

*Literatuur:* BANDLER, R. en J. GRINDLER (1979) *Frogs into prices*. Real People Press. – BEKKUM, D.W. VAN en F.L. MEIJLER (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 1238. – DYL, VAN (1980) *Psychologische kenmerken van hartinfarctpatiënten*. Proefschrift Maastricht. – GROSSARTH-MATCEK, R. (1979) *Krankheit als Biographie*. Klepenhaver & Witsch. – REICH, W. (1973) *The cancer biopathy*.

's-Gravenhage, oktober 1982

F.E.J. BOURICIUS

Het heeft weinig zin uitvoerig in te gaan op het ingezonden van collega Bouricius. Als wij niet in staat blijken onze boodschap met toetsbare argumenten over te brengen, hoe moeten wij dan overtuigd worden of althans enigzins bekeerd raken met ontoetsbare stellingen? Er wordt steeds meer beweerd dat de „alternatieve” geneeskunde zo weinig kansen krijgt, omdat er niet in geïnvesteerd wordt, terwijl het traditionele of reguliere geneeskundige onderzoek grote sommen geld opslokt. Alsof dat vanzelf gaat! Alsof ondergetekenden hun hoofd maar om de deur van één of ander Departement behoeven te steken en de geldkraan gaat rinkelen. Neen, stapje voor stapje moeten wij met (door onafhankelijke derden) toetsbare gegevens de geldgevers ervan overtuigen dat wij (en anderen, uiteraard) op aantoonbare en reproduceerbare wijze bezig zijn met onderzoek dat op heldere vragen een duidelijk antwoord tracht te geven. Onderzoek, dat op grond van juist het toetsbare en reproduceerbare, wetenschappelijk genoemd mag worden. Alle andere vormen van onderzoek van en naar de gezonde en zieke mens is wat ons betreft toegestaan, maar het draagt niet bij, heeft althans nog nooit bijgedragen tot enige vermeerdering van inzicht in de processen die aan zichtbare ziekten ten grondslag liggen.

Aan het feit dat de oorzaken en behandelingswijzen van tal van ziekten nog onvoldoende bekend zijn, kan men niet het recht ontnemen de traditionele wetenschappelijke methoden als fundamenteel te kort schietend te beschouwen. Alle, maar dan ook werkelijk alle, successen in ziektebestrijding en gezondheidsbewaking zijn te danken aan traditioneel wetenschappelijk onderzoek. Toegegeven, er liggen nog gigantische onopgeloste problemen voor ons, maar het verlaten van de enige en duidelijk zichtbare weg, die in het verleden tot grote successen heeft geleid voor een schaars verlicht pad in een doolhof van niet definieerbare begrippen en ontoetsbare premissen achten wij zo hachelijk voor de gezondheidszorg van de toekomst, dat wij precies daarom ons artikel hebben geschreven.

Rijswijk,  
Utrecht, oktober 1982

D.W. VAN BEKKUM  
F.L. MEIJLER

### *Welk 8-MOP-preparaat verdient de voorkeur bij PUVA-therapie?*

In hun brief aan de redactie trachten L.M.L. STOLK en R.H. CORMANE (1982) een antwoord te geven op de vraag „Verdient toediening van 8-MOP in de vorm van Meladinine-tabletten de voorkeur bij PUVA-therapie?”. De auteurs concluderen dat dit niet het geval is. Als argument wordt aangevoerd dat er naast de in Nederland verkrijgbare geregistreerde preparaten, niet-geregistreerde geneesmiddelen en door de apotheek te bereiden toedieningsvormen te verkrijgen zijn, met eigenschappen die „gunstiger lijken” dan die van Meladinine. Behalve dat er geen vergelijkend

onderzoek bekend is dat als basis voor een dergelijke uitspraak kan dienen, gaan de auteurs voorbij aan de autoriteit die het College ter Registratie van Geneesmiddelen heeft om de toelaatbaarheid van geneesmiddelen te beoordelen.

Beperkt men zich tot een vergelijking van geregistreerde 8-MOP-preparaten in Nederland, onzes inziens een reële aanpak die beslist geen „eenzijdige” en (of) „onvolledige” voorstelling van zaken geeft, dan staan daar op dit moment twee gepubliceerde onderzoeken ter beschikking, dezelfde als door de brieven-schrijvers worden aangehaald. Ten eerste dat van HERFST e.a. (1982): in een crossover onderzoek wordt aangetoond dat met Meladinine-tabletten (firma Basotherm) significant hogere 8-MOP-serum-concentraties op een eerder tijdstip worden bereikt dan met Oxsooralen-capsules (firma Elder). Het tweede onderzoek is dat van MENNE e.a. (1981): bij een zevental preparaten, waaronder Meladinine-tabletten, Oxsooralen-capsules en Geroxalen-capsules (firma Gerot), overigens identiek aan Methoxalen-capsules (firma Gerot), werden zowel maximale plasmaspiegels (Cmax) bepaald als de tijd die nodig was om het maximum te bereiken.

Volgens Stolk en Cormane was er geen verschil in farmacokinetisch gedrag. Hoewel de verschillen tussen genoemde preparaten in dit laatste onderzoek niet statistisch significant zijn, is de trend in farmacokinetische waarden voor Meladinine gunstiger (zie tabel).

INDIVIDUELE WAARDEN (C<sub>MAX</sub>, P<sub>MAX</sub>) (BRON: MENNE 1981)

	Mel.	Oxs.	Ger.
Cmax (ng/ml)	343	250	157
	181	115	85
	25	22	32
Tmax (min.)	60	100	150
	90	80	80
	60	180	120

Evenals bij het onderzoek van HERFST e.a. (1982) mag worden aangenomen dat dergelijke hoge plasmaconcentraties van Meladinine zich manifesteren in een lagere MPD en dat het bereiken van het maximum binnen anderhalf uur van belang is als na twee uur met bestralen wordt aangevangen. De klinische relevantie is hier duidelijk en reikt verder dan een discussie over de waarde van statistische significantie met betrekking tot dit onderzoek, waarbij reeds van te voren verwacht kon worden, door de gebruikte proefopzet, dat de statistiek hier geen steun zou kunnen bieden.

Concluderend menen wij nog steeds te kunnen stellen dat: (1) van de geregistreerde 8-MOP-preparaten Meladinine-tabletten de voorkeur verdienen bij PUVA-therapie op basis van de gegevens op dit moment; (2) een advies voor niet-geregistreerde preparaten niet wenselijk is en schade berokkent aan het streven naar een optimale farmacotherapie.

*Literatuur:* HERFST, M.J. en F.A. DE WOLFF (1982) *Brit. J. clin. Pharmacol.* 13, 519. – MENNE, T., K.E. ANDERSEN, E. LARSEN e.a. (1981) *Acta dermat. venerol. (Stockholm)* 61, 137. – STOLK, L.M.L. en R.H. CORMANE (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 1928.

Alkmaar, oktober 1982

Basoderm  
P.J.G. CORNELISSEN  
K.W. KALF

Ad. 1. De conclusies van de briefschrijvers geven ons aanleiding tot de volgende opmerkingen: „Op basis van de gegevens van dit moment kan, gezien het onderzoek van Herfst e.a. (1982), gesteld worden dat met Meladinine-tabletten hogere 8-MOP-concentraties op een eerder tijdstip worden bereikt. Dit is echter niet aangetoond voor het eveneens in Nederland geregistreerde Geroxalen. In het onderzoek van Menne e.a. (1981) wordt geen significant verschil tussen Meladinine en Geroxalen gevonden. Cornelissen en Kalf zien enerzijds in de resultaten van Menne e.a. een „trend” ten gunste van Meladinine en trekken anderzijds de gebruikte proefopzet in twijfel.

Uit het bovenstaande volgt dat evenals de eerder gedane uitspraak „dat met Meladinine-tabletten een hogere bloedspiegel wordt verkregen dan met andere 8-MOP-preparaten” wij ook de hier getrokken conclusie niet geheel juist achten.

Ad 2. Er is door ons geen „advies” gegeven, maar gewezen op enige onderzoeken, die wijzen op gunstige eigenschappen van enkele niet in Nederland geregistreerde 8-MOP-preparaten. Tevens wijzen wij op de mogelijkheid van bereiding in de eigen ziekenhuisapotheek van 8-MOP-preparaten.

Amsterdam, oktober 1982

L.M.L. STOLK  
R.H. CORMANE

### *Transient ischaemic attacks en het voorkómen van herseninfarcten*

Naar aanleiding van het caput selectum van de collegae VAN GIJN, STAAL en VAN URK (1982) zouden wij willen opmerken dat onzes inziens in het betoog en de daarbij voorgestelde „beslisboom” een duidelijke lijn ontbreekt. Begonnen wordt met het wijzen op het belang van een energieke aanpak bij het optreden van een transient ischaemic attack (TIA) bij een individuele patiënt. Deze aanpak blijkt vervolgens te zijn gericht op het uitsluiten van alle andere oorzaken voor een TIA en TIA-achtige symptomen dan een stenose van de arteria carotis. De voorgestelde diagnostiek houdt onder meer in een computertomografie van de hersenen, lumbale punctie en uitgebreid cardiologisch onderzoek. Dit lijkt onlogisch aangezien TIA's in het door de arteria carotis verzorgde hersengebied bij de helft tot twee derde van de patiënten lijkt te zijn gerelateerd met atheromateuze afwijkingen in de homolaterale arteria carotis interna (EISENBERG e.a. 1977). Meer voor de hand ligt de meest voorkomende oorzaak van deze verschijnselen met zo weinig mogelijk diagnostische stappen aan te tonen. Bovendien blijkt het dure computertomogram voor de diagnostiek van deze syndromen slechts geringe betekenis te hebben (CAMPBELL 1980).

Onze eigen diagnostische werkwijze begint dan ook bij de A. carotis en wel met het, door de auteurs als het niet nuttig beschreven, onbloedige onderzoek van de arteria carotis-tweesprong. Tal van klinische onderzoeken hebben inmiddels aangetoond dat met Doppleronderzoek van de arteria carotis, in combinatie met oculoplethysmografie of fonangiografie, de diagnose en gradering van een stenose met een diametervernauwing van meer dan 30% in meer dan 90% van de gevallen accuraat mogelijk is (HENNERICI e.a. 1981; LUSBY e.a. 1981; KEAGY e.a. 1982; SUMMER e.a. 1982). In een door onze groep uitgevoerd prospectief onderzoek bedraagt het percentage correcte diagnose 95 (VAN BAALEN e.a. 1982). Hierbij werd gebruik gemaakt van

de Doppler-methode met continue ultrageluidsstraal-emissie en spectrale analyse van het signaal.

Bij een positief Doppleronderzoek kan, bij afwezigheid van contra-indicaties voor operatie, zonder overbodige onderzoeken worden overgegaan tot arteriografie en operatieve behandeling van de symptoom veroorzakende laesies. Bij relatieve contra-indicaties (leeftijd ouder dan 65 jaar, vroegere myocardinfarcten etc.) kan het operatierisico (de graad van de stenose is duidelijk gerelateerd aan de CVA-kans (L'HERMITTE e.a. 1968)) worden afgewogen tegen de risico's van een afwachtend of medicamenteus beleid.

Wanneer bij het non-invasieve onderzoek een relevante stenose wordt uitgesloten kan zonder haast een stapsgewijze uitsluiting van andere oorzaken plaatsvinden.

Wij onderschrijven tenslotte een der conclusies van de auteurs namelijk dat het door hen voorgestelde protocol misschien alleen voor henzelf als uitgangspunt kan dienen; voor andere instituten, met name die waar men met het non-invasieve onderzoek van de halsslagaderen aanzienlijke ervaring heeft, is dit zeker niet het geval.

*Literatuur:* BAALEN, J.M. VAN, J.J. JAKIMOWICZ en J. BUTH (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 1656. – CAMPBELL, J.K. (1980) In: F.H. McDOWELL en C.H. MILLIKAN, *Stroke II*, 445. – EISENBERG, R.L., W.R. NEMZEK, W.S. MOORE e.a. (1977) *Stroke* 8, 483. – GIJN, J. VAN, A. STAAL en H. VAN URK (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 1405. – HENNERICI, M., A. AULICH, W. SANDMANN e.a. (1981) *Stroke* 12, 750. – L'HERMITTE, F., J.C. GAUTIER, C. DEROUESNE e.a. (1968) *Arch. Neurol.* 19, 248. – KEAGY, B.A., W.F. PHARR, D. THOMAS e.a. (1982) *Stroke* 13, 43. – LUSBY, R.J., J.P. WOODCOCK, R. SKIDMORE e.a. (1981) *Ultrasound in Med. Biol.* 7, 365. – SUMMER, D.S., J.B. RUSSELL en R.D. MILES (1982) *Surgery* 91, 700.

Eindhoven, september 1982

J. VAN BAALEN  
J. BUTH

Wij danken de collegae Van Baalen en Buth voor hun commentaar, al overschatten zij onze bescheidenheid. Zij stellen de ogenschijnlijk voor de hand liggende vraag, waarom wij bij patiënten met TIA's in het gebied van de A. carotis niet rechtstreeks afstevenen op de bewuste arterie door middel van non-invasief onderzoek in plaats van ons eerst bezig te houden met het opsporen van zeldzamere oorzaken. Het antwoord luidt dat ons beslissingsschema meer gewicht toekent aan het kiezen van de juiste behandeling dan aan het beperken van het aantal diagnostische stappen. Laten wij dit toelichten aan de werkwijze die de collegae Van Baalen en Buth voorstaan.

Stel dat de uitslag van het Doppler-onderzoek wijst op een stenose van de A. carotis. Niet elke mogelijke oorzaak van TIA's is ook dé oorzaak (WINTZEN 1982), en een atherosclerotische vernauwing van de A. carotis interna is onder ouderen niet ongewoon (MARTIN e.a. 1960). Gegevens over de algemene bevolking ontbreken (hier ligt een mooie taak voor het non-invasieve onderzoek), maar bij sommige risico-factoren loopt het percentage patiënten met een asymptomatische stenose van de A. carotis op tot 26%, waarvan de helft beiderzijds is aangetast (HENNERICI e.a. 1981). Andere mogelijke oorzaken van TIA's zijn minder algemeen, en het aantonen van bijv. thrombusvorming in het hart, lues, of een intracerebrale bloeding of tumor heeft dan ook een grotere diagnostische betekenis dan het ontdekken van atherosclerose. Het verwaarlozen van de differentiële diagnose zal tot gevolg hebben dat van tijd tot tijd patiënten cerebrale angiografie en endarteriëctomie