

gnostiek van presymptomatische gevallen is onzes inziens de bovengenoemde methode van GIBBS e.a.

Ad 2. Orale zinktherapie. Uit de opmerkingen die TRIP e.a. maken over de medicamenteuse behandeling van de ziekte van Wilson zou men de indruk kunnen krijgen dat oraal zinksulfaat het oudste middel voor de behandeling van deze ziekte is geweest en dat na de komst van nieuwe middelen het zinksulfaat als obsoleet terzijde zou zijn geschoven. Deze zaak ligt enigzins anders.

In 1949 werd de eerste mededeling gedaan over de behandeling met 2,3-dimercaptopropanol (British Anti Lewisite, BAL) (PORTER 1949). Deze stof moest via pijnlijke intramusculaire injecties worden toegediend en bleek vaak aanleiding te geven tot ernstige toxische reacties. In 1956 introduceerde WALSHE het penicillamine. Dit kon oraal worden ingenomen en was minder toxisch dan het BAL. Penicillamine is een chelaatvormer en het bewerkt, doordat het via de urine wordt uitgescheiden, bij de ziekte van Wilson een sterke toeneming van de cupriurese. In de loop der jaren zijn vele ernstige schadelijke bijwerkingen van penicillamine bekend geworden die soms het staken van de behandeling noodzakelijk maken. In 1961 verscheen het proefschrift van SCHOUWINK waarbij hij als eerste liet zien dat zinksulfaat bij de ziekte van Wilson een verhoogde excretie – waarschijnlijk door een verlaagde absorptie – van koper tot gevolg had. Bij twee patiënten kon hij aantonen dat de koperbalans, die bij patiënten met de ziekte van Wilson positief is, in evenwicht kon worden gebracht. De conclusie van zijn onderzoek was dat orale zinktherapie vooral van nut kon zijn om, na een effectieve ont kopering met behulp van penicillamine, een nieuwe stapeling van koper tegen te gaan. Tot voor kort is nauwelijks aandacht geschonken in de literatuur aan deze opmerkelijke bevindingen van SCHOUWINK, voor zover ons bekend ook niet in die zin dat de zinktherapie als obsoleet terzijde zou zijn geschoven.

In de afgelopen jaren hebben we het onderzoek naar de invloed van oraal zink op de koperstofwisseling opnieuw ter hand genomen. Met behulp van isotopen-onderzoek was het mogelijk de bevinding van SCHOUWINK, dat oraal zink de koperresorptie remt, te bevestigen (HOOGENRAAD e.a. 1978). Tevens konden we bij 2 patiënten aantonen dat tijdens behandeling met uitsluitend zinksulfaat een vermindering optreedt van de hoeveelheid gestapeld koper (HOOGENRAAD e.a. 1978, 1979). Het is niet juist dat, zoals door TRIP e.a. wordt gesteld, door ons een toeneming van de cupriurese werd waargenomen. Integendeel, tijdens het gebruik van oraal zink vermindert de uitscheiding van koper via de urine maar neemt de uitscheiding van koper via de faeces zo sterk toe, dat de koperbalans negatief wordt. In 1978 verscheen een artikel van PRASAD c.s. waarin hij verlaging van het plasmakoper beschreef als bijwerking van therapeutische toepassingen van zink. Hij opperde dat oraal zink van nut zou kunnen zijn bij de behandeling van de ziekte van Wilson en bij andere aandoeningen die gepaard gaan met schadelijke effecten van koperstapeling.

De verzuchting van GIBBS e.a. ten aanzien van de toxische nevenwerkingen van penicillamine zou niet meer noodzakelijk zijn indien een doeltreffende orale behandeling met het weinig toxische zink mogelijk wordt. Onze verwachtingen ten aanzien hiervan zijn hoopvol.

*Literatuur:* GIBBS, K., R. HANKA en J. M. WALSHE (1978) *Quart. J. Med.* 27, 349. – HOOGENRAAD, T. U., C. J. A. VAN DEN HAMER, R. KOEVOET e.a. (1978) *Lancet II*, 1262. – HOOGENRAAD, T. U., R. KOEVOET en E. G. W. M. DE RUYTER KORVER (1979) *Eur. Neurol.* 18, 205. – OSBORN, S. B. en J. M. WALSHE (1967) *Lancet I*, 346. – PORTER, H.

(1949) *J. Lab. clin. Med.* 34, 1623. – PRASAD, A. S., G. J. BREWER, E. SCHOONMAKER e.a. (1978) *J. Amer. med. Ass.* 240, 2166. – SCHOUWINK, G. (161) Proefschrift Amsterdam. – TRIP, J. A. J., W. H. J. VAN LUYK, G. S. QUE e.a. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 559. – WALSHE, J. M. (1956) *Lancet I*, 25.

Utrecht,  
Delft, mei 1980

T. U. HOOGENRAAD  
C. J. A. VAN DEN HAMER

Ik dank de heren HOOGENRAAD en VAN DEN HAMER voor hun commentaar. De differentiëring van homo- en heterozygoten met behulp van koperisotopen blijft ook tot op de dag van heden een actueel onderwerp. Als hetzelfde resultaat ook zonder isotopen verkregen kan worden door het geven van een proefdosering penicillamine, dan wordt hiermee een breder bereik geboden.

Het is inderdaad juist, dat de verklaring van de geringe toepassing van zinksulfaat bij de ziekte van Wilson correcter beschreven wordt met het woord „onbekend” dan met het woord „obsoleet”. Na 1961 heeft het tot 1978 geduurd, voor deze therapie weer in de literatuur werd vermeld; wellicht is daardoor het verkeerde woordgebruik binnengeslopen.

Groningen, mei 1980

J. A. J. TRIP

### *Colon- en rectumcarcinoom; een retrospectief onderzoek*

Gaarne zeggen wij collega DE RUITER (1980) dank voor diens kritische reactie op ons overzicht van 219 patiënten met een colon- of een rectumcarcinoom. Een antwoord op zijn vragen volgt puntsgewijs.

Ad 1. De gecorrigeerde 5-jaarsoverleving van 43% is berekend over alle patiënten met een enkele tumor uit onze serie, i.c. 211 patiënten. De overleving van de subgroepen Dukes-A en Dukes-B+C te zamen kan men niet relateren aan de totale serie. Er zijn namelijk 18 patiënten, die niet eenduidig retrospectief als Dukes-A, -B of -C te classificeren bleken. De 18 patiënten (9%) zijn wel meegeteld bij de berekening van de overleving van de totale groep. Een verklaring van de verschillen in de 5-jaarsoverleving van de groep Dukes-A in de literatuur en onze serie is enigzins speculatief. Dat de groepen te klein zijn lijkt ons niet plausibel, terwijl zij lege artis statistisch bewerkt zijn.

Het relatief hoge aantal Dukes-A-gevallen in onze serie (25%), gecombineerd met een relatief laag overlevingspercentage, doet denken aan een onjuiste vaststelling van de uitgebreidheid van de gezwellen. Wij hebben in het geheel geen reden te twijfelen aan de juistheid van de stadiëring. Wel is het zo, dat de verschillende stadiëringssystemen voor de colon- en rectumtumoren nogal uiteenlopen. Dit maakt vergelijkingen tussen diverse series moeilijk. Er zijn indelingen, waarbij Dukes-A-tumoren beperkt blijven tot de mucosa, maar ook waarbij Dukes-A-tumoren door de muscularis mucosae groeien tot in de submucosa. Tenslotte hanteert TURNBULL (1967) nog een indeling waarbij de Dukes-A-tumoren tot in de muscularis propria groeien. Wij kunnen ons voorstellen, dat Dukes-A-tumoren, die beperkt zijn tot de mucosa (zelden ontdekt), inderdaad een 5-jaarsoverleving hebben van 90%. Wij hanteerden de indeling van TURNBULL retrospectief, en zien hierbij een 5-jaarsoverleving van 62%.

Ad 2. Met recidivering wordt inderdaad lokale recidivering bedoeld.

Ad 3. Een veelvuldige bepaling van de titer van het CEA is door ons uiteraard poliklinisch gedacht. Aangezien de bepaling veel vals-positieve en vals-negatieve uitslagen oplevert, is zij slechts als adjuvant gegeven te gebruiken, naast anamnese, lichamelijk onderzoek en overige laboratoriumgegevens, bij de overweging tot het bestaan van een recidief. Bovendien is de hoogte van de normale waarde door diverse auteurs wisselend opgegeven.

Ad 4. Van harte onderschrijven wij de oproep tot het nazien van de faeces op occult bloedverlies bij iedere patiënt met vage klachten en zeker als er een anemie aangetoond is.

*Literatuur:* RUITER, P. de (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 1032.

Nijmegen, juni 1980

J. B. J. BOEREMA  
W. A. VOETS  
W. J. H. SCHMIDT

### *Antistollingbehandeling en perifere arteriosclerose*

BRUYNINCKX (1980) noemt acetosal en dipyridamol (Persantin) als bloedplaatjes-aggregatieremmende middelen. In dit verband zou ik de aandacht willen vestigen op het nieuwe middel ticlopidine (Ticlid) dat in een aantal gevallen (het aantal publikaties is nog minimaal) elke verhoogde plaatjesactiviteit zou kunnen corrigeren, dus antitrombotisch kan werken waar bovengenoemde middelen faalden of te veel bijwerkingen hadden. Het is het eerste middel dat de anti-trombotische prostaglandinen in de bloedplaatjes verhoogt, terwijl acetosal de protrombotische prostaglandinen verlaagt.

Naar aanleiding van een zeer duidelijk geval waarbij de klinische verbetering parallel liep met de normalisatie van de laboratoriumuitslagen, heb ik me in deze materie verdiept, vooral naar aanleiding van een mogelijk verband tussen bepaalde vormen van migraine en de bloedplaatjesfunctie met speciale belangstelling voor de L-tryptofaan en de serotonine-stofwisseling (VAN HIELE e.a. 1978; *Geneesmiddelenbulletin* 1979).

*Literatuur:* BRUYNINCKX, C. M. A. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 480. – HIELE, L. J. VAN e.a. (1978) *T. Psychiat.* 20, 664. – *Geneesmiddelenbull.* (1979) 13, nr. 13.

Franeker, mei 1980

L. J. VAN HIELE

Ticlopidine (Ticlid) is een pyridine-derivaat (ARRIGONI-MARTELLI 1976) die de plaatjesaggregatie, geïnduceerd door o.a. ADP, collageen, serotonine, trombine en adrenaline remt (O'BRIEN e.a. 1978). Het werkingsmechanisme is nog niet bekend. In experimentele trombosemodellen is ticlopidine superieur gebleken aan acetosal (TOMIKAWA e.a. 1978). Acetosal remt niet alleen de productie van tromboxaan in de bloedplaatjes (tromboxaan is een stof die plaatjesaggregatie sterk bevordert), maar het remt ook de productie van prostacycline in endotheelcellen (ASHIDA en ABIKO 1978; NORDOY e.a. 1978). Prostacycline is een prostaglandine dat de adhaesie en spreiding van bloedplaatjes aan endotheel krachtig remt (MONCADA e.a. 1977).

Ticlopidine remt de productie van prostacycline niet (ASHIDA en ABIKO 1978). Op theoretische gronden lijkt ticlopidine een betere remmer van de plaatjesaggregatie dan acetosal. O'BRIEN e.a. (1978) en THEBAULT e.a. (1975) hebben bij menselijke vrijwilligers aangetoond dat ticlopidine inderdaad de plaatjesaggregatie remt. Of dit middel de progressie van atherosclerose obliterans resp. de trombose van arteriële reconstructies kan voorkomen, moet nog worden bewezen. Er is onlangs een prospectieve, gerandomiseerd dubbelblinde multicenter-trial van start gegaan waarin het effect van ticlopidine op de progressie van atherosclerose zal worden nagegaan. Verwacht wordt dat op zijn vroegst de resultaten van deze trial over 2-3 jaar bekend zullen zijn.

*Literatuur:* ARRIGONI-MARTELLI, E. (1976) *Drugs of the Future* 1, 190. – ASHIDA, S. en Y. ABIKO (1978) *Thrombos. Res.* 13, 901. – MONCADA, S., E. HIGGS en J. VANE (1977) *Lancet* 1, 18. – O'BRIEN, J. R., M. D. ETHERINGTON en R. D. SHUTTLEWORTH (1978) *Thrombos. Res.* 13, 245. – THEBAULT, J. J., C. E. BLATRIX, J. F. BLANCHARD e.a. (1975) *Clin. Pharmacol. Ther.* 18, 485. – TOMIKAWA, M., S. K. KAKIHATA en Y. ABIKO (1978) *Thrombos. Res.* 12, 1157.

Eindhoven, mei 1980

C. M. A. BRUYNINCKX

### *Het maagstompcarcinoom*

Naar aanleiding van de beide artikelen die het maagstompcarcinoom behandelen (HAEMERS e.a. 1980; RAUWERDA 1980) wil ik gaarne enkele kanttekeningen plaatsen. Het onderwerp heeft mijn belangstelling en met subsidie van het Praeventiefonds ben ik bezig met een onderzoek naar de bijzonderheden van het stompcarcinoom. Vooral de incidentie-berekening heeft mijn aandacht.

Collega RAUWERDA beschrijft voornamelijk de lotgevallen van patiënten die een stompcarcinoom hebben; over de incidentie wordt verwezen naar de literatuur. De collegae HAEMERS e.a. verwijzen wat betreft de frequentie waarmee het stompcarcinoom na maagsectie voorkomt, naar de bestaande literatuur. Zij besluiten hun artikel met de uitspraak dat „aangezien de kans op maligne ontaarding vooral bij jonge patiënten het grootst is, moet bij hen de wenselijkheid van de partiële maagsectie wegens ulcuslijden scherp worden overwogen”. Deze conclusie lijkt mij voorbarig en daarom gevaarlijk: Men zou de indruk kunnen krijgen, dat het een kunstfout is om op jonge leeftijd een maagsectie te verrichten wegens de kans om later een stompcarcinoom te ontwikkelen.

Indien men de literatuur kritisch naleest voor wat betreft de bepaling van de incidentie (RAUWERDA heeft dit literatuuronderzoek uitvoerig in zijn proefschrift beschreven), dan zijn in principe drie manieren van incidentie-bepaling in de literatuur vermeld. Er zijn auteurs geweest die de incidentie hebben berekend op grond van het aantal patiënten, dat werd geopereerd wegens een maagcarcinoom, om op dit getal het percentage te berekenen waarbij de tumor in een restmaag was gelokaliseerd. Aldus wordt een percentage van 1 à 2 gevonden.

Men bedenke, dat deze relatie niets zegt over het risico dat een individu loopt nadat hij een resectie van de maag op jongere leeftijd heeft ondergaan; hoogstens wordt aangetoond dat de meeste maagcarcinomen geen stompcarcinomen zijn.