

Op grond van deze literatuur en eigen ervaringen zijn wij van mening dat de rol van scintigrafie met <sup>99m</sup>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 <sup>99m</sup>Tc-zwavelcolloid opneemt.<sup>1,3</sup> Hepatocellulaire adenomen kunnen bij uitzondering dit colloïd opnemen, soms zelfs in versterkte mate ten opzichte van het omringende leverweefsel.<sup>2</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>1</sup> 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'.<sup>6</sup>

#### 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.<sup>1</sup>

#### 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.<sup>1</sup> Bovendien was het seksueel gedrag van deze nakomelingen in volwassenheid gestoord, zoals bleek uit de verlengde latentieperiode en het aantal beklimningen. 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.<sup>2</sup> 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.

Collega Lamers vermeldt in zijn vergelijkende artikel over de beide H<sub>2</sub>-receptorenantagonisten (1986; 716-9) mijns inziens ten onrechte dat deze middelen de doorbloeding van de lever verminderen. Hij baseerde zich waarschijnlijk op de studies van Feely et al.<sup>12</sup> De door deze auteurs gevolgde onderzoeksmethode was niet correct, hetgeen o.a. uitvoerig werd beschreven door de collegae Drapers et al. in dit tijdschrift.<sup>3</sup> Zij refereerden tevens aan literatuur waarin werd aangetoond dat cimetidine en ranitidine de doorbloeding van de lever niet beïnvloeden. Voor uitvoerige argumentatie zij naar dit artikel verwezen. De kern van de zaak is dat Feely et al. hun conclusies baseerden op een vermindering van de indocyaninegroen (ICG)-klaring door de lever na toediening van cimetidine en ranitidine, doch niet de extractie van continu toegediende ICG bepaalden door levervenecatheterisatie. Een vermindering van de ICG-klaring kan het gevolg zijn zowel van een verminderde leverbloedflow als van een vermindering van de ICG-extractie door de lever, bijv. door cimetidine. Inmiddels zijn de resultaten van nog enige studies gepubliceerd die aantonen dat noch cimetidine,<sup>4,5,6</sup> noch ranitidine de leverdoorbloeding verminderen.<sup>6,7</sup>

#### LITERATUUR

- 1 Feely J, Wilkinson GR, Wood AJJ. Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. N Engl J Med 1981; 304: 692-5.
- 2 Feely J, Guy E. Ranitidine also reduces liver blood flow. (Letter). Lancet 1982; i: 169.
- 3 Drapers JAG, Boxtel CJ van, Tijtgat GN. De invloed van H<sub>2</sub>-receptorblokkerende middelen op de leverdoorbloeding. Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 1028-30.
- 4 Rocci Jr ML, Grasela DM, Fruncillo RJ, Vlasses PH. The effect of single doses of cimetidine on estimated hepatic blood flow. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19: 831-4.
- 5 Ivatury RR, Khan MB, Nallathambi M, Davis Jr K, Stahl WM. Cimetidine and hepatic blood flow in polytrauma patients. Crit Care Med 1985; 13: 436-7.
- 6 Onishi K, Nakayama T, Saito M, et al. Effects of cimetidine and ranitidine on splanchnic hemodynamics in patients with chronic liver disease. Am J Gastroenterol 1985; 80: 290-3.
- 7 Sasaki Y, Hayashi N, Kasahara A, et al. Influence of ranitidine on hepatic blood flow assessed by organ-reflectance spectrophotometer and pulse-Doppler ultrasonic flowmeter. Dig Dis Sci 1985; 30: 1043-8.

Mijn opvatting dat cimetidine en ranitidine veilige geneesmiddelen zijn berust op gegevens van uitgebreide onderzoeken naar de veiligheid bij mens en dier, op een zeer groot aantal gecontroleerde onderzoeken bij diverse typen patiënten en op een jarenlange klinische ervaring bij meerdere miljoenen patiënten. Desondanks dient men, zoals collega Ansink terecht opmerkt, steeds op zijn hoede te zijn voor het optreden van minder bekende bijwerkingen. Een mogelijk door cimetidine geïnduceerde polyneuropathie is zeer zeldzaam. Pouget et al. geven een kritisch overzicht over een mogelijke relatie tussen gebruik van cimetidine en polyneuropathie op grond van 5 ziektegeschiedenissen uit de literatuur, waaraan zij zelf een waarneming bij één patiënt toevoegen.<sup>1</sup> Zoals aangegeven in dit artikel is het verband tussen gebruik van cimetidine en polyneuropathie in de diverse ziektegeschiedenissen niet eenduidig, gezien de variëteit van het klinische beeld, de tijdsrelatie tussen

het gebruik van cimetidine en de polyneuropathie en het gelijktijdig gebruik van andere medicamenten.

De opmerking van collega Swaab is belangwekkend en onderstreept het belang van terughoudendheid bij het gebruik van dit type geneesmiddelen tijdens zwangerschap en lactatie.

In dierexperimenteel onderzoek leidt toediening van histamine tot een toename van de doorbloeding van het splanchnicus-vaatbed. Deze werking van histamine komt tot stand via histamine-H<sub>1</sub>- en -H<sub>2</sub>-receptoren.<sup>2</sup> Het is derhalve niet onwaarschijnlijk dat histamine-H<sub>2</sub>-receptorantagonisten de doorbloeding van de lever beïnvloeden. Betrouwbare meting van de leverdoorbloeding bij de mens is echter zeer moeilijk. Meting van de leverdoorbloeding vindt meestal indirect plaats, bijvoorbeeld met behulp van berekening van de indocyaninegroenklaring. Met behulp van dergelijke methoden zijn, ook afgezien van de bepaling van de extractie van continu toegediend indocyaninegroen door middel van levervenecatheterisatie, contrasterende resultaten verkregen ten aanzien van het effect van histamine-H<sub>2</sub>-receptorantagonisten op de leverdoorbloeding.<sup>3</sup> Daarnaast zijn de effecten van histamine-H<sub>2</sub>-receptorantagonisten op de leverdoorbloeding bestudeerd bij patiënten met chronische leveraandoeningen. Mede gezien de resultaten van onderzoeken naar het effect van andere geneesmiddelen, zoals somatostatine, op de leverdoorbloeding, is het echter twijfelachtig of de gegevens verkregen bij patiënten met een leverziekte naar personen zonder een leveraandoening kunnen worden geëxtrapoleerd. Ook onderzoeken verricht onder narcose zijn van betrekkelijk geringe betekenis. Hoewel de waarde van onderzoeken naar het effect van histamine-H<sub>2</sub>-receptorantagonisten op de leverdoorbloeding bij de mens beperkt is en de mogelijkheid van verschil in individuele gevoeligheid van belang kan zijn,<sup>3</sup> is collega Van Buuren commentaar terecht dat de tot op heden bij de mens verrichte onderzoeken niet wijzen op een belangrijke vermindering van de leverdoorbloeding onder invloed van histamine-H<sub>2</sub>-receptorantagonisten.

#### LITERATUUR

- 1 Pouget J, Pellissier JF, Jean Ph, Jonglard J, Toga M, Serratrice G. Neuropathie périphérique au cours d'un traitement par la cimétidine. Rev Neurol (Paris) 1986; 142: 34-41.
- 2 Pawlik W, Tague LL, Tepperman BL, Miller TA, Jacobson ED. Histamine H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>-receptor vasodilation of canine intestinal circulation. Am J Physiol 1977; 233: 219-24.
- 3 Rocci ML, Grasela DM, Fruncillo RJ, Vlasses PH. The effect of single doses of cimetidine on estimated hepatic blood flow. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19: 831-4.

#### Alternatieve voeding

Prof. Fernandes schetst in zijn artikel (1986; 627-31) ook een beeld van de macrobiotiek. Op een aantal detailpunten na is dat, strikt genomen, niet onjuist. Het is echter veel te summier en vooral ook veel te eenzijdig om voldoende inzicht te verschaffen in de dagelijkse praktijk ervan. Zo is het helaas niet goed mogelijk te beoordelen welke van de beschouwde negatieve effecten wèl en welke niet van toepassing zijn op de macrobiotiek. Bovendien heeft hij een aantal belangrijke positieve effecten buiten beschouwing gelaten. De lezers zullen daardoor al gauw geneigd zijn het vrij negatieve beeld dat de auteur van de macrobiotiek lijkt te hebben integraal over te nemen. De hier ter beschikking gestelde ruimte laat niet toe uitvoerig op alle punten in te gaan. Voor een uitgebreide visie over de macrobiotiek vanuit de macrobiotische beweging wordt verwezen naar de