

## INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

### Neurologische bijwerkingen van piperazine

Terecht is geattendeerd op de mogelijkheid van neurotoxische bijwerkingen ten gevolge van piperazine (VANNESTE e.a. 1975). Men zij echter bedacht op het feit, dat uit de thans beschikbare gegevens blijkt, dat deze bijwerkingen bij de verschillende piperazinezouten niet in dezelfde mate optreden. Van de tot nu toe onderzochte en toegepaste piperazineverbindingen (-hexahydraat, -fosfaat, -citraat, -tartraat en -adipaat) zijn -citraat en -hexahydraat het best, en -adipaat het minst oplosbaar. Door ROGERS (1958) werd bij het toedienen van equivalente hoeveelheden piperazine (-citraat, -fosfaat, -adipaat) in tabletvorm geen significant verschil in excretie in de urine aangetoond.

In de literatuur hebben vrijwel alle gemelde gevallen van neurotoxische bijwerkingen van piperazinegebruik betrekking op de best oplosbare piperazineverbindingen (m.n. -hexahydraat en -citraat), terwijl over het minst oplosbare -adipaat tot nu toe slechts één casuïstische mededeling werd gepubliceerd (MULLER 1964).

Toediening van het piperazine-adipaat in een dosering equivalent aan 50-75 mg/kg/dag -hexahydraat (100 mg piperazine-hexahydraat = 120 mg piperazine-adipaat) zal therapeutisch uitstekende resultaten geven met een zeer gering risico aan bijwerkingen (BROWN 1956). Voorzichtigheid blijft geboden bij lever- en (of) nierinsufficiëntie. De anthelmintische activiteit van de verschillende zouten is in wezen gelijk, daar zij teweeg wordt gebracht door de piperazine-base.

Ten overvloede zij vermeld, dat men bij het gebruik van het preparaat acefyllinepiperazine (Etaphylline) in een dosis van 1,5 gram per dag eveneens (ongewild) 500 mg piperazine toedient. Het preparaat theofylline-piperazine-aminobenzoaat (Antalby) bevat per zetje voor volwassenen (700 mg) en voor kinderen (200 mg) resp. 140 mg en 40 mg piperazine; een dragee (200 mg) bevat 40 mg piperazine.

*Literatuur:* BROWN, H. W. (1956) Treatment of enterobiasis and ascariasis with piperazine. *J. Amer. med. Ass.* 161, 515. — MULLER, J. (1964) Een geval van piperazine-intoxicatie. *Ned. T. Geneesk.* 108, 1533. — ROGERS, E. W. (1958) Excretion of piperazine salts in urine. *Brit. med. J.* 1, 136. — VANNESTE, J. A. L., B. J. J. ANSINK, C. J. SNIJDERS en J. F. M. HÖLSCHER (1975) Neurologische bijwerkingen van piperazine. *Ned. T. Geneesk.* 119, 1899.

's-Gravenhage, december 1975

A. A. VAN SORGE,  
apotheker

Het verschil in toxiciteit der verschillende piperazinezouten, waarop de heer VAN SORGE attendeert, was ons inderdaad óók opgevallen. Op de 40 gevallen van complicaties die we beschreven zagen, waren er 34 van piperazinehydraat, 4 van piperazinecitraat en 2 van het adipaat. In de oorspronkelijke versie van het artikel hadden we in de conclusie de aandacht daarop willen vestigen en gesuggereerd liefst piperazine-adipaat voor te schrijven, dat minder gesorbeerd zou worden dan het toxischer piperazinehydraat (SCHUCH e.a. 1966; PARSONS 1971). Daar wij echter de voorkeur geven aan andere anthelmintica, zou dit tegenstrijdig hebben kun-

nen klinken en werd deze alinea — mede op advies van de redactie — geschrapt.

*Literatuur:* PARSONS, A. C. (1971) Piperazine neurotoxicity: „Worm wobble”. *Brit. med. J.* IV, 792. — SCHUCH, P., U. STAPHAN en G. JACOBI (1966) Neurotoxic side-effects of piperazine. *Lancet* I, 1218.

Amsterdam, januari 1976

J. A. L. VANNESTE

### Foetor ex ore

Met veel waardering las ik de klinische les van J. G. N. SWART en W. A. M. VAN DER KWAST (1975). Gaarne zou ik hierbij een aanvulling willen geven. Een niet zelden voorkomende extra-orale oorzaak van foetor ex ore is de uitademing van methaan. Dit methaan wordt in de dikke darm door bacteriën gevormd. Het is niet bekend hoe het komt dat sommige mensen een methaan-vormende darmflora bezitten en andere niet.

De behandeling is vrij eenvoudig. Wanneer de pH in de dikke darm lager wordt, verandert de bacteriënflora. Men kan dit bereiken door de patiënt enkele weken lactulose te laten innemen. Reeds spoedig na het begin van de kuur wordt geen methaan meer uitgedemd.

Na het beëindigen van de kuur blijft het goede resultaat meestal behouden. Een recidief kan op dezelfde wijze worden behandeld.

*Literatuur:* SWART, J. G. N. en W. A. M. VAN DER KWAST (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 2021.

Rotterdam, december 1975

A. W. HERWEIJER

### Collaps met coma bij een aanval van urticaria generalisata (koude-allergie)

In zijn klinische les stelt Prof. Dr. G. A. LINDEBOOM (1975) dat er weinig of niets gepubliceerd is over dit onderwerp. Dit bevreemdt ons, aangezien een simpele consultatie van dermatologische handboeken (FITZPATRICK e.a. 1971; ROOK e.a. 1972; WARIN en CHAMPION 1974) reeds voldoende is voor een oriëntatie over dit reeds lang bekende o.i. niet zo zeldzame probleem.

Jaarlijks wordt ons instituut bezocht door tientallen patiënten met klachten welke passen bij koude-urticaria. Bij enkele blijkt er na uitvoerig onderzoek sprake te zijn van chronisch recidiverende aanvallen van koude-urticaria en oedemen, begeleid door systemische verschijnselen. Deze laatste reacties hebben een merendeels pluriform karakter en wisselen per aanval sterk qua verschijningsduur en moment van optreden. Gelukkig komt het slechts zelden tot een volledig ontwikkeld beeld van de koude-shock met koorts en coma. Collapsneiging en bewustzijnsdaling zijn echter geen zeldzaamheid.

Van belang voor het ontstaan zijn zowel het directe contact met koude (lucht, water, ijs, voorwerpen), meestal resul-

terend in een lokale urticariële reactie met mogelijk systemische volgreactie, als plotselinge temperatuurwisselingen van de omgeving, welke een gegeneraliseerde urticariële reactie van de huid en slijmvliezen kunnen oproepen. Vertraagde reacties kunnen tot enkele uren na expositie ontstaan en zijn veelal niet te couperen met antihistaminica. In sommige opzichten vertonen deze patiënten een beeld dat identiek is aan de verschijnselen bij de hereditaire koude-urticaria.

In onze kliniek houden verschillende medewerkers zich sinds enige jaren bezig met het „probleem” van de koude-urticaria. Vooral ook patiënten met systemische reacties hebben onze aandacht. Behalve een systematisch klinisch onderzoek vinden een gericht immunochemisch en biochemisch onderzoek plaats. Afgezien van eventuele cryopathieën (in de koude-agglutinerende en precipiterende plasma-eiwitten) en afwijkingen in cellulaire componenten (plasmacellen, basofielen) kunnen, zo is gebleken, afwijkingen voorkomen in enzymsystemen zoals het stollings-, fibronolyse-, kallikreïne- en complementsysteem. Vooral in het pathofysiologisch mechanisme van de verworven koude-urticaria blijkt het kallikreïne-systeem een belangrijke functie te hebben (DE LAUS e.a. 1968; JUHLIN 1970; MARTENS e.a. 1975). Een uitgebreidere publikatie over onze ervaring blijkt daarom zinvol en zal door ons in voorbereiding worden genomen.

Zoals Prof. LINDEBOOM reeds opmerkte, zijn de risico's, verbonden aan het verrichten van koude-provocatie-proeven, aanzienlijk. Bovendien lijken zulke proeven slechts zinvol indien hierbij tevens de dynamica van de ontstaansmechanismen wordt bestudeerd. Het is naar onze mening dan ook wenselijk dat dit onderzoek verricht wordt in daartoe geeignende centra, welke behalve over de noodzakelijke uitrusting ook beschikken over voldoende know-how, ervaring en risico-bewustzijn.

*Literatuur:* FITZPATRICK, T. B. e.a. (1971) *Dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New York. — JUHLIN, L. en G. MICHAËLSSON (1970) Vascular reactions in urticaria. *Brit. J. Derm.* 82, Suppl. 15, bl. 66. — LAUS, F. W. DE en R. K. WINKELMAN (1968) Kinins in cold urticaria. *Arch. Derm.* 98, 67. — LINDEBOOM, G. A. (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 1833. — MARTENS, P. B. M. en L. BERRENS (1975) Enzyme activation and inhibition induced by cold provocation in a patient with cold urticaria. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* 55, 121. — ROOK, A. e.a. (1972) *Textbook of dermatology*. Blackwell, Oxford. — WARIN, R. P. en R. H. CHAMPION (1974) *Urticaria*. Vol. 1. Major problems in dermatology. Saunders, Londen.

Utrecht, december 1975

B. P. M. MARTENS  
H. BAART DE LA FAILLE  
L. BERRENS

Het komt mij voor dat er bij de collegae MARTENS, BAART DE LA FAILLE en BERRENS een misverstand in het spel is. Terwijl ik schreef over mededelingen van collaps met bewustzijnsverlies bij gegeneraliseerde urticaria: „de handboeken gewagen er nauwelijks van”, uiten MARTENS en de zijnen er hun bevreemding over, dat ik gesteld heb, „dat er weinig of niets gepubliceerd is over dit onderwerp” (nl. van mijn klinische les, L.), terwijl een „simpele consultatie van dermatologische handboeken reeds voldoende is voor een oriëntatie over dit reeds lang bekende o.i. niet zo zeldzame probleem”. Vermoedelijk beschouwt MARTENS c.s. als het onderwerp van mijn les de koude-allergie, terwijl dit, zoals

de titel toch duidelijk aangaf, speciaal de algemene vaatverschijnselen bij koude-urticaria betrof.

Bij een „simpele consultatie” van de door MARTENS c.s. aangehaalde dermatologische handboeken vond ik *daarover* niets bij VAN ROOK (1972), noch bij WARIN en CHAMPION (1974), terwijl FITZPATRICK c.s. (1972) alleen vermeldt: „Finally in highly sensitive patients a swim in cold water may precipitate shock and death.” Wanneer ik de „simpele consultatie” van dermatologische handboeken (die uiteraard ook had plaatsgevonden vóór ik schreef, wat ik schreef) nog even voortzet, dan vind ik bij LEWIS c.s. (1967) over de koude-allergie slechts enkele regels, zonder enige vermelding van cardiovasculaire verschijnselen; hetzelfde geldt voor STEWART c.s. (1970) en voor PILSBURY c.s. (1966). Nog in de vijfde druk van Domonkos' uitgave van *Andrew's Diseases of the skin* (1966) wordt de koude-urticaria slechts kort besproken, zonder verwijzing naar algemene verschijnselen, terwijl pas in de zesde druk (1971, bl. 162) er althans iets over gezegd wordt („symptoms of headache, hypotension and even syncope are common”).

Wanneer ik dan overga tot de meest simpele consultatie, namelijk die van de nieuwere Nederlandse leerboeken over huidziekten, dan wacht mij ook hier teleurstelling. Bij MALI c.s. (1972) treft men slechts enkele regels over koude-allergie aan zonder vermelding van „systemische” verschijnselen, en zelfs bij het (door MARTENS c.s. niet genoemde!) meest recente vaderlandse leerboek over huidziekten, dat van L. H. JANSEN en medewerkers (1975) uit de Utrechtse dermatologische kliniek, zoekt men bij de korte bespreking van de koude-urticaria tevergeefs naar een bespreking van algemene reacties. Over de gevallen, waartoe het onze behoort, leest men (bl. 49): „Koude-lucht-urticaria. Ook dit beeld is zeldzaam. Bij provocatie met ijs en water van 0°C tot 16°C is er geen reactie; koude lucht van 0° tot 16°C geeft wel een reactie.” Ook hier dus geen vermelding van algemene verschijnselen, zelfs niet van urticaria met shock na zwemmen; ook geen vermelding van enig risico van provocatie.

Wellicht kunnen de collegae BAART DE LA FAILLE en BERRENS, die in het „Woord vooraf” als medewerkers worden genoemd, het daarheen leiden, dat bij de, te verwachten, tweede druk van het Utrechtse handboek op grond van „know-how, ervaring en risico-bewustzijn” de paragraaf over koude-urticaria verantwoord en zinvol wordt uitgebreid.

In elk geval getuigt dit kleine overzicht niet van een overgrote belangstelling bij leidende dermatologen voor de vasculaire verschijnselen van koude-urticaria: onder negen geraadpleegde dermatologische werken treft men er slechts twee (buitenlandse) aan, die ze zeer summier even vermelden. Nergens wordt met zoveel woorden vermeld, dat ze ook bij koude-lucht-urticaria kunnen optreden. Het was dus m.i. niet te veel gezegd, dat de handboeken „nauwelijks gewagen” van alarmerende cardiovasculaire verschijnselen bij koude-urticaria, noch ook overbodig, daarop in een allereerst voor huisartsen bedoelde klinische les de aandacht te vestigen, niet het minst omdat in zulke gevallen niet de dermatoloog, maar de huisarts in eerste instantie te hulp zal worden geroepen.

Overigens zullen de lezers van dit Tijdschrift met mij de uitgebreidere publikatie over de ervaring van MARTENS c.s., welke in voorbereiding zal worden genomen, met grote belangstelling tegemoet zien. Wanneer daarbij niet alleen aan de pathofysiologie, maar ook aan de kliniek volle aandacht wordt besteed, zal blijken of de shock-verschijnselen met bewustzijnsbeneveling en -verlies bij de koude-lucht-urticaria (waarover mijn les handelde) niet, zoals ik vermoed, veel zeldzamer zijn dan bij de koud-water-urticaria (door zwemmen).

*Literatuur:* DOMONKOS, A. (1966, 1971) *Andrew's diseases of the skin. Clinical dermatology*. 5e en 6e druk. Saunders, Philadelphia. — JANSEN, L. H. en medewerkers (1975) *Huid- en geslachtsziekten. Een handboek voor de praktijk van huis- en huidarts*. Oosthoek, Scheltema & Holkema, Utrecht. — LEWIS, G. M. en C. E. WHEELER (1967) *Practical dermatology*. 3e druk. Saunders, Philadelphia. — MALI, J. W. H. e.a. (1972) *Dermatologie van alle dag*. 2e druk. Dekker & Van de Vegt, Nijmegen. — PILSBURY, D. M., W. B. SHELLEY en A. M. KLIGMAN (1966) *Dermatology*. Saunders, Philadelphia. — STEWART, W. D., J. L. DANTO en S. MADDIN (1970) *Synopsis of dermatology*. 2e druk. St. Louis.

Amsterdam, december 1975

G. A. LINDEBOOM

Naar aanleiding van de klinische les van LINDEBOOM (1975) met een vraag, waargenomen gevallen mede te delen, het volgende:

**Patiënt 1:** Speelt zich af in Indonesië in 1947. Ik was daar als officier van gezondheid II K.M.R.T.V. in Soerabaja werkzaam. Eén van de officieren was verloofd met een Nederlands meisje, dat in Indonesië was geboren en ca. 20 jaar oud was. We zaten buiten en de avond was vrij koel. Plotse-ling kreeg zij jeuk aan gezicht, armen en benen waarna deze gingen zwellen en het meisje flauw viel. Daarvan had ze wel eens meer last gehad. Ik heb haar gewaarschuwd niet naar Nederland te gaan, omdat het daar veel kouder was dan in Indonesië. Richtlijnen in die tijd voor de Marine waren dat koude-urticaria een absolute indicatie tot afkeuring voor militaire dienst was, wegens het risico van shock.

**Patiënt 2:** Op een advertentie voor een nieuwe dokters-assistente solliciteerde bij mij een meisje van 19 jaar. Zij mocht echter van haar huisarts niet direct beginnen, omdat zij een hersenschudding zou hebben gehad. Zij was nl. een week daarvoor in bewusteloze toestand uit het water gehaald. Verondersteld werd dat dit meisje, dat zeer goed kon zwemmen, met haar hoofd de bodem van het zwembad geraakt zou hebben.

Een blokje ijs op haar arm gaf een uitgesproken urtica-riële zwelling ter grootte van het ijsblokje ca. 2 bij 3 cm. In overleg met haar huisarts kon zij de baan toch direct aan-nemen. Na jaren werd de „ijsproef” negatief en kon zij weer in koud water zwemmen.

Ik geloof, dat deze proef met ijsblokjes de voorkeur ver-dient boven een bad met water en ijsblokjes aangezien beide dezelfde temperatuur van 0 graden hebben. Het risico met een ijsblokje moet veel minder zijn, omdat het oppervlak van de huid, dat behandeld wordt, veel kleiner is.

*Literatuur:* LINDEBOOM, G. A. (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 1833.

Rotterdam, december 1975

W. F. GERMERAAD

Ik ben collega GERMERAAD erkentelijk voor de mededeling van twee interessante gevallen (één aan het mijne volkomen analoog geval, dat zich bij koele lucht in Indonesië afspeelde, het andere van differentieel-diagnostische betekenis), als-mede voor het praktische, „risico-bewuste” advies van het gebruik van ijsblokjes in plaats van koud water bij de provo-catie-proef.

Amsterdam, december 1975

G. A. LINDEBOOM

## Pokken R.I.P.

Het artikel van collega DEKKING (1975) over de geslaagde pokkeneradicatie in India verheugt mij evenzeer als het mij verbaast. Nog in 1966 was maandelijks bezoek aan een Hin-doe-tempel met co-assistenten werkzaam op de afdeling der-matologie te Vellore (Zuid-India) een vast punt op het pro-gramma, omdat zij daar alleen, te midden van allerlei an-dere exanthemen, de pokkenpatiënten konden vinden die ik hun wilde demonstreren. Volgens de Hindoe is de godin Mata in het lichaam van een pokkenpatiënt aanwezig, en daarom was de tempel de enige plaats waar genezing kon worden verkregen.

Van behandeling of isolatie in een ziekenhuis kon geen sprake zijn omdat interferentie door een westers opgeleide geneesheer werd afgewezen. „If vaccination or medication of the skin were applied to anyone at the time when Mata was also present in his body, the touchy goddess would be angered and would surely kill or maim those victims whom she had already seized” (MCKIM MARRIOTT 1955).

Hiermee wil ik de opvatting van collega DEKKING weer-spreken „dat de ziekte zoveel slachtoffers heeft kunnen eisen door de maatschappelijke consequenties van het kasten-stelsel”. Het is te oppervlakkig om het kastenstelsel voor alle kwalen van India verantwoordelijk te stellen. Het per-sisteren van pokken was een consequentie van het landelijk gezicht van het hindoeïsme, omdat een ander (westers) me-disch systeem niet mocht ingrijpen in de denkwereld van de Hindoe, onafhankelijk van welke kaste hij was. De geslaagde pokkeneradicatie door middel van geldelijke beloning be-wijst dus dat hierdoor de secularisatie het gewonnen heeft van oude Hindoe-structuren.

*Literatuur:* DEKKING, F. (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 1944. — MARRIOTT, MCKIM (1955) *Western medicine in a village in Northern India*. In: B. D. PAUL, *Health, culture & community*, bl. 239. Russell Sage Found, New York.

Groningen, december 1975

A. H. KLOKKE

Mijnerzijds ben ik niet minder verbaasd dan KLOKKE over diens reactie op mijn commentaar, een reactie waaruit een sterk vereenvoudigde visie op de samenleving in India spreekt. KLOKKE heeft natuurlijk gelijk dat het kastenstelsel niet de enige verantwoordelijke is voor het langdurig per-sisteren van de pokken, maar anderzijds gaat het weer te ver om de godsdienst als enige verantwoordelijke te be-schouwen. Enerzijds moest hij naar een tempel om daar aan zijn studenten de pokken-erupties te demonstreren, maar anderzijds kreeg hij op zijn verzoek van mij een serie dia's voor zijn onderwijs, door mij in 3 maanden tijd ge-maakt van de 700 pokkenpatiënten die ik zag in het In-fectious Diseases Hospital in Madras. Enerzijds kan men zeggen dat dit ziekenhuis voor de oppervlakkige beschouwer niets gemeen had met een tempel, anderzijds zou men kun-nen aanvoeren dat weldoordacht de geneesheer-directeur van dit ziekenhuis, een Brahman, er zorg voor had gedragen dat een boom op het terrein van het ziekenhuis bewoond werd door de plaatselijke pokkengodin, Mariyammai (Moeder Dood;). Zij werd daar ook vereerd met ochtendgezangen, geweeklaag, geschenken, dankbetuigingen en ex voto's, maar haar voortdurende aanwezigheid ter plaatse maakte een goe-de geneeskundige behandeling der patiënten niet onmoge-lijk, en tot het hospitaal werden geen der talrijke bezoekers