

MacNair et al. stellen dat ze aan de hand van leverfuncties bij 988 patiënten die gedurende een periode tot 18 maanden met ketoconazol, 200-400 mg per dag, werden behandeld, bij 11% van deze patiënten voorbijgaande leverfunctiestoornissen zagen.¹ Bij 1,2% was dit voor de behandeling, bij 0,8% tijdens de behandeling (en bij 9% voor en tijdens de behandeling het geval. Te zamen zagen zij dus mogelijk tot 10% voorbijgaande leverfunctiestoornissen tijdens behandeling.) Janssen en Symoens vermeldden de leverfuncties van 1074 patiënten voor en gedurende ketoconazolbehandeling;² 14% van deze patiënten toonden voor en (of) gedurende behandeling leverfunctiestoornissen, waarvan 8% verhoogde enzymwaarden voor de behandeling en 11% gedurende de behandeling. Een stijging dus van 3% tijdens de behandeling. Tevens worden nog twee patiënten vermeld die met ketoconazol wegens onychomycose werden behandeld, en die aan levercelnecrose, in levercoma, overleden.

LITERATUUR

- ¹ MacNair AL, Gascoigne E, Heap J, Schuermans C, Symoens J. Hepatitis and ketoconazol therapy. *Br Med J* 1981; 283: 1058-9.
- ² Janssen PAJ, Symoens JE. Hepatic reactions during ketoconazol treatment. *Am J Med* 1983; Jan 24: 80-5.

Helmond, maart 1983

N.J.M. KRAMER
L.P. MONTNOR
P.H.E. BERGHUIS

Plaatselijk toegepaste fibrinolytische stoffen bij het hartinfarct

In een commentaar op de plaatselijke toepassing van fibrinolytische stoffen bij het hartinfarct raadt Vreeken de individuele clinicus terecht aan terughoudend te zijn.¹ Op de argumentatie is echter wel enige kritiek te leveren. Vreeken stelt, dat bij patiënten die bij opname nog geen verhoogd CPK-gehalte in het bloed hebben, de diagnose „dreigend myocardinfarct” gesteld moet worden. Nu is gewoonlijk een CPK-stijging pas 6-8 uur na het begin van infarctering meetbaar. Dit enzymgehalte heeft dus bij de differentiële diagnose acuut dan wel dreigend infarct geen waarde gedurende de uren waarin men fibrinolytische therapie zou willen beginnen. In de praktijk blijkt er bovendien maar een zeer kleine kans te zijn, dat patiënten met een typische anamnese voor acuut myocardinfarct en met persisterende ST-elevaties achteraf geen infarct blijken te hebben. Al is misschien niet elk afgesloten vat getromboseerd, een feit blijft dat ca. 75% van de afgesloten vaten onder streptokinase-behandeling binnen een uur opengaat.²⁻⁸ Het ligt voor de hand dat dit bereikt wordt door stimulering van de fibrinolyse. Behalve de lokale werking, treedt er zelfs bij lage dosering van streptokinase ook een belangrijke algemene fibrinogenolyse op, zoals blijkt uit eigen onderzoek⁹ en dat van anderen.^{10 11} De verlaging van de viscositeit van het bloed in de kransslagaderen waartoe dit kan leiden, heeft overigens geen invloed op de angiografische resultaten zoals Vreeken meent: men gebruikt tenslotte steeds hetzelfde contrastmiddel, waarmee eerst geen, later wel doorstroom wordt aangetoond.

In zijn opvatting over het natuurlijke beloop wordt Vreeken gesteund door De Wood: bij de patiënten die binnen 4 uur gecatheteriseerd werden, bestond in 87,3% van de gevallen een totale afsluiting, na 6-24 uur was dit percentage 66.¹² Maar voor degenen die na 4-6 uur onderzocht werden, bedroeg dit percentage nog 85,3. Dus bij

2,0% is spontaan rekanalisatie opgetreden in een periode waarin met streptokinase-behandeling 60-80% wordt bereikt. Over de late resultaten valt inderdaad nog weinig te zeggen ondanks berichten over verbetering van de functie van de linker ventrikel na geslaagde transluminale coronarioplastiek.^{8 13-16}

Er zijn casuïstische mededelingen over onder angiografische controle ontstane coronariatrombose met een binnen 20 minuten daarop volgende geslaagde poging tot transluminale coronarioplastiek. Deze tonen aan, dat redding van alle myocardecellen binnen een zeker tijdsverloop mogelijk is.¹⁸ De prognose van het acute infarct kan misschien door de combinatie van deze agressieve benadering met aansluitend angioplastiek worden verbeterd.¹⁷ Voor het noodzakelijke verdere onderzoek kan in ons land gebruik worden gemaakt van de goede samenwerking tussen academische en perifere ziekenhuizen. Het academisch ziekenhuis kan daarbij een belangrijke coördinerende rol spelen, terwijl juist het perifere ziekenhuis met zijn eenvoudige organisatiestructuur en gemakkelijke bereikbaarheid voor vrijwel iedere Nederlander voor de noodzakelijke, zeer vroegtijdige behandeling kan zorgdragen.¹⁹

LITERATUUR

- ¹ Vreeken J. Plaatselijk toegepaste fibrinolytische stoffen bij het hartinfarct. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 2196-200.
- ² Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, et al. Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation* 1981; 63: 307-17.
- ³ Ganz W, Buchbinder N, Marcus H, et al. Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 101: 4-13.
- ⁴ Ganz W, Ninomiya K, Hashida J, et al. Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: Experimental background and clinical experience. *Am Heart J* 1981; 102: 1145-8.
- ⁵ Lee G, Amsterdam EA, Low R, et al. Efficacy of percutaneous transluminal coronary recanalization utilizing streptokinase thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 102: 1159-67.
- ⁶ Merz W, Dörr R, Rentrop P, et al. Evaluation of the effectiveness of intracoronary streptokinase infusion in acute myocardial infarction: Postprocedure management and hospital course in 204 patients. *Am Heart J* 1981; 102: 1181-7.
- ⁷ Rutsch W, Scharlt M, Mathey D, et al. Percutaneous transluminal coronary recanalization: Procedure, results, and acute complications. *Am Heart J* 1981; 102: 1178-81.
- ⁸ Reduto LA, Freund GC, Gaeta JM, et al. Coronary artery reperfusion in acute myocardial infarction: Beneficial effects of intracoronary streptokinase on left ventricular salvage and performance. *Am Heart J* 1981; 102: 1168-77.
- ⁹ Brommer EJP, Six AJ. Systemic fibrinolytic effects of low dose streptokinase in myocardial infarction. *Haemostasis* 1982; 12(1-2): 18 (abstr).
- ¹⁰ Rubin R, Comerota A, Soulen R, et al. Intra arterial therapy for peripheral arterial disease. *Blood* 1982; 60: 221a (abstr).
- ¹¹ Tabari KK, Rubinstein MD, Robinson MC, et al. Systemic fibrinolysis associated with intracoronary streptokinase infusion. *Am J Cardiol* 1982; 49: 974 (abstr).
- ¹² Wood MA de, Spores J, Notske R, et al. Prevalance of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
- ¹³ Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, et al. Changes in left ventricular function after intracoronary streptokinase infusion in clinically evolving myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 102: 1188-93.
- ¹⁴ Hooghoudt TEH, Serruys PW, Reiber JHC, et al. The effect of recanalization of the occluded coronary artery in acute myocardial infarction on left ventricular function. *Eur Heart J* 1982; 3: 416-21.
- ¹⁵ Simoons MR, Wijns W, Balakumaran K. The effect of intracoronary thrombolysis with streptokinase on myocardial thallium distribution and left ventricular function assessed by blood-pool scintigraphy. *Eur Heart J* 1982; 3: 433-40.
- ¹⁶ Timmis GC, Gangadharan V, Hauser AM, et al. Intracoronary streptokinase in clinical practice. *Am Heart J* 1982; 104: 925-38.
- ¹⁷ Fioretti P, Simoons ML, van den Brand M, et al. Interim rapport 20.10.82 over de resultaten (klinisch beloop) van de streptokinase trial. (Gegevens overgenomen met toestemming van ML Simoons).
- ¹⁸ Schofer J, Krebber HJ, Bleifeld W. Acute coronary artery occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty: Reopening by intracoronary streptokinase before emergency coronary artery surgery to prevent myocardial infarction. *Circulation* 1982; 66: 1325-31.

¹⁹ Müller EJ. Toepasbaarheid van de behandeling van het acute hartinfarct met streptokinase in een middelgroot ziekenhuis. 1982, Rapportage verleende subsidies; Nederlandse Hartstichting.

Leiden, februari 1983

A.J. SIX

Na het verschijnen van mijn commentaar kwam mij ook de mening van de Amerikaanse Food and Drug Administration over de therapeutische intracoronaire fibrinolyse onder ogen: „No clinical investigations have been completed that assess the salvage of myocardial tissue, determine the amount of reduction (if any) in morbidity and mortality and identify the population of patients that may benefit the most from the procedure”.¹ De argumentatie van mijn commentaar geeft collega Six echter nog wat problemen. Ik dacht dat zijn problemen meevielen: Ik ben het geheel met hem eens, dat de CPK-waarde bij het begin van de streptokinase-infusie geen rol speelt bij de diagnose omdat deze pas later bekend wordt. Daarom dacht ik dat er zo nu en dan patiënten behandeld zouden moeten worden die achteraf gezien toch een dreigend infarct gehad zouden hebben. Men zou zelfs hopen, dat een „dreiging” door tijdige streptokinasebehandeling zou worden afgewend. Ik vond daar geen enkel gegeven over in de literatuur zodat mijn vermoeden blijft bestaan, dat streptokinase van een dreigend infarct een echt infarct kan maken. Ik ben collega Six dankbaar voor de vermelding van maar één gepubliceerd geval waarbij de dreiging onder invloed van een tijdige behandeling met streptokinase niet door ging. Ik heb dat niet kunnen vinden. Met een lokale placebobehandeling zou men dat in ieder geval zo nu en dan eens verwachten. Uiteraard is het zo, dat langdurig (hoe lang?) persisteren van een ST-elevatie de diagnose hartinfarct steeds waarschijnlijker maakt. De meeste therapeuten wachten echter niet om te kijken of de ST-verhoging gedurende een bepaalde tijd persisteert maar beginnen met de streptokinasebehandeling omdat ze hartspierweefsel willen redden. Of er wat gered wordt, kan echter alleen maar uit onderzoek met een goede controlegroep blijken, die gedurende ten minste één jaar wordt gevolgd. En die bestaat nog niet. De beschouwing door collega Six over de viscositeit kan ik niet volgen. Streptokinase verlaagt het fibrinogeen (Six toont het zelf aan); dit vermindert de neiging tot geldrolvorming der erythrocyten en daardoor de viscositeit. Met het contrast-

middel heeft dit niets te maken. Door de vooral lokaal sterk veranderde viscositeit hoeven veranderde angiografische plaatjes geen reële veranderingen aan te tonen.

LITERATUUR

¹ Murano G, Donohue DM. Intravenous streptokinase in myocardial infarction. *New Engl J Med* 1983; 308: 343.

Amsterdam, maart 1983

J. VREEKEN

Chronische idiopathische intestinale pseudo-obstructie

Het artikel van Lijftogt, Pols en Stuifbergen¹ geeft ons aanleiding tot een enkele opmerking. Wij misten bij de beschreven casus het onderzoek naar het gehalte van C-I-esteraseremmer in het serum, dan wel in de differentiële diagnose van genoemd ziektebeeld het angioneurotisch oedeem (C-I-esteraseremmer-deficiëntie). Dit naar aanleiding van de treffende analogie van de beschreven ziektegeschiedenis met twee door ons waargenomen casus. Het betrof twee patiënten die zich aanvankelijk beiden presenterden met het beeld van een acute buik. Bij beide patiënten werd na uitgebreid onderzoek tenslotte een C-I-esteraseremmer-deficiëntie aangetoond. Een van de patiënten kreeg in een latere fase ook andere verschijnselen van angioneurotisch oedeem (zwellen hand en scrotum). De behandeling bestond uit danazol en bij exacerbaties de gezuiverde C-I-esteraseremmer.

Onzes inziens dient angioneurotisch oedeem dan ook in de differentiële diagnose van chronische intestinale pseudo-obstructie te worden betrokken; een ziekte die overigens vaak verloopt onder het beeld van een recidiverende acute obstructie.

LITERATUUR

¹ Lijftogt HJA, Pols HAP, Stuifbergen WNHM. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 105-9.

Darhuizen,
Utrecht,
Heemskerk, februari 1983

W. DEN BOER
A.G.M. HOOFWIJK
M.G. STOLK

BERICHTEN

Buitenland

AUSTRALIË

Nadelige effecten van het solarium op de immuniteit. – Sterke zonbestraling verhoogt de kans op het ontstaan van melanomen van de huid. De tumoren ontwikkelen zich vaak juist op plaatsen die niet aan een sterke bestraling waren blootgesteld. Men neemt aan dat er een „zonnefactor” wordt gevormd die de melanoomvorming „ergens” in de huid bevordert. Bij muizen heeft men na ultravioletbestraling immunologische veranderingen gevonden en een vermindering van het aantal cellen van Langerhans in de basale laag van de opperhuid. Dit zou tumorgroei bevorderen. Hersey e.a. (*Lancet* 1983; i: 545-8) hebben nagegaan of bij UV-bestraling van de menselijke huid ook dergelijke veranderingen optreden. Daartoe werden proefpersonen

dagelijks een halfuur bestraald in een handelssolarium met lage-drukkwikdamplampen. Deze lampen zouden een laag percentage (0,04%) UVB-straling hebben en 10,6% UVA-straling. De behandeling duurde 12 dagen. Twee dagen na afloop hiervan vond men een verminderde gevoeligheid van de huid voor dinitrochlorobenzol, die de onderzoekers toeschreven aan een activering van de suppressor T-lymfocyten door het UV-licht. Vervolgens constateerden zij een vermindering van de verhouding T-helper- en T-suppressorcellen. Tevens een verminderde activiteit van de natural killer T-cellen tegen melanoomcellen. En tenslotte werd een verminderde productie vastgesteld van immunoglobuline G (IgG) die ook werd toegeschreven aan verandering van de activiteit van de T-suppressorcellen. Deze bevindingen stemden overeen met die welke bij muizen na UV-bestraling en bij psoriasispatiënten na fotochemothera-