

LITERATUUR

- ¹ Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986; i: 1-3.

A. VAN ENK

Reumatologie

Oestrogenen en reumatoïde artritis

Juist bij ziekten waarvan oorzaak en pathogenese nog onvolledig bekend zijn, kan epidemiologisch onderzoek waardevolle gegevens opleveren. Uit de nauwgezette prospectieve studie van het 'Royal College of General Practitioners' naar de invloed van orale contraceptiva op morbiditeit en mortaliteit was gebleken dat het gebruik van orale contraceptiva samenhang met een verminderde incidentie van reumatoïde artritis bij jonge vrouwen.¹ Deze bevinding werd door de uitkomsten van een groot Nederlands onderzoek bevestigd,² doch tegengesproken door Amerikaanse gegevens.³ In een poging meer duidelijkheid te krijgen aangaande de gevonden samenhang tussen vrouwelijke geslachtshormonen en reumatoïde artritis werd een nieuw Nederlands onderzoek verricht. Hierbij werd de samenhang tussen het gebruik van oestrogenen in het verleden en het ontstaan van reumatoïde artritis bij vrouwen rond en na de menopauze nagegaan.⁴ Er werd een onderscheid gemaakt tussen contraceptieve hormonen en noncontraceptieve (bijvoorbeeld als substitutietherapie, bij pre- en perimenopauzale klachten). Vergeleken werden 490 vrouwen met reumatoïde artritis en 659 vrouwen met weke-delenreuma en (of) artrosi. Het bleek dat 4% van de vrouwen met reumatoïde artritis in het verleden niet-contraceptieve vrouwelijke hormonen hadden gebruikt, en 10% van de vrouwen met weke-delenreuma en (of)

artrosi. Werd gekeken naar het gebruik van alleen substitutie-hormonen, dan was het verschil statistisch nog sterker significant. Deze verschillen bevestigden de al eerder gevonden 'beschermende' werking van oestrogenen op het ontstaan van reumatoïde artritis. De verschillen waren het grootst wanneer gekeken werd naar de vrouwen die op het tijdstip van het ontstaan van de gewrichtsklachten nog substitutie-oestrogenen gebruikten. Ook bleek de samenhang sterker te zijn bij de groep patiënten met een seropositieve dan bij de groep patiënten met een seronegatieve reumatoïde artritis. Bij dit onderzoek werd ook gekeken naar het gebruik van orale contraceptiva in het verleden. Door 6% van de patiënten met reumatoïde artritis, doch door 20% van de patiënten met weke-delenreuma en (of) artrosi werden deze middelen ooit in het verleden gebruikt. Ook bij deze oudere populatie kon dus de 'beschermende' werking van orale contraceptiva worden bevestigd. Het mechanisme waarop deze beschermende werking zou berusten, is echter onbekend. Ook is onbekend of het gebruik van vrouwelijke geslachtshormonen het beloop van een eenmaal ontstane reumatoïde artritis zou kunnen beïnvloeden.

LITERATUUR

- ¹ Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study: Reduction in incidence of rheumatoid arthritis associated with oral contraceptives. *Lancet* 1978; i: 569-71.
- ² Vandembroucke JP, Valkenburg HA, Boersma JW, et al. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis. Further evidence for a preventive effect. *Lancet* 1982; ii: 839-42.
- ³ Linos A, Worthington JW, O'Fallon WM, Kurland LT. Case-control study of rheumatoid arthritis and prior use of oral contraceptives. *Lancet* 1983; i: 1299-300.
- ⁴ Vandembroucke JP, Witteman JCM, Valkenburg HA, et al. Non-contraceptive hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA* 1986; 255: 1299-303.

J. W. J. BIJLSMA

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)

Benigne levertumoren en orale anticonceptiva; diagnostiek en behandeling

In hun artikel bespreken Terpstra et al. hun ervaringen met de diagnostiek en behandeling van benigne tumoren in de lever tijdens of na gebruik van orale anticonceptiva en doen zij enkele aanbevelingen voor het te volgen beleid (1986; 685-9). Wij menen dat de auteurs de rol van angiografie en scintigrafie met technetium-99m-zwavelcolloïd ten aanzien van de differentiaal-diagnostiek van dergelijke tumoren onvolledig en ten dele onjuist weergeven. Over de rol van deze beide onderzoeksmethoden bij de differentiatie van met name leveradenoma en focale nodulaire hyperplasie (FNH) bestaat een uitgebreide literatuur,¹⁻⁴ op grond waarvan het typische beeld van focale nodulaire hyperplasie als volgt kan beschreven worden:

- frequente opname van ^{99m}Tc-zwavelcolloïd (Kupffer-cellen) bij scintigrafie;
- angiografie: hypervasculair proces, enkelvoudig of multipel, sterke aankleuring in de capillaire fase, waarin soms een stervormig defect zichtbaar wordt (fibreus septum). De arteriën zijn vaak gerangschikt in een 'spakenrad'-configuratie. Arteriografisch maligne kenmerken ('neovascularisatie', vaatastasting, arterioveneuze shunting) ontbreken.

Indien bij een volwassen persoon een tumor met de hiergenoemde arteriografische kenmerken gevonden wordt, en indien deze tumor normale of zelfs verhoogde opname toont bij scintigrafie, dan mag de diagnose gesteld worden. Diverse auteurs vermelden dat deze combinatie van symptomen bij ongeveer 70% van de patiënten met FNH de definitieve diagnose oplevert.^{3,4} Bij de overigen zal men histologisch bewijs moeten verwerven, evenals bij patiënten bij wie adenomata worden vermoed. Adenomata nemen (in tegenspraak met Terpstra et al.) geen ^{99m}Tc-zwavelcolloïd op, variëren van vaatrijk tot vaatarm en angiografisch maligne kenmerken ontbreken, evenals bij FNH. Een kapsel is vaak duidelijk herkenbaar. Wij zijn van mening dat deze angiografisch-scintigrafische differentiaaldiagnose van belang is, omdat bij een definitieve diagnose FNH de behandeling achterwege kan blijven.⁵ Zelf stelden wij met behulp van deze criteria bij één patiënt voor de operatie de diagnose adenoma en bij een tweede de diagnose FNH; de diagnoses werden door de patholoog-anatoom bevestigd. Bij een derde patiënte met angiografisch typische kenmerken van FNH en sterke opname van ^{99m}Tc-zwavelcolloïd werd afgezien van punctie en operatie. Tijdens na-onderzoek gedurende twee en een half jaar werd geen groei waargenomen (echografie).

Op grond van deze literatuur en eigen ervaringen zijn wij van mening dat de rol van scintigrafie met ^{99m}Tc-zwavelcolloid onjuist weergegeven is, en dat de angiografie in het artikel ten onrechte ondergewaardeerd wordt. Aan de combinatie scintigrafie-angiografie kennen wij belangrijke differentiaaldiagnostische waarde toe, op grond waarvan in typische gevallen van FNH zelfs operatie vermeden kan worden.

LITERATUUR

- 1 Knowles DM, Casarella WJ, Johnson PM, et al. The clinical, radiologic and pathologic characterization of benign hepatic neoplasms. *Medicine* 1978; 57: 223-37.
- 2 Casarella WJ, Knowles DM, Wolff M, et al. Focal nodular hyperplasia and liver cell adenoma: radiologic and pathologic differentiation. *AJR* 1978; 131: 393-402.
- 3 Rogers JV, Mack LA, Freeny PC, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia: angiography, CT, sonography and scintigraphy. *AJR* 1981; 137: 983-90.
- 4 Welch TJ, Sheedy PF, Johnson CM, et al. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: comparison of angiography, CT, US, and scintigraphy. *Radiology* 1985; 156: 593-5.
- 5 Heyde MN van der, Brandt K-H, Bronkhorst FB, et al. Nieuwe methoden, nieuwe ziekten: benigne levertumoren. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 129; 1121-3.

O. S. DERKSEN

W. M. M. DRIESSEN

J. J. KEUNING

Eindhoven, mei 1986

De collegae Derksen, Driessen en Keuning stellen dat aan de combinatie van (technetium)scintigrafie en angiografie belangrijke differentiaaldiagnostische waarde moet worden toegekend. Bestudering van de literatuur levert op dat ongeveer de helft van alle focale nodulaire hyperplasieën ^{99m}Tc-zwavelcolloid opneemt.^{1,3} Hepatocellulaire adenomen kunnen bij uitzondering dit colloïd opnemen, soms zelfs in versterkte mate ten opzichte van het omringende leverweefsel.² Bij de tumoren die geen technetiumcolloïd opnemen, is het vullingsdefect niet te onderscheiden van de bevindingen bij hepatocellulair carcinoom, hemangioom of levermetastase.

De resultaten bij angiografisch onderzoek zijn evenmin bewijzend voor het histologische type van een levertumor; hepatocellulair carcinoom, levermetastase, focale nodulaire hyperplasie en hepatocellulair adenoom kunnen zowel hypervasculaire als hypovasculaire kenmerken hebben. Goldstein en medewerkers komen tot de conclusie dat op grond van het angiografische beeld geen onderscheid is te maken tussen hepatocellulair adenoom en focale nodulaire hyperplasie.⁵ Als angiografie bij de diagnostiek en de preoperatieve voorbereiding van levertumoren als waardevol wordt aangemerkt, is dat meer om de uitbreiding van de tumor en het vaatpatroon in de lever vast te leggen dan om diagnostische redenen.

Beschouwen we de combinatie van beide onderzoeken om tot een diagnose te komen, dan is het resultaat onbevredigend: Casarella et al. concluderen dat bij 10 van de 27 patiënten met een hepatocellulair adenoom of focale nodulaire hyperplasie de diagnose niet met zekerheid door de combinatie van scintigrafie en angiografie kon worden gesteld.¹ Ook het onderscheid tussen een benigne tumor en een goed gedifferentieerd hepatocellulair carcinoom is door de combinatie van scintigrafie en angiografie niet goed te maken. Bij onze eigen patiënten zijn er drie bij wie op grond van deze onderzoeken aanvankelijk de diagnose focale nodulaire hyperplasie werd gesteld. Bij histologisch onderzoek bleek het om de fibrolamellaire vorm van hepatocellulair carcinoom te gaan.

Uit de afdeling Radiologie van de Johns Hopkins-University en de afdeling Leverpathologie van het Armed Forces Institute of Pathology te Washington komt een conclusie welke wij graag

onderschrijven; 'By combining clinical and laboratory data with radiological tests, a correct diagnosis can often be suggested before biopsy is performed'.⁶

LITERATUUR

- 1 Casarella WJ, Knowles DM, Wolff M, et al. Focal nodular hyperplasia and liver cell adenoma: radiological and pathological differentiation. *AJR* 1978; 131: 393-402.
- 2 Rogers JV, Mack LA, Freeny PC, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia: angiography, CT, sonography, and scintigraphy. *AJR* 1981; 137: 983-90.
- 3 Kerlin P, Davis GL, McGill DB, et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: clinical, pathological, and radiological features. *Gastroenterology* 1983; 84: 994-1002.
- 4 Klatskin G. Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 1977; 73: 386-94.
- 5 Goldstein HR, Neiman HL, Mera E, et al. Angiographic findings in benign liver cell tumors. *Radiology* 1974; 110: 339-43.
- 6 Friedman AC, Lichtenstein JE, Goodman Z, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1985; 157: 583-7.

O. T. TERPSTRA

Rotterdam, juli 1986

Cimetidine of ranitidine?

Naar aanleiding van dit artikel van Lamers (1986; 716-9) zou ik graag een opmerking willen maken. Ofschoon de auteur een groot aantal bijwerkingen noemt, meent hij toch dat cimetidine en ranitidine veilige geneesmiddelen zijn. De bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel echter zijn soms toch wel verontrustend te noemen. Bovendien zijn er sedert 1980 enige publikaties verschenen over polyneuropathieën die zeer waarschijnlijk verband houden met het gebruik van cimetidine, zodat deze bijwerking wellicht ook het vermelden waard is.¹

LITERATUUR

- 1 Pouget J, Pellissier JF, Jean Ph, Jouglard J, Toga M, Serratrice G. Neuropathie périphérique au cours d'un traitement par le cimétidine. *Rev Neurol (Paris)* 1986; 142: 34-41.

B. J. J. ANSINK

Amsterdam, april 1986

In het artikel van Lamers (1986; 716-9) wordt cimetidine een veilig geneesmiddel genoemd. Het lijkt verstandig hierbij een uitzondering te maken voor de periode van zwangerschap en lactatie. Cimetidine passeert de placentabarrière gemakkelijk en wordt in de moedermelk gestapeld in concentraties die vele malen hoger zijn dan die in het serum. Zoals reeds aangestipt in het artikel, is cimetidine ook een anti-androgene stof. Blootstelling van zwangere ratten aan deze stof resulteerde bij mannelijke nakomelingen in hypoandrogenisatie in hun volwassenheid zoals o.a. bleek uit een gewichtsafname van testis, prostaat en vesicula seminalis en een daling van testosteronspiegels.¹ Bovendien was het seksueel gedrag van deze nakomelingen in volwassenheid gestoord, zoals bleek uit de verlengde latentieperiode en het aantal beklimmings. Anand en Van Thiel waarschuwden dan ook voor gebruik van cimetidine door het kind, een waarschuwing die aansluit bij mijn opmerking dat vele stoffen de geslachtelijke differentiatie van de hersenen wellicht beïnvloeden.² Cimetidine werd in mijn artikel niet met name genoemd, maar is één van de vele stoffen die in de bij dit artikel genoemde literatuur terug te vinden zijn. De populariteit van dit middel maakt de bovenstaande waarschuwing voor mogelijke permanente effecten op de ontwikkeling van het kind wellicht niet overbodig.

LITERATUUR

- 1 Anand S, Van Thiel DH. Prenatal and neonatal exposure to cimetidine results in gonadal and sexual dysfunction in adult males. *Science* 1982; 218: 493-4.