

Combinatiepreparaten. Fenylbutazon en oxyfenbutazon zijn in combinatie met andere middelen toegepast (bijv. met isopropylaminofenazon en prednison). Het College is van oordeel dat toepassing van dergelijke combinaties niet rationeel is. De produkten voldoen niet aan de eisen die momenteel aan combinatiepreparaten worden gesteld en komen dan ook niet in aanmerking voor inschrijving. Vóór 1 januari 1985 zullen alle combinaties uit de handel zijn genomen; deze zijn:

- Delta-Butazolidin, dragees (RVG 03880);
- Irgapyrin, dragees (RVG 03882) en zetpillen (RVG 03883);
- Phenylbutazon 100 mg/isopropylaminophenazon 200 mg, omhulde tabl. (RVG 51111);
- Phenylbutazonum comp., dragees (RVG 50210), comp. I, dragees (RVG 50201) en comp. II, dragees (RVG 50207);
- Phenylbutazonum et prednisonum, dragees (RVG 51793);
- Phenylbutazonum 100 mg/isopropylaminophenazonum 200 mg, dragees (RVG 53265);
- Tomanol, dragees (RVG 03587) en zetpillen (RVG 03588).

Rijswijk, oktober 1984

DRS. R.A. DROST,
*secretaris van
het College ter beoordeling van
geneesmiddelen*

Fonds Doctor Catharine van Tussenbroek

Het bestuur van deze Stichting, waarin is opgenomen het Steunfonds van de Vereniging van Vrouwen met Academische Opleiding, maakt bekend, dat in 1985 wederom studiebeurzen beschikbaar worden gesteld, die een bedrag van f 2500,- als regel niet te boven zullen gaan. Deze beurzen zijn bestemd voor Nederlandse vrouwen, die haar studie aan universiteit of hogeschool hebben voltooid en

gespecialiseerd wetenschappelijk werk willen verrichten in of buiten Nederland. Aan bijna-afgestudeerde vrouwen kunnen aanmoedigingsbeurzen van maximaal f 1000,- toegekend worden. Bij uitzondering kunnen ook buitenlandse, in Nederland wonende, vrouwen in aanmerking komen voor een beurs. Langdurige studie in het buitenland kan niet gesubsidieerd worden, met uitzondering van een bijdrage in de reiskosten daarvoor. Als regel worden projecten niet achteraf gesubsidieerd.

Aanvragen met een levensbeschrijving (personalia, studieverloop enz.), een duidelijk onderzoeksplan en een uitgewerkte begroting worden vóór 1 april 1985 in twaalfvoud ingewacht bij de secretaris. Men wordt verzocht twee brieven van aanbeveling bij te voegen. Meezenden van een pasfoto wordt op prijs gesteld, evenals vermelding van telefoonnummer.

Mw. drs. E. Dobber, *secretaris*,
Rozenoord 93,
1181 MC Amstelveen,
tel. 020-410036 of 5222207.

Chibret-prijs

Deze internationale prijs zal in 1986 voor de derde maal worden uitgereikt aan een jonge onderzoeker op het terrein van de oogheelkunde. Aan de prijs is voor de onderzoeker een bedrag van \$ 8.000,- en voor het instituut waaraan het onderzoek is verricht een bedrag van \$ 4.000,- verbonden. Mededinging is mogelijk voor kandidaten jonger dan veertig jaar die, als voornaamste onderzoeker of als eerste auteur van een in het Engels gesteld manuscript, onderzoek hebben verricht op een van de volgende gebieden: oogafwijkingen veroorzaakt door immunologische mechanismen; de pathogenese van oedeem van de retina; voeding (dieet) en oogziekten of de nervus opticus en glaucoom. Inzendingen dienen voor 15 november 1985 te zijn verzonden.

Inlichtingen verstrekt W.D.A.G. Peters, postbus 581, 2003 PC Haarlem; tel. 023-319330, tst. 2225.

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)

Transient ischaemic attacks en het voorkómen van herseninfarcten, de behandeling anno 1984

Van Gijn et al. verdedigen in het Tijdschrift (1984, bl. 1777) de behandeling van cerebrale TIA met 1000-1300 mg acetylsalicylzuur (ASZ; Aspirine) op grond van 2 publikaties, één uit Canada in 1978 en één uit Parijs in 1983.* Zij signaleren tevens biochemische argumenten voor een veel lagere dosis, maar waarschuwen met klem hiertegen, want „ons doel is het voorkómen van ziekte, niet het selectief remmen van een bepaald enzym”. Nu is voorlopig de belangrijkste verklaring voor de gunstige werking van ASZ op TIA's juist de selectieve remming van dat enzym,

cyclo-oxygenase, waardoor er geen tromboxaan A₂ meer kan worden gevormd in de bloedplaatjes. Het lijkt daarom een weinig zinnige gedachte, deze twee gegevens te willen scheiden.

In de tijd dat onderzoeken met hoge doses ASZ werden opgezet was men onvoldoende op de hoogte van de veelzijdige werking ervan, in het bijzonder dat niet alleen het bloedplaatjstromboxaan erdoor wordt verminderd, maar dat ook de productie van prostacycline in het vaatwandendotheel erdoor wordt geremd. Sindsdien is echter bekend geraakt dat een veel lagere dosis ASZ, tot 40 mg/dag, een volledige en blijvende uitschakeling van het plaatjstromboxaan veroorzaakt, zonder remming van vaatwandprostacycline, dat het meest fysiologische antwoord is op plaatjesactiviteit.¹⁻³ Zoals bekend remt prostacycline zeer effectief de trombocytengregagatie. Het is dus zaak een dosis ASZ te geven die tot een zo gunstig mogelijke

*Tabel ter inzage te verkrijgen.

antitrombotische balans leidt in de wisselwerking plaatjes-activiteit-vaatwandendotheel. Uit de literatuur blijkt overduidelijk dat die dosering tussen 50 en 300 mg/dag ligt.¹⁻⁴ Er zijn zelfs aanwijzingen dat deze dosering nog veel lager kan liggen, tot 1 mg/dag.⁵

Een tweede argument ten gunste van lage doses ASZ wordt gevonden (a) in het feit dat in een aantal onderzoeken hoge doses bij verschillende vaataandoeningen onwerkzaam bleken, (b) dat een aantal publikaties zijn verschenen waarin positieve resultaten zijn beschreven met lage doses en (c) dat hoge doses ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken, vooral van het maag-darmkanaal.

Een expert op het gebied van door bloedplaatjes veroorzaakte aandoeningen, Marcus, stelde in 1983: „at present, my colleagues and I recommend a single dose of aspirin (325 mg) daily, accompanied by dipyridamole (about 75 mg) three times daily for patients at risk of occlusive arterial disease of the cerebral, coronary or peripheral circulation”.⁶ Laten wij tenslotte niet vergeten dat de volledige blokkering van cyclo-oxygenase niet een volledige uitschakeling van de trombocytengregagatie betekent, omdat bloedplaatjes verscheidene specifieke aggregatiereceptoren hebben (cyclische nucleotiden, PAF).⁷

Is het niet urgent gezien de wisselende resultaten met hoge doses acetylsalicylzuur bij TIA's een onderzoek op te zetten met bijv. 100 mg of met 1000 mg bij deze en andere TIA's zoals amaurosis fugax?

LITERATUUR

- 1 Hanley SP, Bevan J, Cockhill SR, Heptinstall S. Differential inhibition by low dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet* 1981; i: 969.
- 2 Majerus PW. Archidonate metabolism in vascular disorders. *J Clin Invest* 1983; 72: 1521.
- 3 Weksler BB, Peth SB, Alonso D, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983; 308: 800.
- 4 Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 1978; 61: 314.
- 5 Sinzinger H, O'Grady J, Fitscha P, Kaliman J. Extremely low dose aspirin, one milligram per day renders human platelets more sensitive to antiaggregation prostaglandins. *N Engl J Med* 1984; 311: 1052.
- 6 Marcus AJ. Editorial retrospective. Aspirin as an antithrombotic medication. *N Engl J Med* 1983; 309: 1515.
- 7 Verstraete M. A pharmacological approach to the inhibition of platelet adhesion and platelet aggregation. *Haemostasis* 1982; 12: 317.

Rotterdam, oktober 1984

A.J. HOUTSMULLER

Onze waarschuwing tegen lage doses acetylsalicylzuur bij patiënten met TIA's geldt – zo stond er – „zolang al deze theorieën nog niet door overtuigende klinische gegevens worden ondersteund”. Collega Houtsmuller acht het zaak om de dosering te geven die tot een zo gunstig mogelijke antitrombotische balans leidt in de wisselwerking plaatsactiviteit-vaatwandendotheel. Wij vinden het daarentegen zaak om de dosering te geven die de kans op een herseninfarct of overlijden vermindert (1000-1300 mg per dag). De door collega Houtsmuller opgesomde gegevens uit proeven wekken bij velen de verwachting dat lage doses acetylsalicylzuur de toekomst voor patiënten met TIA's even goed of zelfs beter zullen beïnvloeden. Of deze verwachting juist is kan alleen worden uitgewezen door een dubbelblind onderzoek van grote omvang. Voorbereidingen hiertoe zijn gaande in de Academische Ziekenhuizen van Utrecht, Rotterdam en Amsterdam (AMC), en ook in het buitenland. Resultaten zijn echter pas over enkele jaren te verwachten. In de tussentijd is het scheiden van veronderstellingen en bewijzen niet alleen heel zinnig, maar zelfs vereist. Het blijkt steeds weer dat geneesmiddelen die

zouden moeten werken dat soms niet doen, of juist averechts werken.^{1 2} Dit geldt tot op heden ook voor dipyridamol (Persantin). Op de bedenkelijke kanten van de Persantin-lobby – waartoe kennelijk ook „experts” behoren³ – is onlangs in dit Tijdschrift geweest.⁴ Kortom, onze verwachtingen houden niet steeds met alles rekening. Zo is het kiezen van de „ideale” dosis acetylsalicylzuur minder gemakkelijk dan het lijkt, en moet ook rekening worden gehouden met afzonderlijke effecten van salicylaat.⁵⁻⁷ Dit alles dwingt tot bescheidenheid, en tot vasthouden aan de schaarse zekerheden die wij op dit ogenblik bezitten.

LITERATUUR

- 1 Oliver MF, Heady JA, Morris JN, et al. WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol; final mortality follow-up. *Lancet* 1984; ii: 600-4.
- 2 Vermeulen M, Lindsay KW, Murray GD, et al. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1984; 311: 432-7.
- 3 Marcus AJ. Aspirin as an antithrombotic medication. *N Engl J Med* 1983; 309: 1515-7.
- 4 Loeliger EA. De antitrombotische werking van orale anticoagulantia, acetylsalicylzuur (Aspirine) en dipyridamol (Persantin). *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 2047-9.
- 5 Weksler BB, Tack-Goldman K, Karwande SV, Gay WA. Cumulative inhibitory effect of low-dose aspirin on vascular prostacyclin synthesis. *Clin Res* 1983; 31: 486A.
- 6 Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984; 311: 1206-11.
- 7 Buchanan MR, Hirsh J. Effect of aspirin and salicylate on platelet-vessel wall interactions in rabbits. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 403-6.

Utrecht/Rotterdam, oktober 1984

J. VAN GIJN
A. STAAL
H. VAN URK

Heeft nacontrole bij mammacarcinoom zin?

Graag breng ik mijn bezwaren naar voren tegen opzet en conclusie van het onderzoek beschreven door Zwaveling et al. (1984, bl. 1134), zeker daar deze conclusie een wijziging van het beleid inzake nacontrole bij mammacarcinoom tot gevolg lijkt te hebben.

Wat de opzet van het onderzoek betreft heb ik vooral moeite met de samenstelling van groep B (patiënten die zichzelf hetzij tussentijds hetzij op het afgesproken tijdstip van controle met klachten melden). Het is mijns inziens de vraag of degenen die tijdens het afgesproken spreekuur klachten uitten, zich ook bij ontbreken van een controle-geling gemeld zouden hebben. Uit het artikel wordt niet duidelijk of men dit probleem onderkend, dan wel aangepakt heeft.

Mijn voornaamste bezwaar betreft echter de eindconclusie. De auteurs stellen vast dat patiënten bij wie uitsluitend als gevolg van controle een recidief werd vastgesteld (groep A) een gelijksoortig recidief/prognose hadden als degenen die met klachten werden gezien (groep B). (Dit in tegenstelling tot de bevindingen van Rutgers en Kluck (1984, bl. 1876)). De auteurs concluderen hieruit dat routinecontrole van mastectomiepatiënten deze patiënten „somatisch niet ten goede komt”. Ik ben van mening dat deze conclusie niet uit de beschreven onderzoeksresultaten af te leiden is!

Wat mijns inziens wel geconcludeerd mag worden is: – dat patiënten met een gelijksoortig recidief vaak klachten hebben, maar ook wel degelijk geen klachten kunnen hebben;

– dat de prognose van beide groepen, mits onmiddellijk behandeling wordt ingesteld, ongeveer gelijk is.

Het onderzoek geeft echter geen antwoord op de essentiële vraag wat de lotgevallen van de patiënten in groep A