxicol.* 23, 375. — LEVINSKY, N. G. en N. J.

ROBERT (1979) *New Engl. J. Med.* 301, 650. — ZANDBERG, P. en B. SANGSTER (1979) *De invloed van fysostigmine op de werking van imipramine en orfenadrine in overdosering bij de rat* (in voorbereiding).

Utrecht,
Bilthoven, november 1979

B. SANGSTER
A. VAN DIJK
J. H. GLERUM

Halcion – ontmaskering van een mythe

Met enige verbazing las ik het slot van uw commentaar: „Halcion – ontmaskering van een mythe” (1979). Uw blad bevat wekelijks een groot aantal pagina's met de meest indringende reclame. Het aantal pagina's reclame overtreft vaak het aantal bladzijden met wetenschappelijke informatie. Ik vind het dan hypocriet om te stellen „Het is te hopen dat de gebeurtenissen ertoe leiden dat de artsenstand voortaan minder snel zal toegeven aan de druk van de reclame om het allernieuwste voor te schrijven . . .”.

Wellicht zou het beter zijn als de redactie minder snel zal toegeven aan de druk om zo veel mogelijk reclame in haar blad op te nemen.

Literatuur: Hoofdredactie (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1653.

Cadier en Keer, oktober 1979

CH. PHAFF

Mag een in Nederland werkzame arts van de veronderstelling uitgaan dat het verpakte geneesmiddel dat hij voorschrijft aan bepaalde kwaliteitseisen voldoet omdat het geregistreerd is door het College ter Beoordeling van Verpakte Geneesmiddelen? Deze en andere vragen kwamen bij mij op naar aanleiding van het commentaar, dat de hoofdredactie van dit Tijdschrift heeft gegeven over het slaapmiddel Halcion (1979). De bedoeling van de registratie van een geneesmiddel door genoemd College is toch het kaf van het koren te scheiden. Dat mag een arts (en de patiënt!) verwachten; waarom anders die moeizame procedure van registratie, waarbij de fabrikant de door hem gestelde werking van een geneesmiddel moet bewijzen voor het College, waarbij de fabrikant gegevens moet overleggen van de toxiciteit van het middel bij proefdieren en over de resultaten van klinische proeven bij mensen. Is de fabrikant naar genoegen van het College geslaagd in het aantonen van de gestelde werking en de afwezigheid van ontoelaatbare bijwerkingen, dan wordt het middel door dit Nederlandse College geregistreerd en kan het geneesmiddel in Nederland verkocht worden. De tekst van de „bijsluiter” wordt eveneens door het College goedgekeurd. Er volgen advertenciecampagnes, waarbij de inhoud van de advertentie grotendeels gebaseerd is op de tekst van de „bijsluiter”. Waarom verwijt de hoofdredactie in haar commentaar de „artsenstand”, dat deze te snel toegeeft aan de druk van de reclame om het allernieuwste voor te schrijven? Mag die „artsenstand” zich op haar beurt afvragen waarom de hoofdredactie advertenties plaatst over die allernieuwste middelen in haar tijdschrift? Een advertentie die zoals bij Halcion het geval is, wat de inhoud betreft, zelfs stompzinnig genoemd kan worden zoals door mij reeds in januari 1978 aangetoond is (GANS 1978).

Zou het niet wezenlijker zijn, eens na te gaan of het genoemde College zijn taak wel naar behoren uitoefent, resp. kan uitoefenen? Heeft het College wel alle gegevens