

effect. Dat reeds in de luchtwegen aanwezig slijm zou „indikken” (d.w.z. water zou verliezen) is fysisch en fysiologisch onaannemelijk. Dat bronchusslijm na toediening van thiazinamium anders van samenstelling (in casu taaier) wordt is nooit aangetoond of waarschijnlijk gemaakt. De angst voor „indikking” van bronchusslijm na Multergan is o.i. daarom onvoldoende gefundeerd. Naar onze mening neemt dit middel een belangrijke plaats in bij de behandeling van de astma-aanval. (Doserings bij kinderen afhankelijk van leeftijd en ernst van de aanval 6,25-25 mg i.m. per keer.)

4. Teneinde de expectoratie van taai slijm te bevorderen verdient het aanbeveling regelmatig te tapoteren. De techniek hiervan is betrekkelijk eenvoudig en behoeft niet tot het ziekenhuis beperkt te worden. Bovendien kunnen de meeste ouders haar gemakkelijk leren.

Literatuur: MULLER, J. (1969) *Ned. T. Geneesk.* **113**, 1024.

Rotterdam, 10 juni 1969

K. F. KERREBIJN

De opmerkingen van collega KERREBIJN zou ik gaarne puntsgewijs en in dezelfde volgorde willen beantwoorden:

Ad 1. Een flinke astma-aanval die na 12-24 uur onvoldoende op de gebruikelijke therapie heeft gereageerd, zal in vele gevallen onder de definitie van de status asthmaticus vallen. Corticosteroidtherapie past dan bij de door mij gegeven richtlijnen. De min of meer profylactische prednison-toediening tijdens een aanval zal voor bepaalde patiënten zeker zinvol zijn.

Ad 2. Als aan iedere patiënt precies de juiste dosering wordt voorgeschreven en de patiënt krijgt deze dosering toegediend op de voorgeschreven tijden, dan is intoxicatie door welk geneesmiddel dan ook uiterst onwaarschijnlijk, in aanmerking genomen dat lever- en nierfunctie normaal zijn. Gevaar voor overdosering dreigt vooral bij geneesmiddelen, waartegen de verschijnselen snel resistent worden. Er bestaat dan voor de patiënt of voor de ouders die hem het geneesmiddel toedienen de neiging, boven de voorgeschreven dosering te gaan. Dit is vooral gevaarlijk als de therapeutische breedte gering is. Beide factoren zijn bij de xanthinderivaten aanwezig.

Ad 3. Bij de behandeling van de status asthmaticus, dus de zeer ernstige aanval die niet op de gebruikelijke therapie reageert, wordt juist wegens de anti-cholinergische werking het gebruik van antihistaminica algemeen afgeraden.

Mij is geen onderzoek bekend, waarin is aangetoond dat de viscositeit van bronchusslijm niet verandert onder invloed van anti-cholinergische stoffen. Het onderzoek van de viscositeit van bronchusslijm is technisch nog in een beginstadium, omdat voor vrijwel alle tot nu toe gebruikte methoden homogeniseren van het slijm noodzakelijk is en daarmee de bijdrage van de structurelementen (namelijk de DNA-vezels en de vezels van de zure mucopolysacchariden) aan het tot stand komen van de viscositeit onduidelijk wordt. Het gebruik van thiazinamium bij astma en astmatische bronchitis kan zeker nuttig zijn, mits gecombineerd met mucolytica, intensieve fysische therapie en bestrijding van infecties. Bij de status asthmaticus zou ik er echter uiterst terughoudend mee willen zijn.

Ad 4. Fysische therapie is een zeer waardevol onderdeel van de behandeling van de astmatische aandoeningen, zelfs tijdens de status asthmaticus, zoals ik ook in mijn artikel bevestigd heb. Tapotage is hier een onderdeel van.

Papendrecht, 21 juni 1969

J. MULLER

ACETOSAL EEN GEVAARLIJK GENEESMIDDEL?

In hun Commentaar beschrijven de collegae DE VRIES en TEN CATE (1969) aan de hand van de literatuur van de laatste twee jaar de functiestoornissen van de trombocyten, die door acetosal kunnen worden veroorzaakt.

De geciteerde publikaties hebben voornamelijk betrekking op het onderzoek dat werd gedaan naar een stoornis in de samenklontering of aggregatie van de bloedplaatjes. De schrijvers menen dat daaruit de conclusie is gewettigd, dat het gebruik van acetosal altijd tot een beschadiging van trombocyten leidt en vervolgens dat deze vorm van trombocytopenie niet zelden aanleiding is tot een hemorragische diathese. In korte tijd konden zij dit bij 10 patiënten vaststellen; de aard van de hemorragische diathese werd niet meegedeeld.

Wij zullen de laatsten zijn om te beweren dat acetosal niet de oorzaak kan zijn van een ernstig bloedverlies; of dit evenwel, gezien het massale gebruik van dit geneesmiddel, zo frequent voorkomt als schrijvers suggereren, menen wij te moeten betwijfelen. Bekend is dat bij 50-70 pct van alle regelmatige gebruikers van acetosal, door erosies van het maagslijmvlies, occult bloedverlies met de faeces optreedt; een kwantitatief belangrijk bloedverlies is daarbij echter een vrij grote uitzondering.

Reeds in 1955 beschreven BEAUMONT en anderen, en in 1956 FRICK patiënten met een verlengde bloedingstijd door het gebruik van acetosal. In 1962 maakten wij melding van een patiënte met een zeer groot bloedverlies met de faeces (tot 115 ml per dag) tijdens het gebruik van 3 verschillende soorten acetosal-preparaten, waarbij telkens de bloedingstijd, volgens de methode van Ivy, was verlengd. GAST (1964) vond met de gestandaardiseerde methode volgens Ivy een significante verlenging van de bloedingstijd tijdens het gebruik van acetosal. Hij kwam evenwel tot de conclusie, dat de veranderingen in de hemostase door acetosal absoluut niet voldoende waren om grote hemorragiën te veroorzaken, maar dat daarmee wel rekening moest worden gehouden bij menorrhagiën of bloedingen na tandextracties of tonsillectomieën.

BREDDIN (1968) vond dat acetosal de plaatjes-aggregatie remde, maar tevens dat deze remming niet gevolgd werd door een ernstige bleedingsneiging. CRONBERG (1968), evenals HELLEM (1968), zag geen duidelijke verandering in de samenklontering of aggregatie van de trombocyten en ook geen verlenging van de bloedingstijd. PULLEN en DUGDALE (1968) onderzochten 7 kinderen met een salicylvergiftiging; ook zij vonden een normale bloedingstijd. SAHUD en AGGELER (1969) veronderstelden, dat een verlengde bloedingstijd tijdens het gebruik van acetosal slechts veroorzaakt werd door een reeds bestaande hemostase-afwijking. WEISS en ALEDORT (1967, 1968) vonden bij een kleine groep normale personen wel een verlenging van de bloedingstijd; hoewel deze verlenging significant was, waren de verschillen in waarden echter slechts gering.

Vooral de laatste paar jaar wordt in de literatuur veel aandacht besteed aan de invloed van acetosal op de samenklontering en aggregatie van de trombocyten. Door verscheidene onderzoekers werd een functiestoornis van deze trombocyten gevonden, met soms, doch niet altijd, een verlengde bloedingstijd. De geringe gemiddelde stijging van de bloedingstijd, die werd vastgesteld, lijkt evenwel geen verklaring voor de ernstige vormen van bloedverlies, dat soms na het gebruik van acetosal optreedt. Evenals anderen kennen wij patiënten, die na het gebruik van acetosal een zeer ernstige hemorragische diathese ontwikkelen. Zeer waarschijnlijk bestaat in deze gevallen een erfelijk bepaalde

overgevoeligheid voor het medicament. Mogelijk bevinden zich in deze categorie ook heterozygoten van de niet dominante vorm van de M. von Willebrand.

Nadat wij 16 patiënten met ernstige ijzerebrekanemie verzameld hadden, waarbij het gebruik van acetosal zo niet de oorzaak dan toch een belangrijke factor bij het ontstaan van deze anemie was geweest, was ons opgevallen, dat 15 van deze 16 patiënten vrouwen waren en dat het bovendien in 9 gevallen jonge vrouwen betrof. Het spreekt vanzelf, dat men zich afvraagt of dit louter toeval is, of dat ijzerebrekanemie door het gebruik van acetosal inderdaad frequenter bij jonge vrouwen voorkomt. Hiervoor zouden verschillende verklaringen te geven zijn:

1. Het veel frequenter gebruik van acetosal door jonge vrouwen in vergelijking met andere groepen van de bevolking.

2. Het regelmatig bloedverlies met de menses, waardoor reeds vele vrouwen op de rand van hun ijzerreserves leven.

3. Het vaker voorkomen van slechte voedingsgewoonten bij jonge vrouwen.

Profuse menses en slechte voedingsgewoonten konden bij onze patiënten worden uitgesloten, zodat de vraag bleef waarom zij wel met een ernstig bloedverlies met de faeces op het gebruik van acetosal reageerden en zoveel anderen daarentegen niet.

Nadat wij bij onze 16e patiënte hadden vastgesteld, dat telkens wanneer een acetosal-preparaat gegeven werd, het bloedverlies met de faeces samenging met een duidelijk verlengde bloedingstijd, volgens de gestandaardiseerde methode volgens Ivy, vroegen wij ons af of een verlengde bloedingstijd bij het gebruik van acetosal frequenter voorkwam bij jonge vrouwen dan bij andere bevolkingsgroepen.

Deze vraag was aanleiding tot het volgende onderzoek. In het hemostase-laboratorium van collega LOELIGER te Leiden werd door dezelfde analiste bij 20 jonge mannen en 20 jonge vrouwen, tussen de 18 en 27 jaar, de bloedingstijd volgens de methode van Ivy vóór en tijdens het gebruik van 3 dd. 500 mg acetosal bepaald (zie voor uitvoeriger beschrijving van het onderzoek STUBBÉ 1965).

Tijdens de menses werden bij de vrouwelijke proefpersonen geen bepalingen verricht om mogelijk foutieve uitkomsten te vermijden.

Opmerkelijk was dat bij de mannen de controle-waarden tussen 1 en 2 minuten en bij de vrouwen tussen de 2 en 3 minuten lagen. Eén vrouwelijk proefpersoon had een te hoge controle-waarde, nl. bijna 5 minuten.

Bij alle proefpersonen trad tijdens het gebruik van acetosal een verlenging van de bloedingstijd op, hoewel bij de een aanzienlijk meer dan bij de ander. In de groep van 20 vrouwen werd bij 7 een duidelijk verlengde bloedingstijd gevonden en in de groep van 20 mannen slechts bij twee. Hoewel bij de vrouwen de bloedingstijd tot hogere waarden werd verlengd dan bij de mannen, blijkt, dat de relatieve verlenging berekend op de logaritmen van de bloedingstijd, voor beide geslachten gelijk is. De vraag of de vrouw hier de dupe is van het feit dat haar bloedingstijd normaliter al langer is dan die bij de man blijft voorlopig onbeantwoord.

LEONARDS en LEVY (1969) gingen na of het occulte bloedverlies met de faeces tijdens het gebruik van acetosal meer het gevolg was van de lokaal irriterende werking op de maagwand dan van een verlenging van de bloedingstijd. Zij gaven aan 9 gezonde personen gedurende 8 dagen 3,9 tot 5,2 g acetosal per dag, verdeeld over 4 doses. Hiermee steeg het bloedverlies met de faeces van gemiddeld 0,3 ml tot 6,4 ml per dag. Intraveneuze toediening van dagelijks 2,7 tot 3,4 g van het natrium-zout van acetosal aan dezelfde

proefpersonen deed het bloedverlies met de faeces niet boven de controle-waarde stijgen. De gemiddelde bloedingstijd steeg gedurende de orale toediening van acetosal van 2,6 tot 4,5 minuten, en tot 4,1 minuten tijdens de intraveneuze toediening van het geneesmiddel. Zijn conclusie is, dat het niet optreden van een gastroïntestinaal bloedverlies bij intraveneuze toediening van acetosal en de gelijke stijging van de verlenging van de bloedingstijd, zowel bij de orale alsook bij de intraveneuze toediening, bewijzen, dat het occulte bloedverlies met de faeces het gevolg is van de lokaal irriterende werking op de maagwand en niet afhankelijk is van de bloedingstijd.

In zijn algemeenheid is de laatste conclusie waarschijnlijk juist, doch ook wij kennen verscheidene patiënten met een ernstig bloedverlies na het gebruik van acetosal. Of dit alleen patiënten zijn met een latente hemostase-stoornis, die door de acetosal duidelijk wordt, is voorlopig nog niet duidelijk.

Sedert 1961 wordt in ons hemostase-laboratorium op het voorkomen van deze afwijking gelet en zijn de gegevens op een eenvoudige ponskaart vastgelegd. Het is daardoor mogelijk een indruk te krijgen van de grootte-orde van het probleem. In het jaar 1968 werd bij 1500 nieuwe patiënten op indicatie een hemostase-onderzoek verricht. Het woongebied waaruit deze patiënten afkomstig zijn, is zeker niet beperkt tot de regio Leiden (\pm 400.000 inwoners). In 129 gevallen werd een verlengde bloedingstijd gevonden. Bij 18 patiënten was de oorzaak zeker het gebruik van acetosal (anamnestisch of aangetoond in de urine) en bij 15 patiënten zeer waarschijnlijk (d.w.z. een normale bloedingstijd na het verbod tot gebruik van acetosal). De hemorragische verschijnselen, reden voor het onderzoek, waren bij 27 patiënten licht (epistaxis, nabloeding na kiesextractie of tonsillectomie). Bij 4 patiënten waren deze matig ernstig (maagbloeding met transfusie-behoefte) en bij 1 patiënte zeer ernstig (hematomyelie). Bij een aantal familieleden van deze laatste patiënte viel de acetosal-provocatie-test positief uit. Wij kennen nog 2 andere families waarbij hetzelfde het geval is. De overerving van deze gevoeligheid voor het medicament lijkt autosomaal dominant te zijn.

De bedoeling van dit artikel is erop te wijzen dat een bloeding na het gebruik van acetosal kan ontstaan, maar dat het tevens nog niet duidelijk is bij wie en waarom deze hemorragische diathese manifest wordt. Het is ons inziens niet juist aan de hand van niet uniforme laboratoriumgegevens uit de literatuur, waarvan de klinische betekenis nog zeer dubieus is, en uit slechts 10 eigen gevallen een weinig genuanceerde uitspraak te doen zoals de collegae DE VRIES en TEN CATE. Met hun hartekreet wat betreft een misleidende voorlichting kunnen wij het evenwel geheel eens zijn.

Acetosal is nog steeds het meest gebruikte geneesmiddel en een onnoemelijk aantal grote en kleine mensen worden hiermee regelmatig van allerlei op zichzelf onbelangrijke, maar soms toch zeer onaangename klachten verlost, zonder dat zij eerst hun dokter hebben geraadpleegd en daarvan schade ondervinden. Het aantal complicaties ten gevolge van het gebruik van acetosal is op het totaal aantal gebruikers slechts zeer gering, hoe indrukwekkend sommige gegevens over vastgestelde bloedingen na het gebruik ervan ook mogen zijn.

Het lijkt ons daarom te ver gaan en ook niet reëel om, zoals schrijvers voorstellen, het gebruik van dit geneesmiddel onder controle te plaatsen en de vrije verkoop daarvan te beperken. Belangrijker lijkt ons, dat alle medici op de hoogte zijn van de complicaties, die acetosal-bevattende geneesmiddelen kunnen geven, zodat zij hun patiënten tot een verstandig gebruik daarvan kunnen manen en indien zich een complicatie voordoet deze op tijd wordt onderkend.

Literatuur: BEAUMONT, J. L., A. WILLIE en J. LENÈGRE (1955) Influence de l'acide acétylsalicylique sur l'hémostase. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **71**, 1077. — BREDDIN, K. (1968) Experimental and clinical investigations on the adhesion and aggregation of human platelets. *Exp. Biol. Med.* **3**, 14. — CRONBERG, S. (1968) Investigations in haemorrhagic disorders with prolonged bleeding time but normal number of platelets with special reference to platelet adhesiveness. *Acta med. scand. Suppl.* 486. — FRICK, P. G. (1956) Hemorrhagic diathesis with increased capillary fragility caused by salicylate therapy. *Amer. J. med. Sci.* **231**, 402. — GAST, L. F. (1964) Influence of aspirin on haemostatic parameters. *Ann. Rheum. Dis.* **23**, 500. — HELLEM, A. J. (1968) Platelet adhesiveness. *Series Haemat.* **1**, 99. — LEONARDS, J. R. en G. LEVY (1969) Aspirin induced occult gastrointestinal blood loss — local vs systemic effects. (Wordt gepubliceerd). — PULLEN, J. en M. DUGDALE (1968) Platelet function in salicylate intoxication. *Sth. med. J.* **61**, 1340. — SAHUD, M. A. en P. M. AGGELER (1969) Platelet dysfunction. Differentiation of a newly recognized primary type from that produced by aspirin. *New Engl. J. Med.* **280**, 453. — STUBBÉ, L. TH. F. L. (1963) The role of aspirin in causing iron-deficiency anaemia. In: *Salicylates. An international symposium, Londen*, bl. 236. J. en A. Churchill Ltd., Londen. — STUBBÉ, L. TH. F. L. (1965) Schadelijke nevenwerkingen van acetylsalicylzuur. *Folia med. neerl.* **8**, 42. — VRIES, S. I. DE en J. W. TEN CATE (1969) Trombopathie na gebruik van acetosal. *Ned. T. Geneesk.* **113**, 752. — WEISS, H. J. en L. M. ALEDORT (1967) Impaired platelet connective tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* **II**, 495. — WEISS, H. J., L. M. ALEDORT en S. KOCHWA (1968) The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. *J. clin. Invest.* **47**, 2169.

Leiden, 4 juni 1969

Academisch Ziekenhuis

L. TH. F. L. STUBBÉ

J. J. VELTKAMP

In ons commentaar hebben wij uitsluitend de nadruk gelegd op het verband tussen enkele functiestoornissen van trombocyten en het ongecontroleerde en niet-geïndiceerde gebruik van acetosal. Andere, reeds vroeger beschreven, nevenwerkingen van dit middel hebben wij in ons artikel niet ter sprake gebracht. Het was onze bedoeling, uitsluitend de risico's van reclame via moderne communicatiemediën, te vermelden, en op betrekkelijke veelvuldigheid van verworven trombopathie door acetosal te wijzen. Wij zijn verheugd dat de collegae STUBBÉ en VELTKAMP zich, wat de misleidende voorlichting betreft, bij ons kunnen aansluiten. In een artikel dat binnenkort in dit *Tijdschrift* zal worden gepubliceerd, zullen wij onze waarnemingen uitvoerig vermelden.

Amsterdam, 24 juni 1969

S. I. DE VRIES

J. W. TEN CATE

BEHANDELING VAN KLACHTEN IN HET CLIMACTERIUM

Dr. P. G. HART (1969) stelt zeer terecht dat „het de moeite waard is, een vrouw in deze levensperiode naar beste weten en vermogen met raad en daad bij te staan”. In dit verband gaarne enkele opmerkingen:

1. Bestaan er eigenlijk wel onschadelijke eetlust-remmende middelen?

2. Het lijkt mij dat broom ten onrechte niet is genoemd bij de sedativa. Mits het verdragen wordt is het een werkzaam en eenvoudig middel.

3. „Terwijl bij gebrek aan vitale energie wekaminen aangeraden kunnen worden.”

In de eerste plaats meen ik dat deze indicatie voor het gebruik van wekaminen niet juist is, en niet ongevaarlijk. In de tweede plaats betekent „gebrek aan vitale energie” meestal het bestaan van een depressief syndroom, dat vaak niet wordt onderkend, maar door én patiënte én arts uitsluitend aan „de leeftijd” wordt toegeschreven en als zodanig geaccepteerd. Iedere patiënt met een depressief syndroom heeft m.i. recht op een adequate therapie, met echte anti-depressiva — bv. imipramine (Tofranil), amitryptiline (Tryptizol) — die in principe binnen het bereik van de huisarts ligt en bovendien meestal goede resultaten oplevert.

Als sociaal psychiater zie ik helaas nog talloze patiënten wier levensvreugde jarenlang onnodig is ontnomen.

Literatuur: HART, P. G. (1969) *Ned. T. Geneesk.* **113**, 1062.

Hoogeveen, 14 juni 1969

L. J. VAN HIELE

Het ingezonden van collega HIELE geeft mij aanleiding tot de volgende opmerkingen:

Ad 1. Inderdaad moeten anorexia niet als therapeutica voor adipositas beschouwd worden maar als adjuvans bij diëtetische en psychologische behandelingen van patiënten met vetzucht. Correctie van de eetgewoonten en de psychische instelling is belangrijker. De vele bijwerkingen en contra-indicaties van deze medicamenten tonen aan, dat deze middelen zeker niet onschadelijk zijn.

Ad 2. Behalve broom zijn ook nog vele andere doeltreffende en eenvoudige middelen niet met name genoemd.

Ad 3. Uitdrukkelijk heb ik gesteld dat bespreking van de vele neuro-stimulantia en psycho-analeptica mij te ver van mijn onderwerp zou voeren. Maar ik ben het geheel met collega HIELE eens. Met „gebrek aan vitale energie” bedoelde ik toestanden aan te duiden waarbij de patiënten klagen over lusteloosheid, moeheid, en „nergens meer toe komen”; ik wilde hier geenszins vrouwen mee aanduiden in het climacterium of in de postmenopauze die een depressief syndroom hebben.

Ik hoop dat dit Caput Selectum er heeft toe kunnen bijdragen, dat minder patiënten onnodig jarenlang levensvreugde wordt ontnomen.

Utrecht, 20 juni 1969

P. G. HART

BERICHTEN BUITENLAND

Wereldberichten

Bevolkingsexplosie. — Volgens opgaven in *World Population Data Sheet* 1969, gepubliceerd door het Population Reference Bureau in Washington, neemt de wereldbevolking toe met een snelheid van 2,2 personen per seconde. Er worden per seconde 3,9 kinderen geboren, maar tevens sterven 1,7 mensen. Van de 331.000 kinderen die elke dag worden geboren, aanschouwen slechts 51.000 het levenslicht in geïndustrialiseerde landen. Op 1 juli 1969 was de wereldbevolking 72 miljoen zielen groter dan een jaar ervoor. Veertig jaar geleden was het jaarlijks accres „slechts” 20 miljoen. Landen met weinig moeilijkheden bij het grootbrengen van kinderen hebben de jongste bevolking. Meer dan 40 pct van de bewoners van onderontwikkelde landen zijn jonger dan 15 jaar; in Noord-Amerika is dit percentage 30, in Europa 25. Dit betekent dat in 1980 de onderontwikkelde landen tweemaal zoveel vrouwen op de vruchtbare leeftijd zullen hebben als er thans zijn. Zelfs indien geboorteregeling wordt toegepast, gaan er dan nog veel meer kinderen geboren worden dan thans. (*Nature*, 21 juni bl. 113.)