

## De medische detectives

K. P. NEDERLOF EN R. A. COUTINHO

In oktober 1989 werd de afdeling Volksgezondheid van de Amerikaanse staat New Mexico geïnformeerd over 3 patiënten die een ongewoon ziektebeeld hadden dat gekenmerkt werd door ernstige myalgie en eosinofilie. Alle 3 patiënten gebruikten medicijnen die L-tryptofaan bevatten. Publiciteit rondom deze bevindingen leidde tot de melding van meer patiënten met dit ziektebeeld. L-tryptofaan werd onder andere gebruikt voor de behandeling van slapeloosheid en depressie en tot op dat moment waren er geen ernstige bijwerkingen van gemeld. De Epidemic Intelligence Service (EIS) van de Centers for Disease Control (CDC) werd te hulp geroepen en epidemiologisch onderzoek – in de vorm van een 'case control'-onderzoek – toonde een zeer sterk verband aan tussen het gebruik van L-tryptofaan en het nieuwe ziektebeeld, dat eosinofilie-myalgie-syndroom (EMS) werd genoemd. In november 1989 werd de verkoop van L-tryptofaan gestaakt. Op basis van de klinische verschijnselen en relevante laboratoriumbevindingen werd een definitie van EMS opgesteld en ging een opsporingsprogramma van start. Door de actieve 'surveillance' werden binnen enkele maanden tientallen gevallen van EMS gerapporteerd vanuit alle staten van Amerika.<sup>1</sup>

In januari 1990 meldde de afdeling Volksgezondheid van de staat South Carolina 21 EMS-patiënten, van wie 17 onder behandeling waren bij één psychiatrische praktijk in het plaatsje Spartanburg. Samen met een andere EIS-'officer' ging één van ons (KN) naar Spartanburg. Driekwart van de patiënten van de psychiatrische praktijk bleek L-tryptofaan te gebruiken en van de 503 L-tryptofaan-gebruikers kon 83% telefonisch worden geïnterviewd. Er werden 47 patiënten opgespoord die zeker EMS hadden en 68 patiënten met mogelijk EMS. De verzamelde gegevens werden met een speciaal voor de EIS ontwikkeld software-programma ter plaatse geanalyseerd,<sup>2</sup> terwijl de meer gecompliceerde analyses op het kantoor van de CDC werden uitgevoerd. Bijna alle patiënten bleken L-tryptofaan van merk A te gebruiken en voorts was de kans op het krijgen van EMS groter naarmate men een grotere dosis L-tryptofaan van merk A gebruikt had. Uit het onderzoek werd geconcludeerd dat het niet zozeer L-tryptofaan zelf was dat EMS veroorzaakte, alswel een verontreinigende stof in L-tryptofaan van merk A.<sup>3</sup>

De Epidemic Intelligence Service van de CDC, die opgericht werd door Alexander Langmuir in 1951, wordt

International Health Program Office, Centers for Disease Control, Atlanta, USA.

Epidemic Intelligence Service: K.P.Nederlof, ...

Division of HIV/AIDS: prof.dr.R.A.Coutinho, arts-microbioloog.

Correspondentie-adres: prof.dr.R.A.Coutinho, GGGenGD, sector Volksgezondheid en Milieu, Nieuwe Achtergracht 100, 1018 WT Amsterdam.

Zie ook het artikel op bl. 1067.

te hulp geroepen bij kleine en grote epidemieën, zowel in de Verenigde Staten zelf als ver daarbuiten.<sup>4</sup> In eerste instantie hield de EIS zich alleen bezig met bestrijding van infectieziekten, maar geleidelijk aan heeft het werkterrein zich uitgebreid tot andere aandoeningen, zoals het genoemde voorbeeld aangeeft. In feite levert de EIS een epidemiologisch trainingsprogramma van 2 jaar, vooral bedoeld voor artsen. Er wordt tijdens de opleiding sterk de nadruk gelegd op veldwerk en het trotse embleem van de EIS is dan ook een schoenzool met een gat erin. Het veldwerk wordt uitgevoerd door de epidemiologen in opleiding en dat wekt nog wel eens enige verbazing, vooral wanneer het gaat om grote epidemieën in verre landen. Het geheim daarvan is dat de jonge epidemiologen voortdurend gesteund worden vanuit het hoofdkwartier van de CDC in Atlanta en kunnen terugvallen op superspecialisten op alle mogelijke terreinen, die zo nodig ook binnen korte tijd ter plaatse kunnen zijn.

De EIS-epidemiologen houden zich tijdens hun opleiding niet alleen bezig met veldwerk, maar zij worden ook ingezet om de surveillance van allerlei aandoeningen te verbeteren, hetzij vanuit een post op de volksgezondheidsafdelingen van de verschillende staten van Amerika, hetzij vanuit het hoofdkwartier van de CDC in Atlanta.<sup>5</sup> De ruim 1000 personen die de EIS-opleiding in de loop der jaren hebben gevolgd, werken deels bij de CDC, waar zij de kern van de organisatie vormen, maar een groot deel werkt bij universiteiten en internationale organisaties – zoals de Wereldgezondheidsorganisatie – of is werkzaam als praktizerend arts. De EIS-alumni vormen een netwerk in de Verenigde Staten en talloze andere landen en veel informatie over kleine en grote epidemieën komt bij de CDC binnen via dit netwerk.

De CDC heeft in de 45 jaar van haar bestaan een ongeëvenaarde internationale roem opgebouwd ten aanzien van de bestrijding van ziekten, voornamelijk dankzij haar professionaliteit. De EIS en haar alumni hebben daarbij steeds een voortrekkersfunctie vervuld. De organisatie speelde een hoofdrol bij de uitroeiing van pokken in de wereld en bij het ontdekken van de oorzaak van legionairsziekte, om maar enkele bekende voorbeelden te noemen. Voorts is de organisatie toonaangevend ten aanzien van het opstellen van richtlijnen voor de bestrijding van velerlei aandoeningen. Men moet zich daarbij realiseren dat de CDC werkzaam is in de Amerikaanse samenleving met een gezondheidszorgsysteem dat geheel anders in elkaar zit dan in de meeste Europese landen. De eerstelijnsgezondheidszorg is veel minder sterk ontwik-

keld dan bijvoorbeeld in Nederland en in bepaalde delen van de Amerikaanse steden zijn de kindersterfte en de verwachte levensduur vergelijkbaar met die in de derde wereld. Eén van de belangrijkste functies van de CDC is het documenteren van deze tegenstellingen met harde cijfers teneinde aan te kunnen tonen dat bepaalde interventieprogramma's noodzakelijk en zinvol zijn.

Het succes van de EIS heeft er toe geleid dat verschillende landen met hulp van de CDC een vergelijkbaar programma zijn gaan opzetten. Vandembroucke's suggestie om iets dergelijks ook in Nederland op te richten,<sup>6</sup> heeft zeker iets aantrekkelijks. De deskundigheid die nodig is voor de bestrijding en de preventie van ziekten is in ons land gedeeltelijk wel aanwezig, doch is verspreid over vele instellingen en een centrale professionele sturing ontbreekt vaak. Het is moeilijk om precies in te schatten wat daarvan de gevolgen zijn voor de bestrijding van ziekten in Nederland. Zeker is dat bepaalde aandoeeningen te laat of in het geheel niet worden onderkend. Toch is het zeer de vraag of een 'EIS' in Nederland levensvatbaar is. Waarschijnlijk is Nederland te klein om de 'kritische massa' te verkrijgen die nodig is om de vereiste professionaliteit op te bouwen. Een centraal

alarmnummer met een dienstlijst van deskundigen, zoals Vandembroucke suggereert, is een alternatief, doch heeft als bezwaar dat een duidelijke structuur ontbreekt. Misschien dat uiteindelijk op Europees niveau een EIS en in de verre toekomst zelfs een CDC te verwezenlijken zijn.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Centers for Disease Control. Eosinophilia-myalgia syndrome and L-tryptophan containing products - New Mexico, Minnesota, Oregon and New York. MMWR 1989; 38: 785-8.
- <sup>2</sup> Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC. Epi info, Version 5: a word processing, database and statistics system for epidemiology on microcomputers. Atlanta, Ga, USA: Centers for Disease Control, 1990.
- <sup>3</sup> Kamb ML, Nederlof KP, Kilbourne EM. Eosinophilia-myalgia syndrome among patients in one psychiatric practice. Epi-aid 90-35-2. Atlanta, Ga, USA: Centers for Disease Control, 1991.
- <sup>4</sup> Langmuir AD. The Epidemic Intelligence Service of the Center for Disease Control. Public Health Reports 1980; 95: 470-7.
- <sup>5</sup> Nederlof KP, Lawson HW, Saftlas AF, Atrash HK, Finch EL. Ectopic pregnancy surveillance, United States, 1970-1987. In: CDC Surveillance Summaries, December 1990. MMWR 1990; 39 (Nr SS-4): 9-17.
- <sup>6</sup> Vandembroucke JP. Een epidemiologische thriller; beter dan de werkelijkheid? Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 1067-8.

Aanvaard op 8 april 1991

## Capita selecta

### *Haaruitval door cytostatica*

C. F. M. FRANSSEN EN H. F. P. HILLEN

Vrijwel alle cytostatische behandelingen veroorzaken haaruitval. Plotselinge kaalheid is dan ook een stigma van de kankerbehandeling en soms weigert een patiënt de chemotherapie uit angst voor deze bijwerking.<sup>1</sup> In een onderzoek van Vroegop en Burghouts naar de kwaliteit van de levensverlenging door chemotherapie werd haaruitval als één van de meest belastende bijwerkingen genoemd.<sup>2</sup>

Dit artikel geeft een overzicht van de pathofysiologie, de klinische aspecten en van de mogelijkheden ter preventie van haaruitval door cytostatica.

#### PATHOFYSIOLOGIE

Haargroei is een cyclisch proces met perioden van actieve groei en rust. Elke haarfollikel heeft een trifasisch groeipatroon en doorloopt zijn cyclus onafhankelijk van aangrenzende haren. Van de in totaal 100.000 tot 150.000 hoofdharen bevindt 90% zich in de anagene fase, de actieve delingsfase. Deze anagene fase duurt 1 tot 6 jaar en in deze fase groeien de hoofdharen gemiddeld 0,34

mm per dag bij de vrouw en 0,37 mm bij de man. De duur van de anagene fase bepaalt de uiteindelijke lengte van de haren. Via een overgangsfase (catagene fase) van enkele dagen komen de haren in de rustfase. Deze telogene fase duurt gemiddeld 3 tot 4 maanden. Reeds enige tijd voordat de telogene haar uitvalt, is er een nieuwe groeicyclus in gang gezet.

Een anagene haarfollikel bezit aan de onderzijde een invaginatie, de dermale papil. In het gedeelte van de haarfollikel dat grenst aan deze dermale papil bevinden zich de matrixcellen. Deze matrixcellen, de stamcellen van de haargroei, hebben een gemiddelde mitose-index van 43 per 1000 matrixcellen en delen zich in de anagene fase gemiddeld elke 23 uur.<sup>3</sup> De delende cellen migreren vervolgens naar boven en ondergaan na een periode van actieve proteïnesynthese een metamorfose. Tijdens deze zogenaamde keratinisatie ontstaat een complex van parallelle peptideketens die onderling stevig zijn verbonden door zwavelbruggen, hetgeen een haar zijn stevige structuur geeft.

Wegens de hoge mitose-index zijn de matrixcellen gevoelig voor toxische invloeden. Cytostatica veroorzaken een reductie van de mitose-index en van het matrixvolume.<sup>4</sup> Hierdoor wordt de haargroei afgeremd. Deze groeiremming is echter reversibel en na het staken van de

Catharina Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Michelangelo-laan 2, 5602 ZA Eindhoven.

C.F.M.Franssen, assistent-geneeskundige; dr.H.F.P.Hillen, internist.  
Correspondentie-adres: dr.H.F.P.Hillen.