

	<i>Diffuse struma</i>	<i>Multinodulaire struma</i>
Aantal pat.	8	24
Gem. leeftijd	27,6 jr.	51,8 jr.
Leeftijd waarop struma begon (mediaan)	21 jr.	20 jr.
Duur < 4 jr.	5/8(62%)	0/24
4-10 jr.	2/8	2/24
>10 jr.	1/8	22/24 (92%)
Verminderde TSH-respons op TRH	0/6	10/17
Positieve familie-anamnese	6/6	9/15
TGI positief	8/8	22/24

een diffuse struma, terwijl oudere patiënten met een meestal multinodulaire struma „lagere titers” aan TGI hadden. Juist deze bevinding past bijzonder goed bij de ideeën van Studer dat „heavy stimulation with a goitrogen leads to diffuse hypertrophy” en „that typical heterogeneous goiters only develop if a mild goitrogen is present over a long period of time and possibly, if it acts intermittently”.¹

Elte en Van der Heide merken voorts op dat auto-antistoffen gericht tegen schildklierweefsel en celcomponenten daarvan niet of nauwelijks voorkomen bij sporadische non-toxische struma. Echter, schildkliermicrosomale hemagglutinerende antistoffen worden door ons in ca. 30% der gevallen van sporadische non-toxische struma in lage titers aangetroffen, en TSI eveneens in lage titers (bepaald met een zeer gevoelige cytochemische bioassay) zelfs in 70% der gevallen (dit laatste is onlangs door anderen bevestigd²). Wanneer men modificaties aanbrengt in de TBII-assay waardoor de gevoeligheid toeneemt, zijn ook met deze assay positieve resultaten te verkrijgen. Gesteld kan dus worden dat schildklierauto-antistoffen bij sporadische non-toxische struma vrij vaak voorkomen. Bovendien zijn nog andere argumenten te noemen voor een immunogenese van deze vorm van schildkliervergrotingen.

– Voorlopige resultaten van een onderzoek met De Vries en Van Rood tonen dat de frequentie van HLA-Dr3 verhoogd is bij deze patiënten, en wel met ongeveer hetzelfde relatieve risico (ca. 3) als bij de ziekte van Graves.³

– Voorlopige resultaten van onderzoek van T-lymfocyten-subpopulaties bij onze patiënten met sporadische non-toxische struma tonen dat het quotiënt T helper/T suppressor-cytotoxische cellen bij hen verhoogd is, op precies dezelfde wijze als bij de ziekte van Graves.⁴ Ook de in onze klinische les beschreven patiënte had een verhoogde ratio.

– Naar onze ervaring komen de ziekte van Graves en van Hashimoto en overige auto-immuunziekten veelvuldig voor bij familieleden van patiënten met sporadische non-toxische struma (zie de tabel).

Al deze argumenten hebben ons ertoe gebracht een klinische les te schrijven waarin de nadruk wordt gelegd op de waarschijnlijke immunogenese van veel gevallen van sporadische non-toxische struma. Of – om met een van de laatste zinnen van onze les te eindigen – het is de bedoeling geweest om „te laten zien hoe door toepassing van fundamenteel klinisch wetenschappelijk onderzoek de pathogenese van nog onbegrepen schildklierziekten ontraad-

seld wordt” (met reden hebben wij de tegenwoordige tijd gebruikt).

LITERATUUR

- ¹ Studer H. A fresh look at an old thyroid disease: euthyroid and hyperthyroid nodular goitre. *J Endocrinol Invest* 1982; 57-68.
- ² Smyth PPA, Neylan D, O'Donovan DK. The prevalence of thyroid stimulating antibodies in goitrous disease assessed by cytochemical section bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 357-61.
- ³ Farid NR, Boer JC. The major histocompatibility complex and endocrine disease. *Endocr Rev* 1981; 2: 50-86.
- ⁴ Sridama V, Pacini F, Groot LJ de. Decreased suppressor T-lymfocytes in autoimmune thyroid disease detected by monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 316-9.

Amsterdam, januari 1983

W.M. WIERSINGA
H.A. DREXHAGE

Verdiert toediening van 8-methoxypsoralen in de vorm van meladininetabletten de voorkeur bij PUVA-therapie?

Op grond van dierproeven kunnen we de mening van Stolk en Cormane, dat nog andere specialités en galenische vormen dezelfde en zelfs gunstiger biofarmaceutische en farmacokinetische eigenschappen bezitten dan Meladinine,¹ geheel onderschrijven. Om de PUVA-therapie zo efficiënt mogelijk te laten verlopen, komt het er niet enkel op aan zo hoog mogelijke 8-MOP-bloedspiegels te verkrijgen „waarvoor minder stralingsenergie nodig is”. Er spelen nog andere belangrijke factoren mee. Doordat er interindividuele variaties zijn in de 8-MOP-bloedspiegels, maar ook aanzienlijke dag tot dag variaties bij een zelfde persoon, kunnen de 8-MOP-bloedspiegels verschillen van de ene dag tot de andere, zowel wat hun maximumwaarde betreft als het tijdstip waarop die wordt bereikt. De voeding kan hierbij een rol spelen. Wij toonden aan dat de maximale bloedspiegel bij een patiënt die toevallig zijn 8-MOP inneemt met een vetrijke maaltijd één tot twee uur later wordt bereikt dan wanneer dezelfde patiënt zijn 8-MOP nuchter inneemt of met een vetarme maaltijd.² Een optimale UV-A-bestraling zou steeds moeten samenvallen met de maximale bloedspiegel van 8-MOP. Daartoe zou deze bloedspiegel zodanig gestandaardiseerd moeten zijn, zowel naar hoogte als naar tijdstip, dat er zo weinig mogelijk variaties zijn van dag tot dag bij een zelfde persoon.³ Een uniforme resorptie van 8-MOP is hiervoor noodzakelijk. Voor de toedieningsvormen in vaste toestand heeft de kristal grootte van 8-MOP invloed op de resorptie. Toen einde 1980, begin 1981 de kristal grootte van een in België verhandeld produkt zonder verwittiging werd veranderd, ontstonden door de onverwacht hoge bloedspiegels talrijke problemen zoals nausea, maaglast en erytheem.

De resorptie wordt ook beïnvloed door de galenische vorm waarin 8-MOP wordt toegediend. Een vloeibare vorm zal over het algemeen de resorptie verbeteren, waardoor hogere bloedspiegels ontstaan en grotere biologische beschikbaarheid.^{4,6} Ook de hulpstoffen kunnen van invloed zijn. Tot nog toe werd door de industrie met al deze factoren te weinig rekening gehouden, zodat de maximale bloedswaarden en het tijdstip waarop deze worden bereikt, vaak weinig voorspelbaar zijn.

Wij hebben de farmacokinetiek nagegaan van verschillende magistraal bereide en commercieel verkrijgbare 8-MOP-preparaten, o.a. Meladininetabletten (Basotherm, Duitsland), Geroxalencapsules (Gerot Pharmazeutika,

Oostenrijk) en Oxoralencapsules (Elder, V.S.). Elk preparaat werd aan 6 honden driemaal toegediend met intervalperiodes van één week. De bloedspiegels werden bepaald 20 min., 40 min., 60 min., 90 min., 2 u., 4 u., 6 u. en 8 u. na de inname van 8-MOP. Statistisch is geen significant verschil aantoonbaar in biologische beschikbaarheid in de periode tot 8 u. na toediening tussen Meladinine, Geroxalen en Oxoralen. Dit betekent dat verschillen tussen deze vormen enkel verschillen kunnen zijn in tijdstip van maximumwaarde en maximumwaarde zelf. De gemiddelde bloedspiegels van de verschillende produkten twee uur na de inname, het ogenblik waarop de UV-A-bestraling gewoonlijk wordt gegeven, verschilden evenmin.

Wellicht zullen binnenkort preparaten verschijnen die een betere standaardisatie van de 8-MOP-bloedspiegels mogelijk maken en aldus intra-individuele variaties tot een minimum kunnen beperken. Vloeibare vormen zijn een gunstige stap in die richting maar zijn niet erg praktisch omdat een nauwkeurig afmeten van de dosis door de patiënt moeilijk is.

LITERATUUR

- ¹ Stolk, L.M.L. en R.H. Cormane (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 1928.
- ² Roelandts, R., M. van Boven, T. Deheyn e.a. (1981) *Brit. J. Dermatol.* 105, 569.
- ³ Roelandts, R., M. van Boven en P. Adriaens (1981) *Arch. Dermatol.* 117, 758.
- ⁴ Kreuter, J. en T. Higuchi (1979) *J. Pharm. Sci.* 68, 451.
- ⁵ Stolk, L., A. Kammeyer, R.H. Cormane e.a. (1980) *Brit. J. Dermatol.* 103, 417.
- ⁶ Boven, M. van, R. Roelandts, P. Adriaens e.a. (1983) *Arch. Dermatol.* Ter perse.

Leuven, januari 1983

R. ROELANDTS
M. VAN BOVEN
P. ADRIAENS

Wij onderschrijven de door Roelandts e.a. gepropageerde standaardisatie van 8-MOP-bloedspiegels. In verscheidene onderzoeken is aangetoond, dat standaardisatie van het tijdstip van de maximumconcentratie met toedieningsvor-

men met snelle absorptie, zoals de door Roelandts e.a. genoemde vloeibare vormen, goed mogelijk is. Deze toedieningsvormen zijn onder te verdelen in olie in wateremulsies^{1,2} en oververzadigde waterige oplossingen.³ Overigens zijn geen van deze oplossingen in de handel verkrijgbaar, maar kunnen in de apotheek bereid worden.

Het door Roelandts e.a. genoemde bezwaar van het nauwkeurig afmeten achten wij niet zo groot. Eventueel zou dit ondervangen kunnen worden door iedere dosis apart te verpakken: eenheidsafleveringsverpakking. Bovendien is juist met een vloeibare toedieningsvorm nauwkeuriger doseren mogelijk in vergelijking met de gebruikelijke vaste toedieningsvormen, tabletten of capsules met 10 mg 8-MOP. In onze ervaring veroorzaakte de waterige oplossing nogal eens maagklachten. De emulsie deed dit in mindere mate, maar daarvan was de „biologische beschikbaarheid” aanmerkelijk kleiner.

Onlangs is een zachte gelatinecapsule met 10 mg 8-MOP in oplossing als toedieningsvorm voorgesteld.⁴ De absorptiesnelheid van 8-MOP uit deze capsule is vergelijkbaar met de eerder genoemde vloeibare vormen en er traden weinig maagklachten op.

De intra-individuele variatie in de hoogte van de maximumconcentraties kan behalve door slechte absorptie ook worden veroorzaakt door variatie in de mate van „first pass” eliminatie. Dit maakt standaardisatie van de hoogte van de bloedconcentraties moeilijk. Wel zal de variatie bij hogere bloedconcentraties verminderen.⁵

LITERATUUR

- ¹ Boven, M. van, R. Roelandts, P. Adriaens e.a. (1983) *Arch. Dermatol.* Ter perse.
- ² Stolk, L.M.L. (1982) *Pharm. Weekbl.* 117, 609.
- ³ Monbaliu, J., M. Bogaert, De Bersaques e.a. (1981) *Dermatologica* 163, 468.
- ⁴ Nitsche, V., M. Raff en H. Bardach (1981) *Arch. dermatol. Res.* 271, 11.
- ⁵ Schäfer-Korting, M. en H. Korting (1982) *Arch. dermatol. Res.* 272, 1.

Amsterdam, januari 1983

L. STOLK
R.H. CORMANE

BERICHTEN

Buitenland

GROOT-BRITANNIË

Hemorragische shock en encefalopathie bij jonge kinderen door onbekende oorzaak. – In 1982 werden in het Hospital for Sick Children in Londen 7 kinderen, van 3-7 jaar, opgenomen die leden aan een fulminante hemorragische shock en encefalopathie. De ziekte begon met convulsies, koorts, waterige diarree en shock. Er bestonden uitgebreide intravasculaire stolling, trombocytopenie en bloedingen. Vijf van de kinderen overleden. De twee anderen hadden ernstige neurologische afwijkingen. De ziekte toonde overeenkomst met virale hemorragische koorts en met door toxinen veroorzaakte shock. Er werd echter geen oorzaak gevonden. (*Comm. Dis. Rep.* 82/51.)

Eliminatie van tumorcellen uit voor reïnfusie bestemde beenmergcellen. – Radiotherapie en cytotoxische geneesmiddelen tegen kanker kunnen in hoge dosis het beenmerg beschadigen. Door dit vóór de therapie buiten het lichaam te brengen en het erna weer in te brengen kan men dit

voorkomen. Bij de reïnfusie van de beenmergcellen kunnen tumorcellen die daarin waren geïnfiltreerd, zoals bijvoorbeeld bij long- en borstcarcinoom is waargenomen, recidieven veroorzaken. Buckman e.a. van het Ludwig Institute for Cancer Research, Sutton, Surrey, hebben tumorcellen in vitro uit beenmergcellen geëlimineerd door lysis met complement en monoclonale antistoffen (*Lancet* (1982) II, 1428). De in het instituut bereide antistof Fib-75 was een muize-IgG_{2a}, gericht tegen een menselijk antigeen (een glycoproteïne) dat voorkomt op de meeste normale epitheelcellen en tumorepitheelcellen, echter niet op lymfoïde of beenmergstamcellen. Tot 10⁵ blaascarcinoomcellen in 10⁷ beenmergcellen konden langs deze weg onschadelijk worden gemaakt. In celklompen van 500 en meer drongen de antistoffen onvoldoende door, maar dergelijke celklompen zouden in beenmerg niet zijn gevonden.

ZUID-AFRIKA

Remming van de groei van kankercellen door gamma-linolzuur. – De veronderstelling is geuit dat de maligne groei van kankercellen het gevolg is van een gebrek aan prosta-