

Financiële steun van de Stichting „De Drie Lichten”

De Stichting „De Drie Lichten” nodigt gegadigden uit vóór 30 november 1983 hun aanvragen in te dienen bij haar secretaris.

Steun kan worden verleend aan Nederlandse artsen ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek op medisch gebied. Zulk een steun, die slechts een aanvullend karakter kan hebben, betrefte bij voorkeur levensonderhoud van hen die een onderzoek zouden willen verrichten, doch daarvan door financiële omstandigheden worden weerhouden. Daarnaast bestaat de mogelijkheid gelden ter beschikking te stellen, in verband met het voorgenomen onderzoek, voor te maken onkosten. Voorts kan worden overwogen iemand

in de gelegenheid te stellen hulp personeel in dienst te nemen.

Het is thans eveneens mogelijk financiële steun te verlenen aan a.s. artsen die participeren in een onderzoek. De aanvraag dient te geschieden door degene die de primaire verantwoordelijkheid draagt voor het onderzoek.

De aanvragen dienen een nauwkeurige omschrijving te geven van de doelstelling en methode van het onderzoek en vergezeld te gaan van een begroting, aanbevelingen en een curriculum vitae.

Prof.dr. A. HUSON, *secretaris*
Anatomisch-Embryologisch Laboratorium,
Wassenaarseweg 62,
2333 AL Leiden

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking)

Veiligheid van therapeutica en preventieve middelen, en het citeren van literatuur

Offerhaus heeft in het Tijdschrift een bespreking gewijd aan de risico's van leverbeschadiging en nieraandoening bij gebruik van paracetamol alléén of in combinatie.¹ In het gedeelte van zijn commentaar dat handelde over paracetamolhoudende combinatiepreparaten, gaf hij er in verband met het veroorzaken van nefropathie blijf van bedenkingen te hebben tegen mengsels van paracetamol en acetosal.

Bij het doornemen van de door Offerhaus aangehaalde literatuur kwam het mij voor, dat zijn bedenkingen onvoldoende waren gefundeerd. Zo heeft zijn zinsnede: „vindt een belangrijke ondersteuning in dierproeven” een uiterst smalle basis. Wanneer men referentie 4² uit zijn referentie 21³ opslaat, dan kan men daarin op pag. 69 lezen dat paracetamol en aspirine slechts in 1 onderzoek bij ratten papillaire necrose veroorzaakten. Een even smalle basis heeft zijn uitspraak: „De aanwijzingen, dat de combinatie van acetosal en paracetamol kwaad kan, nemen echter van dag tot dag toe”. Die uitspraak baseert hij op zijn referenties 21³, 25⁴ en 26⁵. Opvallenderwijs zijn er in ref. 26⁵ geen gegevens over de combinatie paracetamol-acetylsalicylzuur terug te vinden. Volgens een literatuurcitaat uit 25⁴ – een 17-regelige anonieme mededeling – schijnen in Australië paracetamol-aspirinemengsels even belangrijke oorzaken van nefropathie te zijn als fenacetine-aspirinemengsels en kan hetzelfde niet worden gezegd voor Engeland, de rest van Europa en Noord-Amerika. Door ref. 21³ aan te halen wordt al evenmin een groot aantal harde argumenten aangedragen. Naast de ene dierstudie die hierboven reeds is genoemd, wordt in die referentie een mogelijke verklaring gegeven voor het geval, dat de combinatie paracetamol-acetylsalicylzuur nierlijden zou veroorzaken. Inhoudelijk kloppen die verklaring – althans gedeeltelijk – en de door Offerhaus gegeven versie ervan overigens niet. In de eerste plaats is paracetamol geen oxydans. Verder is prostaglandine-endoperoxydesynthetase niet een enzymstelsel, dat weefsel beschermt tegen beschadiging door oxydantia. Het zet juist in nierweefsel paracetamol om in een reactief intermediair, zodat mag worden verwacht dat de gevolgen van de remming van het enzym door acetylsalicylzuur eerder positief zullen zijn, dan negatief.

Mede in aansluiting op het punt van de metabole activering zou ik over de combinatie paracetamol-acetylsalicylzuur nog het volgende naar voren willen brengen: daar één van de primaire essentiële processen die voorafgaan aan weefselbeschadiging ook in de nier glutathiondepletie is⁶ en daar de mate van glutathiondepletie duidelijk afhankelijk gebleken is van de paracetamoldosis, is het gunstig wanneer die dosis kan worden verlaagd door te combineren met een „equianalgesic” component,⁷ te weten acetylsalicylzuur. Daarbij komt dan nog, hetgeen hierboven reeds is gemeenreerd, dat acetylsalicylzuur de bio-activering van paracetamol in nierweefsel zou kunnen remmen, wat ook een geringere glutathiondepletie tot gevolg zou hebben.

Het vorenstaande is bedoeld om er nog eens de nadruk op te leggen dat ook de schattingen van intoxicatierisico's die voorafgaan aan het aan- en ontraden van het gebruik van therapeutica en preventieve middelen gebaseerd dienen te zijn op verzamelingen van consistente onderzoekresultaten.

LITERATUUR

- 1 Offerhaus L. Hoe veilig is paracetamol? Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 1058-60.
- 2 Murray TG, Goldberg M. Analgesic-associated nephropathy in the U.S.A.: Epidemiologic, clinical and pathogenetic features. Kidney Int 1978; 13: 64-71.
- 3 Goldberg M. Analgesic nephropathy in 1981: Which drug is responsible? JAMA 1982; 247: 64-5.
- 4 Anonymous. What are the side effects of taking daily doses of aspirin 300 mg plus paracetamol 250 mg for many years other than gastrointestinal side effects? Br Med J 1980; ii: 217.
- 5 Offerhaus L. Fenacetine of paracetamol? Ned Tijdschr Geneesk 1980; 124: 512-5.
- 6 McMurtry RJ, Snodgrass WR, Mitchell JR. Renal necrosis, glutathione depletion and covalent binding after acetaminophen. Toxicol Appl Pharmacol 1978; 46: 78-100.
- 7 Cooper SA. Comparative analgesic efficacies of aspirin and acetaminophen. Arch Intern Med 1981; 141: 282-5.

Amsterdam, augustus 1983

J. DE VRIES

„L'histoire se repète”: De twijfelachtige of negatieve farmacologische onderzoeken over de potentiële risico's van de combinatie fenacetine-acetylsalicylzuur hebben een onmiskenbaar vertragende werking uitgeoefend op de discussie of fenacetine in analgetische combinatiepreparaten nog wel als aanvaardbaar beschouwd moest worden, gezien in het *klinische* licht van de enorme schade, die dergelijke

preparaten op nefrologisch gebied hebben aangericht. Het is nu zo ver, dat fenacetine van het toneel verdwenen is, maar een *sluitend* dierexperimenteel bewijs, dat ofwel fenacetine alleen ofwel de combinatie met acetylsalicylzuur nefrotoxisch is, is nog steeds niet geleverd.

Precies hetzelfde dreigt nu te gebeuren met de bij de farmaceutische industrie om andere dan wetenschappelijke redenen zo populaire combinatie van paracetamol en acetylsalicylzuur. Wij verkeren nu echter in de gelukkige omstandigheid, dat paracetamol ook als monopreparaat in de handel is, en dat sommige landen uit het fenacetineverhaal de les hebben geleerd, dat dergelijke combinatiepreparaten van analgetica uit den boze zijn. In ieder geval zijn wij nu over een aantal jaren in de gelegenheid om bij het dempen van de put de verdronken nefrologische kalveren te kunnen rangschikken naar de oorzaak van hun verdrinkingdood. Het betreurenswaardige facet is echter, dat er wederom – in principe onnodige – slachtoffers zullen moeten vallen om achter de waarheid te komen. Het is even betreurenswaardig, dat De Vries systematisch uit mijn beide artikelen de, zonder enige twijfel zwakke, farmacologische argumenten heeft uitgeselecteerd met voorbijgaan aan de sterkere klinische argumenten. De historie van de fenacetine, al dan niet in combinatie met andere analgetica, waarvan de weg geplaveid is met vele honderden dodelijke slachtoffers door tumoren van de urinewegen en nierinsufficiënties, heeft ons de duidelijke les geleerd dat het zinloos en gevaarlijk is om te wachten op een sluitend dierexperimenteel bewijs, en dat het verre de voorkeur verdient om af te gaan op klinisch-epidemiologische gegevens, hoe deficiënt die dan ook, gezien vanuit het standpunt van de pure wetenschapper, mogen zijn. Ook de argumenten voor de introductie van de combinatie paracetamol/acetylsalicylzuur zijn theoretisch, en zij hebben niet het voordeel van de twijfel; als enig combinatiepreparaat een of meer bijwerkingen veroorzaakt, die niet met absolute zekerheid tot een van de componenten te herleiden zijn, is de enig juiste maatregel om de „rechallenge” te verrichten met de aparte bestanddelen, en niet weer met een andere combinatie. Het is en blijft aan de voorstanders van dergelijke combinatiepreparaten om aan te tonen, dat het middel *klinisch relevante* voordelen (en evenmin klinisch relevante nadelen) heeft ten opzichte van de als monotherapie toegepaste bestanddelen. Ook dat bewijs ontbreekt.

Amsterdam, september 1983

L. OFFERHAUS

Een epidemiologisch onderzoek naar de mogelijkheden van vroege diagnostiek van longcarcinoom in de huisartspraktijk

In zijn commentaar op het onderzoek van Huygen et al. houdt Sluiter een vurig pleidooi voor een bevolkingsonderzoek op longkanker.^{1,2} Dit ondanks het feit dat nog niet is aangetoond, dat therapie bij longkankerpatiënten op het moment dat zij als zodanig via screening ontdekt zijn, effectiever is dan therapie, die toegepast wordt bij longkankerpatiënten die zich met klachten bij de arts melden.^{3,4} Ten einde de vroege diagnostiek een efficiënt gebeuren te laten zijn, adviseert Sluiter verder de screening van risicogroepen, in dit geval mensen met CARA: „Voorshands lijkt het raadzaam de vrij overtuigende gegevens uit de literatuur over de samenhang tussen CARA en carcinoom te blijven hanteren, en de CARA als een onmiskenbare risicofactor

voor het ontstaan van een bronchuscarcinoom te beschouwen.” Op de leeftijd van 40-64 jaar zou CARA bij 20-30% van de bevolking voorkomen; 2-4% van deze leeftijdsgroep wordt wegens CARA medisch begeleid.⁵ Indien CARA-patiënten inderdaad het hoge risico op longkanker lopen, waarop vooral de Groningse school ons wijst, dan zou een onmiddellijke start van bevolkingsonderzoek onder CARA-mensen gerechtvaardigd zijn. De vraag van Huygen blijft dan echter nog even valide: Hoe spoor ik deze mensen nu weer op? Via de huisarts lijkt dit niet de weg te zijn. Dit verband nu, tussen CARA en longkanker, wilden de Nijmeegse huisartsen nog eens in een prospectief onderzoek bevestigd zien. Berekeningen aan de hand van reeds eerder gepubliceerde tabellen leveren een relatief risico van 15 en meer op voor wel/niet CARA ten opzichte van longkanker.⁶ Dit wil zeggen: een CARA-patiënt loopt zeker 15 keer zoveel risico op longkanker als een vergelijkbaar gezond, maar rokend individu. Het resultaat is afkomstig uit een patiënt-controle-onderzoek dat in 1960-1962 werd uitgevoerd. Inderdaad is er geen ander Nederlands onderzoek naar de relatie CARA-longkanker. De buitenlandse literatuur is eveneens zeer karig. Het door Sluiter aangehaalde onderzoek van Cohen et al. blijkt bij nalezen helemaal niet tot een hoge correlatie tussen CARA en bronchuscarcinoom te leiden.⁷ Deze onderzoekers concluderen alleen dat familieleden van longkankerpatiënten en van CARA-patiënten (chronic obstructive pulmonary disease) vaker een slechte longfunctie hebben dan overeenkomstige familieleden van mensen zonder longziekten. Davis onderzocht wel de relatie tussen bronchuscarcinoom en chronische obstructieve longziekte.⁸ Zij verrichtte een follow-up onderzoek van gemiddeld 4,5 jaar bij 835 personen met „chronic obstructive pulmonary disease” in de periode 1955-1975. Tweeënveertig van hen kregen longkanker; bij 30 werd de diagnose histologisch bevestigd. Deze incidentie is ongeveer 4 keer zo hoog als de incidentie in enige andere doorsnee populatie van mannen. Helaas gaat hier de vergelijking mank omdat met deze controlegroepen uit de literatuur geen juiste vergelijking gemaakt kon worden omtrent met name leeftijdsverdeling en de precieze rookstatus.

Nieuw onderzoek naar de relatie CARA-longkanker lijkt op zijn plaats. Aangezien Sluiter de screening van CARA-patiënten via de huisarts wil laten lopen, kan dan tevens gepoogd worden de vraag van Huygen te beantwoorden: Hoe spoor ik CARA-patiënten op?

LITERATUUR

- ¹ Huygen FJA, Hoogen HJM van den, Ferrée H, Smits AJA. Een epidemiologisch onderzoek naar de mogelijkheden van vroege diagnostiek van longcarcinoom in de huisartspraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd 1983; 127: 1187-91.
- ² Sluiter HJ. Een epidemiologisch onderzoek naar de mogelijkheden van vroege diagnostiek van longcarcinoom in de huisartspraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd 1983; 127: 1200-2.
- ³ Brett GZ. The value of lung cancer detection by 6-monthly chest radiographs. Thorax 1968; 23: 414-20.
- ⁴ Lilienfield A, et al. An evaluation of radiologic and cytologic screening for the early detection of lung cancer. Cancer Research 1966; 26: 2083-121.
- ⁵ Lende R van der. Epidemiology of chronic non-specific lung disease (chronic bronchitis). Groningen, 1969. Proefschrift.
- ⁶ Wal AM van der. Chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) als voorwaarde voor het ontstaan van het bronchuscarcinoom. Groningen, 1964, bl. 78 en 88. Proefschrift.
- ⁷ Cohen BH, Diamond EL, Graves CG, et al. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1977; ii: 523-6.
- ⁸ Davis AL. Bronchogenic carcinoma in chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 1986; 235: 621-2.

Nijmegen,
Maastricht, augustus 1983

A.L.U. VERBEEK
F. STURMANS