

VRAAG EN ANTWOORD**CEPALORIN EN PENICILLINE-ALLERGIE**

Vraag Nr. 37. De advertentie van Cepalorin op adv. bl. 41 van het *Ned. T. Geneesk.* van 15 april 1967 beveelt het middel aan bij bestaande of vermoede allergie voor penicilline en bij resistentie tegen penicillines. In hoeverre is dit te rijmen met publikaties in verschillende andere tijdschriften, waarin gewaarschuwd wordt voor een mogelijke kruisallergie en waarin kruisresistentie herhaaldelijk wordt beschreven? Door het college tot beoordeling van verpakte geneesmiddelen wordt dan ook verlangd, dat in de pakfolder bij deze geneesmiddelen voor beide gevaren wordt gewaarschuwd.

Antwoord. De cefalosporines, cefalothine (Keflin) en cefaloridine (Cepalorin) verschillen in kernstructuur van die van de penicillines. De laatste hebben als kern een 5-ring (thiazolidine-ring) gekoppeld aan de bèta-lactamring, en de eerste hebben een 6-ring (dihydrothiazine-ring) gekoppeld aan de bèta-lactamring. Ook in de zijketens bestaan verschillen.

Het is gebleken, dat bij het ontstaan van penicilline-allergie afbraakprodukten die een verandering in de kernstructuur ten gevolge hebben (vooral het penicilloylzuur), sterker antigeen waren dan bv. de onveranderde benzylpenicilline zelf. Deze afbraakprodukten kunnen reeds in kleine hoeveelheden aanwezig zijn in de droge stof, maar ontstaan zeker ook na enige tijd en zelfs vrij snel na oplossing en ook — naar men moet aannemen — in het menselijk lichaam.

Daar de afbraakprodukten van de cefalosporines door de andere kernstructuur niet identiek konden zijn met o.a. het penicilloylzuur, hoopte men, dat een therapie met deze middelen mogelijk zou zijn, ook bij patiënten met een reeds bestaande penicilline-allergie.

Aanvankelijk schenen verschillende publikaties (WALTERS e.a. 1962; GRIFFITH en BLACK 1964; WEINSTEIN e.a. 1964; PERKINS en SASLAW 1966) die hoop te bevestigen, daar men bij verschillende patiënten met een penicilline-allergie in de voorgeschiedenis ongestraft cefalothine kon inspuiten. Later is zowel uit klinische waarnemingen (o.a. GONNELLA e.a. 1965; HERMANS e.a. 1965; KABINS en COHEN 1965; KABINS e.a. 1965; THOBURN e.a. 1966) als uit dierproeven (BRANDRISS e.a. 1965; BATCHELOR e.a. 1966) gebleken, dat er wél een kruisallergie kan bestaan tussen de cefalosporines en de penicillines, en speciaal wel met de benzyl-penicilloyl-component.

De ogenschijnlijke tegenstrijdigheid tussen deze waarnemingen vindt haar verklaring mogelijk in twee feiten. Het is bekend, dat bij lang niet alle patiënten met een bekende penicilline-allergie in de anamnese zelfs een hernieuwde injectie met penicilline niet opnieuw tot verschijnselen van penicilline-overgevoeligheid behoeft te leiden.

Verder meenden THOBURN en zijn medewerkers (1966) in hun — hoewel kleine — materiaal een aanwijzing te vinden, dat voornamelijk die patiënten met een penicilline-allergie in de anamnese op een cefalosporine (i.c. cefalothine) reageerden, bij wie de huidtest met penicilloyl-polylysine positief was, terwijl bij een negatieve huidproef voor penicilloyl-poly-

lysine de kans op hernieuwde overgevoeligheidsverschijnselen geringer zou zijn.

Samenvattend moet men dus zeggen, dat men bij bestaande of vermoede penicilline-allergie niet op een ontbreken van overgevoeligheid voor de cefalosporines mag rekenen en dus in eerste instantie zal moeten nagaan of niet een ander antibioticum aan de doelstelling kan beantwoorden. Slechts als er een zeer sterke indicatie voor toediening van één van de cefalosporines aanwezig zou zijn, zou men deze medicatie wel kunnen overwegen, maar men zal dan op zijn minst moeten nagaan of er een negatieve huidproef ten aanzien van penicilloylpolylysine bestaat, en daarna de therapie met minimale doses onder strenge controle moeten beginnen. Indien men dit niet zou doen, loopt men een kans, dat een anafylactoïde shock ontstaat, zoals bij de patiënt van KABINS e.a. (1965).

Het is zeker niet zo, dat alle voor penicilline en (of) streptomycine ongevoelige stammen gevoelig zijn voor de cefalosporines. Wel zijn de cefalosporines evenals de penicillines, methacilline, oxacilline, cloxacilline en nafcilline, praktisch ongevoelig voor de inwerking van stafylokokken-penicillinase, zodat vrijwel alle penicilline-ongevoelige stafylokokken gevoelig zijn voor de cefalosporines.

De cefalosporines zijn echter zeker niet werkzaam tegen alle gram-negatieve micro-organismen, zelfs lang niet tegen alle stammen van *Escherichia coli* en *Proteus mirabilis*, bij welke groepen de grootste werking aanwezig is.

Indien de zin in de advertentie had geluid: „bij resistentie tegen penicilline en streptomycine bij gebleken gevoeligheid voor cefaloridine”, had men geen tegenwerping kunnen maken. In deze gevallen is het gebruik van de cefalosporines zeker te overwegen, wegens de duidelijke bactericide werking en geringe toxiciteit van deze middelen.

Literatuur: BATCHELOR, F. R., J. M. DEWDNEY, R. D. WESTON en A. W. WHEELER (1966) *Immunology* **10**, 21. — BRANDRISS, M. L., J. W. SMITH en H. G. STEINMAN (1965) *J. Immunol.* **94**, 696. — GONNELLA, J. S., V. M. OLEXY en G. G. JACKSON (1965) *Antimicrob. Ag. and Chemoth.*, bl. 901. — GRIFFITH, R. S. en H. R. BLACK (1964) *J. Amer. med. Ass.* **189**, 823. — HERMANS, P. E., J. K. MARTIN JR., G. M. NEEDHAM en D. R. NICHOLS (1965) *Antimicrob. Ag. and Chemoth.*, bl. 879. — KABINS, S. A. en S. COHEN (1965) *Antimicrob. Ag. and Chemoth.*, bl. 922. — KABINS, S. A., B. EISENSTEIN en S. COHEN (1965) *J. Amer. med. Ass.* **193**, 159. — PERKINS, R. L. en S. SASLAW (1966) *Ann. intern. Med.* **64**, 13. — THOBURN, R., J. E. JOHNSON en L. E. CLUFF (1966) *J. Amer. med. Ass.* **198**, 111. — WALTERS, E. W., M. J. ROMANSKY en A. C. JOHNSON (1962) *Antimicrob. Ag. and Chemoth.*, bl. 247. — WEINSTEIN, L., K. KAPLAN en T. CHANG (1964) *J. Amer. med. Ass.* **189**, 829.

INGEZONDEN**MORFINE BIJ HARTINFARCT VAN EEN ASTMA-LIJDER**

Het antwoord op Vraag 26 (1967) bevat een aantal therapeutische aanwijzingen waarvan enkele mij aanvechtbaar voorkomen.

1. Vooral onder omstandigheden waaronder zonodig niet

beademd kan worden, mag bij een astmapatiënt noch tijdens noch buiten een aanval morfine gespoten worden. Wat er anders zou gebeuren, is volledig onvoorspelbaar.

2. Ook mag een astmalijder geen acetosal gebruiken, evenmin als een patiënt met myocardinfarct; bij myocardinfarct is er toch al een verhoogde neiging tot bloeden uit de maag, en bovendien gebruikt een dergelijke patiënt meestal ook anti-coagulantia.

3. Er wordt aanbevolen aminofylline intraveneus te geven in een vooral niet te kleine dosis. De hierdoor veroorzaakte ongelukken zijn indertijd door MERRILL (1943) beschreven. Sinds het wel algemeen aangenomen wordt, dat acute verwickelingen bij myocardinfarct in de eerste dagen veroorzaakt worden door ritmestoornissen, is de toediening van ieder cardiovasculair-actief medicament met een verhoogd risico belast wanneer het intraveneus gegeven wordt. De dubieuze attractie van de intraveneuze toediening van aminofylline was, dat wij dan niet meer zo heel erg ons best behoefden te doen om onderscheid te maken tussen asthma bronchiale en asthma cardiale: „het was voor allebei goed”. Waarom het middel niet als suppositorium gegeven als men het wenst te gebruiken?

4. De plaats van morfine bij een infarctpatiënt zonder asthma cardiale dient herziening; morfine verwekt niet alleen braken en urineretentie, maar heeft ook een anti-diuretisch effect en draagt bij tot bloeddruk daling.

5. Inderdaad: pethidine, nalorfine, furosemide. Maar waarom wordt dit in de gezaghebbende rubriek „Vraag en Antwoord” niet wat pragmatischer naar voren geschoven?

Literatuur: MERRILL, G. A. (1943) *J. Amer. med. Ass.* **123**, 1115. — Vraag Nr. 26 (1967) *Ned. T. Geneesk.* **III**, 1136.

Dirksland, 25 juni 1967

A. LE POOLE

De gestelde vraag betrof een therapeutisch dilemma: de volstrekt nodige bestrijding van hevige pijn en longoedeem ten gevolge van een hartinfarct bij een patiënt die tevens asthma bronchiale had, zodat er moeilijkheden zouden kunnen worden verwacht bij toediening van opiaten of de vervangmiddelen hiervan. Een zorgvuldig afwegen van de gevolgde therapie leek derhalve meer op zijn plaats dan een kort pragmatisch voorschrift zoals collega LE POOLE in punt 5 wenst.

Naar aanleiding van zijn overige opmerkingen het volgende:

Ad 1. Het lijkt niet waarschijnlijk dat een astmapatiënt die geen aanval heeft en bij wie het ademhalingsapparaat niet te kort schiet, op morfine ongunstig zal reageren. Natuurlijk zal men, wanneer er onvoldoende gegevens ter beschikking staan, niet gaarne morfine aan een patiënt met asthma bronchiale geven. Dit blijkt uit het gegeven antwoord voldoende.

Ad 2. Pijnbestrijding met antipyretische analgetica wordt niet aanbevolen in het antwoord. Dat overigens bij een patiënt met asthma bronchiale of bij een patiënt met een myocardinfarct geen acetosal mag worden gegeven, is zeker niet juist. Een verhoogde neiging tot bloeding uit de maag bestaat hierbij niet. Bij gebruik van anticoagulantia zal uiteraard acetosal niet worden gegeven.

Ad 3. Collaps en zelfs de dood heeft men uiterst zelden bij intraveneuze aminofylline-injecties gezien, en dan nog alleen bij te snelle inspuiting. Anderzijds is de resorptie uit suppositoria langzaam en vaak onvoldoende, zodat toepassing bij een ernstig asthma cardiale onjuist is.

Ad 4. Morfine en vervangmiddelen kunnen inderdaad vooral bij patiënten met een hartinfarct braken veroorzaken. Met andere middelen is de pijn echter onvoldoende te be-

strijden, zodat men deze bijwerkingen vaak op de koop toe moet nemen. Het anti-diuretisch effect is kortdurend, evenals de urineretentie. Een bloeddruk daling bij de liggende patiënt wordt zelfs bij toxische dosering pas in het laatste stadium gezien.

Amsterdam, juli 1967

REDACTIE

BOEKAANKONDIGINGEN

Mongolism. (Ciba Foundation Study Group No. 25). In commemoration of Dr. John Langdon Haydon Down. Onder redactie van G. E. W. WOLSTENHOLME en R. PORTER. 99 bl., 23 fig. J. & A. Churchill Ltd., Londen 1967. Prijs: geb. 18 sh.

In dit boekje zijn samengevat de inleidingen en de discussies, die gehouden zijn op een conferentie in Portland Place ter herdenking van het feit, dat het 100 jaar geleden was, dat Dr. JOHN LANGDON HAYDON DOWN (1828-1896) zijn artikel „Observations on an ethnic classification on idiots” in de *London Hospital Reports* publiceerde. In dat artikel gaf hij zijn klassiek geworden beschrijving van het mongoloïde type van idiotie.

De inleidingen die door zeer vooraanstaande geleerden werden gehouden, geven evenals de discussies zeer boeiende informaties over de nieuwste onderzoekingen over „Mongolism”.

A. J. SWAAK

Maladies osseuses constitutionnelles. Onder redactie van M. KAPLAN en J. WEILL. 104 bl., 73 fig. L'expansion Scientifique Française, Parijs 1966. Prijs: ingen. Fr. fr. 11.

Dit is een verzameling van vrij korte opstellen over een groot aantal zeldzame tot zeer zeldzame constitutionele aandoeningen van het skelet, waarvan achondroplasie nog de meest voorkomende is. De inhoud wordt voornamelijk gevormd door klinische beschrijvingen, de illustratie met reproducties van röntgenbeelden is aan de zuinige kant, biochemische gegevens zijn schaars en de microscopische pathologie wordt in het geheel niet besproken. Er wordt een poging gedaan, tot een systematische indeling te komen van de besproken aandoeningen; de auteurs geven echter zelf toe dat deze zeer onvolkomen is, maar dit is bij de huidige stand van onze kennis ook niet anders mogelijk.

J. D. MULDER

Klinische Röntgendiagnostik innerer Krankheiten. Onder redactie van R. HAUBRICH. II: Abdomen. 731 bl., 721 fig., tabellen. Springer-Verlag, Berlijn, Heidelberg, New York 1966. Prijs: geb. DM. 220.

Het tweede deel van de *Klinische Röntgendiagnostik innerer Krankheiten*, onder redactie van R. HAUBRICH, is thans verschenen. Hierin wordt de röntgendiagnostiek van de organen in de buik aan de orde gesteld. De schrijvers van de verschillende hoofdstukken zijn er zonder uitzondering in geslaagd, in heldere uiteenzettingen de stof te bespreken. De tekst is voorzien van talrijke over het algemeen zeer goede illustraties. Ook in dit deel doet de integratie van kliniek en röntgendiagnostiek weldadig aan. Het is een leerboek dat uitmunt door degelijke opzet, uitvoering en overzichtelijkheid. Tezamen met het eerste deel vormt het, in het bijzonder voor internisten en radiologen, een degelijke en betrouwbare bron voor inlichtingen.

J. R. VON RONNEN