

Taminiau stelt in zijn artikel over de pathofysiologie en behandeling van acute gastro-enteritis bij kinderen, dat van loperamide voor de gemiddelde diarree in onze streken geen effect is aangetoond, dat bij door een virus veroorzaakte diarree geen plaats is voor een farmacologisch middel en dat er geen effect van loperamide bekend is op de opname van een rehydratieoplossing (1984; 2224-9). De werking zou zelfs averechts kunnen zijn. Een zeer recente publikatie door een „Diarrhoeal diseases study group” gevormd door kinderartsen uit Engelse kinderziekenhuizen logenstraft deze beweringen.¹

In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek werd bij 303 opgenomen kinderen tussen 3 maanden en 3 jaar die allen een gestandaardiseerde orale rehydratietherapie kregen, het effect van loperamide (0,8 mg en 0,4 mg/kg/24 uur) in vergelijking met placebo onderzocht. Bij meer patiënten volgde op de eerste inneming geen dunne ontlasting meer, dus was het patroon genormaliseerd ($p < 0,05$). De duur van de diarree was korter ($p < 0,05$). Het herstel van de patiënten die de dosis van 0,8 mg/kg/24 uur toegediend kregen was ongeveer 24 uur sneller dan dat van de met placebo behandelde patiënten. De gewichtstoename, bepaald op de derde dag, was groter bij de met loperamide behandelde patiënten ($p < 0,02$).

Van de 303 patiënten werd bij 117 een pathogeen aangetoond: een bacterie bij 31, een virus bij 86. In de loperamidegroep waren van minder patiënten faecesmonsters voor analyse beschikbaar, en werden derhalve minder pathogenen aangetoond. Er zijn echter totaal geen aanwijzingen voor het ontbreken van respons bij patiënten met door een virus veroorzaakte diarree of voor bacteriostase. Slechts bij één patiënt werd de toediening van loperamide gestaakt wegens opzwellen van de buik, die echter al voor de toediening ervan bestond. De patiënt had ook een pneumonie.

De auteurs concluderen dan ook dat loperamide in de (relatief hoge) doses de duur van de diarree bekort, de normalisatie van het gewicht bij orale rehydratie versterkt en niet-toxisch is. Het is in hun ogen een veilige en potentieel nuttige aanvulling op orale rehydratie bij kinderen in een goede voedingstoestand met acute diarree.

LITERATUUR

¹ Diarrhoeal diseases study group (UK). Loperamide in acute diarrhoea in childhood: results of a double blind, placebo controlled multicentre clinical trial. Br Med J 1984; 289: 1263-7.

Goirle, december 1984

H. MESSCHENDORP,
Janssen Pharmaceutica B.V.

In het door Messchendorp vermelde onderzoek duurde de diarree 24 uur korter in de loperamidegroep (0,8 mg/kg) vergeleken met de placebogroep. In de loperamidegroep hield de diarree op na de eerste inneming bij een groter aantal patiënten dan in de placebogroep. Hier wordt tweemaal hetzelfde beweerd, namelijk dat de duur van de diarree met een dag wordt bekort.

De tweede bevinding was de grotere gewichtstoename op de derde opnamedag in de groep van met loperamide behandelde patiënten. De verbeterde gewichtstoename is alleen relevant voor de gedehydrateerde patiënten (12% in de loperamide- en 7% in de placebogroep). Wanneer de rehydratie met de WHO-glucose-elektrolytenoplossing (90 meq. natrium per liter) wordt uitgevoerd, is rehydratie binnen 24 uur bereikt en is het gewichtsgegeven na 72 uur moeilijk te interpreteren. Helaas werd de verandering in de

hoeveelheid diarree per 24 uur niet onderzocht. Alleen dit gegeven zou werking van loperamide aan kunnen tonen.

De bevindingen kunnen louter betekenen, dat de diarreeperiode in de loperamidegroep drie i.p.v. vier of zes i.p.v. zeven dagen duurde en dat loperamide alleen werkt in het staartje of op de laatste dag van de diarree. De onderzoekers nemen een genuanceerd standpunt in. Zij menen dat acute gastro-enteritis moet worden behandeld met orale toediening van een glucose-elektrolytenoplossing en dat loperamide dit beleid niet kan vervangen. Het enige risico dat de patiënt loopt is uitdroging. Met orale glucose-elektrolytenoplossingen kan dit worden voorkomen en behandeld.

Loperamide wordt niet aangeraden voor routinegebruik tijdens acute gastro-enteritis. Loperamide zou nuttig kunnen zijn bij patiënten die langzaam of onvoldoende reageren op toediening van orale glucose-elektrolytenoplossingen. De editorial in dezelfde editie deelt deze mening en voegt daaraan toe dat niettegenstaande het succes van de rehydratie met orale toediening van glucose-elektrolytenoplossingen de uitdaging voor farmacologen blijft bestaan om de behandeling verder te verbeteren.¹

LITERATUUR

¹ Candy DCA. Diarrhoea, dehydration and drugs. Br Med J 1984; 289: 1245-6.

Amsterdam, december 1984

J.A.J.M. TAMINIAU

Borstvoeding natuurlijk?

In het artikel van Pieters (1984; bl. 2262-5) wordt een conclusie getrokken over het al dan niet geven van borstvoeding. Op grond van gebrek aan eenduidige toxicologische gegevens over PCB's en dioxinen wordt het gebruik van moedermelk zeker niet afgeraden en onderzoek van individuele moedermelkmonsters als zinloos afgedaan.

Het eerste wat in dit artikel opvalt is dat er geen enkel cijfermatig gegeven van in Nederland gevonden PCB's wordt vermeld. Globaal lopen de concentraties in Nederlandse moedermelk uiteen van 0,2-10 mg/kg vet (F.L. van Velsen, RIVM: pers. mededeling). Uitgaande van de in Nederland gebruikelijke ADI (acceptable daily intake) van 1 microgram per kilogram lichaamsgewicht kan voor zuigelingen een berekening gemaakt worden van de concentratie PCB's, die in moedermelk zou mogen voorkomen. Opname: ongeveer 700 ml moedermelk met 4% vet = 28 g vet per dag. ADI: 1 microgram/dag/kg; voor een zuigeling van 6 kg = 6 µg/dag. Deze 6 µg in 28 g levert een norm op van ongeveer 0,2 mg per kg vet.

Dit betekent dat vrijwel alle zuigelingen die borstvoeding krijgen, worden blootgesteld aan een PCB-belasting boven de norm. Vreemd is, dat na de opmerking dat gevoeligheid voor deze toxische stoffen tijdens de groei groter is, deze stelling weer wordt verzwakt door te stellen dat de totale lichaamsbelasting voor volwassenen juist weinig door opname in de zuigelingperiode wordt beïnvloed. De effecten van PCB's op immuniteit en leervermogen zijn natuurlijk juist het grootst als deze vermogens nog in ontwikkeling zijn, zoals bij zuigelingen. Een reden te meer om juist bij zuigelingen voorzichtig te zijn.

Natuurlijk zijn er veel voordelen aan moedermelk verbonden. In Amerikaans onderzoek wordt dan ook voor moedermelk een zeer ruime norm, juist i.v.m. de onomstreden voordelen van moedermelk, voorgesteld van 2,5 mg/kg vet.¹ Boven deze norm zou het zogen beperkt moeten worden tot de eerste 6 weken. (De Amerikaanse norm voor

babyvoeding is 0,2 mg/kg.² De Nederlandse adviesnorm voor koemelk is 0,5 mg/kg,³ terwijl melk maar een zeer klein gedeelte van ons dagelijks menu uitmaakt. Dit in tegenstelling tot moedermelk bij zuigelingen.) Ook in Nederland zou een dergelijke norm gehanteerd moeten worden totdat meer gegevens voor een definitieve, wellicht scherpere, normstelling voorhanden zijn. Dit te meer, omdat de door de overheid sinds het begin van de jaren 70 getroffen maatregelen geen duidelijk gevolgen hebben gehad voor de belasting van het milieu.⁴ Een dergelijke normstelling moet echter gepaard gaan met de mogelijkheid voor iedere moeder om het gehalte PCB's in haar melk te laten bepalen. (Kosten van deze bepaling op grote schaal: \$ 15.) Aan de hand van een dergelijke bepaling kan dan het advies gegeven worden om de borstvoeding te beperken of kan met een min of meer gerust hart de borstvoeding worden voortgezet.

„De zaken zijn onduidelijk dus we kunnen helemaal niets adviseren” mag niet leiden tot het zelfs niet willen onderscheppen van de ergste gevallen, zoals Pieters eigenlijk concludeert.

LITERATUUR

- 1 Wickizer TM, Brilliant LB, Copeland R, Tilden R. PCB contamination of nursing mothers' milk. *Am J Public Health* 1981; 71: 132-7.
- 2 Federal Register FDA 1973; 38: 129.
- 3 Ministerie van Landbouw en Visserij. Landbouwadvisiecommissie Milieukritische stoffen. Jaarverslag 1981. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, LAC nr 81.89.
- 4 Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Jaarverslag van de coördinatiecommissie voor de metingen van radioactiviteit en xenobiotische stoffen 1980-1981. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1982.

Amsterdam, december 1984

J. DOGGER

De kern van het betoog van Dogger is dat de gebrekkige kennis omtrent de toxicologie van PCB's ons niet mag weerhouden te adviseren over de duur van de borstvoeding. Hij beroept zich daarbij op een publikatie van Wickizer et al. die meer dan 1000 moedermelkmonsters onderzochten afkomstig van vrouwen uit Michigan.¹ Wickizer et al. betrekken de wenselijkheid van moedermelkonderzoek overigens alleen op vrouwen die beroepsmatig of wegens een hoge consumptie van gecontamineerde vis een verhoogd risico lopen. De auteurs geven zelf aan dat er op klinische gronden geen grenswaarde is te bepalen. De voorgesteld „norm” van 2,3 ppm is eenvoudig gelijk aan het gemiddelde van de waarnemingen in Michigan, vermeerderd met één maal de standaarddeviatie. Daarmee is in feite de realiteit tot norm verheven, een handelwijze die artsen en leken in het verleden maar al te vaak op een dwaalspoor heeft gezet.

Aangenomen moet worden dat de voorgestelde norm bij nader inzien te hoog of te laag zal blijken te zijn. In beide gevallen zullen adviezen worden verstrekt welke ófwel in een onterechte geruststelling van de moeder, ófwel in een onterechte afbreking van de borstvoeding resulteren. De gezondheid van de zuigeling is hiermee uiteraard niet gediend.

De kern van het probleem blijft dat onze kennis over de toxicologie van PCB's op essentiële punten tekortschiet. Gegoochel met cijfers kan daaraan niets veranderen. Hoe belastend en frustrerend dit ook mag zijn, het is geen excuus voor het hanteren van inhoudsloze normen.

LITERATUUR

- 1 Wickizer TM, Brilliant LB, Copeland R, Tilden R. Polychlorinated biphenyl contamination of nursing mothers' milk in Michigan. *Am J Public Health* 1981; 71: 132-7.

Leidschendam, december 1984

J.J.L. PIETERS

Collega Pieters verdient een compliment voor zijn bijdrage over borstvoeding (1984; bl. 2262-5). Speciaal de gechlororeerde koolwaterstoffen in moedermelk kunnen voor de niet-ingewijde een moeilijk probleem zijn. De uitspraak „dat de toxiciteit van de onderscheiden stoffen goeddeels onbekend is”, is echter wel wat boud. De toxicologische literatuur over deze stoffen is immens, al weten we natuurlijk lang niet alles. Om eventuele legendeforming te vermijden, wil ik graag een enkele opmerking maken en aanvulling geven.

Ten eerste de vraag: Is het werkelijk juist, dat Love Canal ontruimd werd, zoals dat met een deel van zone A in Seveso gebeurde, wegens de aanwezigheid van zorgwekkende concentraties van TCDD in huizen, bodem en water? Hoe hoog waren die concentraties van TCDD in Love Canal dan?

Ten tweede schrijft Pieters: „Waarnemingen bij Vietnam-veteranen die blootgesteld zijn geweest aan 2,4,5-T (Agent Orange) en dierproeven wekken de indruk dat TCDD reproductiestoornissen zoals onvruchtbaarheid, miskramen en aangeboren misvormingen kan veroorzaken. Er zijn bovendien aanwijzingen voor carcinogeniteit (leverkanker, sarcomen)”. Inderdaad zijn deze toxische effecten duidelijk in verschillende species met dierproeven aangetoond, maar ook een „no-effect-level” van effecten op de reproductie. Bij Vietnam-veteranen evenwel zijn carcinogeniteit en effecten op de reproductie niet aangetoond. Ten aanzien van miskramen en aangeboren misvormingen zou dat ook moeilijk te begrijpen zijn. Pieters schrijft ook zelf dat er geen aanwijzingen voor mutageniteit zijn. Een grootschalig onderzoek naar tumorincidentie bij Vietnam-veteranen is nog aan de gang. Inmiddels vermeldden Sarma en Jacobs drie wekedelensarcomen in de thorax bij Vietnam-veteranen.¹ Bij 2 miljoen militairen die gedurende verschillende perioden in 1962-1971 wellicht zouden zijn blootgesteld, is dat bepaald nog geen „aanwijzing voor carcinogeniteit”. Young et al. vonden bij 85000 „self-selected” veteranen 11 sarcomen (tegenover 15 volgens de verwachtingen) en 20 lymfomen (tegen 15 volgens de verwachtingen), dus 31 tegenover 30.² Volgens Rose en Rose zijn er ook geen aanwijzingen voor een verhoogde incidentie van abortus en aangeboren misvormingen in Vietnam.³ Evenmin werden effecten op reproductie gevonden bij piloten werkzaam in de land- en bosbouw en blootgesteld aan fenoxiazijnzuurherbiciden.⁴

Het zou te ver voeren op deze plaats nader in te gaan op de vraag of een verhoogde incidentie van maligne tumoren en speciaal van wekedelensarcomen kon worden vastgesteld bij mensen die in hun beroep blootgesteld waren aan 2,4,5-T of TCDD of dat er bij hen stoornissen in de reproductie werden gevonden. Wel kan hier worden vermeld dat in Nederland bij fabrieksarbeiders blootgesteld aan TCDD geen aanwijzingen werden gevonden voor een verhoogde incidentie van maligne tumoren;⁵ naar verluidt zal binnenkort het resultaat worden gepubliceerd van een Nederlands onderzoek naar sterfte aan kanker bij bosarbeiders.⁶

Zeer terecht zegt Pieters dat de „norm”, waarmee hij vermoedelijk de „maximum residu limit” (MRL) bedoelt, welke is gebaseerd op de „acceptable daily intake” (ADI), is afgestemd op levenslange (totale) blootstelling. Stelt men nu de periode waarin de baby voornamelijk op moedermelk zou zijn aangewezen op 5 maanden, dan bedraagt deze blootstelling slechts 0,6 percent of éénhonderddrieënzeventigste deel van een mensenleven. De biologische halfwaardetijd van TCDD in het lichaam van de mens wordt geschat op 7 dagen.⁷