

tremor. In het licht van het bovenstaande hoeft het dan ook geen verwondering te wekken, wanneer OFFERHAUS kan citeren, dat ten minste de helft van de Engelse astmapatiënten in 1975 nog efedrine gebruikten, ondanks de beschikbaarheid van selectieve β_2 -receptor stimulerende sympathicomimetica. OFFERHAUS schrijft dat bij inhalatie met salbutamol of terbutaline het effect pas na een half uur op gang komt. Het mag waar zijn, dat het effect pas na 20 à 30 minuten maximaal is, maar de werkzaamheid begint veel eerder. Zo wordt bijna steeds bescherming tegen inspanningsastma verkregen, wanneer onmiddellijk voor de sterke inspanning de dosis-aërosol met één van de adrenerge bronchospasmolytica wordt gebruikt (GODFREY 1975; FITCH en GODFREY 1976). Voor rimiterol (Pulmadil) wordt trouwens door de producent een volledig effect binnen 5 minuten na gebruik geclaimd.

In 1968 brachten de twee gedegen publikaties van SPEIZER e.a. de oversterfte aan astma, opgetreden speciaal in Engeland en bij 10- tot 19-jarigen na de invoering van de dosis aërosol met isoprenaline en orciprenaline (Alupent), volop in de medische en publieke belangstelling. In deze publikaties werd reeds vermeld dat in een hoog percentage (61%) obductie had plaatsgevonden, waarbij in 97% het klassieke beeld bij overlijden door ernstig astma met zelfs in 91% afsluiting van de kleine bronchi door dik, taai slijm geconstateerd werd.

De hypothese, waartoe collega OFFERHAUS overhelt, namelijk overlijden door ritme-stoornissen ten gevolge van excessieve β_1 -stimulatie van een door hypoxemie overprikkelbare hartspier, wordt dus niet door deze obducties gesteund. Veel waarschijnlijker lijkt mij, dat de zich in de jaren zestig vooral ook in Engeland opvallend anti-autoritair opstellende jeugd, begeleiding door artsen afwijzend, tot zelf-behandeling van astma overging met zonder recept verkrijgbare dosis-aërosols (zonder adequate bijsluiters!). Het ontbreken van medische begeleiding wreekte zich, wanneer de bronchospasmus niet van lichte aard was en dus niet meer enkel op deze eenvoudige therapie kon reageren. De niet geïnstrueerde jonge patiënt bleef te lang op zijn dosis-aërosol vertrouwen en verzuimde tijdig betere hulp in te roepen, waardoor overlijden in status asthmaticus volgde. Deze veronderstelling wordt gesteund door het onmiddellijk verdwijnen van de oversterfte aan astma na het op recept brengen en van een betere bijsluiters voorzien van de dosis-aërosol (INMAN 1969). Deze ontwikkeling vond plaats ondanks toenemend gebruik van de dosis-aërosol.

Het pleidooi van collega OFFERHAUS voor het gebruik van de dosis-aërosol met adrenerge bronchospasmolytica in de astma-behandeling is de longarts natuurlijk uit het hart gegrepen. Ik zou graag zien dat zijn artikel onder ogen komt van alle leden van de Ziekenfondsraad. Misschien kan dit leiden tot het opgeven van het reeds lang achterhaalde verzet van deze instelling tegen het in het ziekenfondspakket beschikbaar stellen van bedoelde dosis-aërosols.

Literatuur: FITCH, K. D. en S. GODFREY (1976) *J. Amer. med. Ass.* 236, 152. — GODFREY, S. (1975) *J. Allergy clin. Immunol.* 56, 1. — INMAN, W. H. W. en A. M. ADELSTEIN (1969) *Lancet II*, 279. — OFFERHAUS, L. (1977 *Ned. T. Geneesk.* 121, 1422. — REES, H. A., R. C. BORTHWICK, J. S. MILLAR e.a. (1967) *Lancet* 1167. — SPEIZER, F. E., R. DOLL en P. HEAF (1968) *Brit. med. J. I*, 335. — SPEIZER, F. E., R. DOLL, P. HEAF e.a. (1968) *Brit. med. J. I*, 339.

Amsterdam, september 1977

A. S. NOACH

De brief van collega NOACH geeft op enige punten een welkome aanvulling op mijn Caput Selectum. Het spreekt vanzelf dat het ondoenlijk is om binnen het bestek van een tijdschrift alle controverses op dit gebied uitvoerig te behandelen, want dan zou het artikel tot een monografie zijn uitgegroeid. Gaarne zou ik echter nog een enkel punt willen becommentariëren: Inderdaad bestaat de klinische indruk dat het effect van langwerkende pharmaca zoals salbutamol en terbutaline vrijwel direct na de verneveling in de bronchusboom optreedt. Het is echter goed gedocumenteerd dat de objectief meetbare effecten (stijging van de peak expiratory flow rate en de één-seconde-waarde) met enige vertraging op gang komen. Of het ook door andere Nederlandse longartsen geclaimde directe effect berust op een placebo-werking dan wel op andere onmeetbare factoren is niet duidelijk. Dat rimiterol sneller werkt is inherent aan de catecholstructuur van het geneesmiddel.

De beschouwing die collega NOACH wijdt aan de oorzaak van de verhoogde sterfte bij de Engelse patiënten die ongelimiteerd hoog gedoseerde isoprenaline-aërosols gebruikten, is niet in strijd met mijn redenering; hoewel de pathologische bevindingen uiteraard overwegend pulmonaal waren, is de directe doodsoorzaak uiteindelijk vermoedelijk cardiaal — zoals eigenlijk bij iedere dood door verstikking. Overigens blijft iedere beschouwing over deze controversie hypothetisch, omdat men pas achteraf een verband heeft gelegd en het is tot dusverre aan geen van de talrijke longartsen en farmacologen die zich met dit probleem hebben beziggehouden gelukt afdoende aan te tonen wat hier precies is gebeurd.

Ik ben verheugd met de adhesie die collega NOACH en diverse van zijn collegae hebben betuigd met mijn stelling dat de dosis-aërosol op medische gronden uit het zg. kunst- en hulpmiddelen-pakket dient te worden gehaald.

Amsterdam, september 1977

L. OFFERHAUS

Naar aanleiding van het artikel van OFFERHAUS (1977) zouden wij op enkele tegenstrijdigheden in het betoog willen wijzen wat betreft het gebruik van zg. β_2 -adrenerge spasmolytica oraal of per inhalatie.

OFFERHAUS voert een pleidooi voor het toedienen van deze geneesmiddelen per aërosol. Hij voert zelf echter de volgende contra-argumenten aan.

1. Bij toediening per aërosol komt zelfs bij goede techniek slechts ca. 10% van het geneesmiddel in de luchtwegen terecht.

2. Ten minste 50% wordt toch nog geresorbeerd via slijmvliezen, keel en tractus digestivus.

3. Een 2e inhalatie binnen 6 uur is van bv. salbutamol niet raadzaam.

4. Het verschil tussen β_1 - en β_2 -effecten blijkt bij de mens geringer dan bij dierproeven, zodat men toch en vooral bij overdosering bezorgd moet zijn voor ongewenste cardiale neveneffecten.

5. Door OFFERHAUS als minder belangrijk geachte maar toch zeer wezenlijke bezwaren zijn nog het drijfgas en het verschil in prijs t.o.v. de orale toedieningsvorm. De aërosolvorm is 5-10 maal zo kostbaar als de orale vorm van toediening.

Er zijn nog een aantal argumenten tegen het gebruik in aërosolvorm van β_2 -adrenerge stoffen en vóór oraal gebruik.

6. Juist bij benauwdheid met flinke ongelijkmatige ventilatie zal het geneesmiddel alleen de goed geventileerde longde-

len bereiken. Hierdoor worden deze meer verwijd dan de slecht geventileerde delen waardoor de kansen op hypoxie door ongelijkmatige verdeling van ventilatiedoorstromingsverhoudingen toenemen.

7. De patiënt is meer geneigd tot herhaaldelijk gebruiken van een aerosol dan van een oraal in te nemen tablet. Dit is reeds gebleken uit de door OFFERHAUS genoemde oversterfte bij jeugdige astma-patiënten in Engeland.

Gezien de punten 1 t.m. 4 moet ook hierbij gevreesd worden voor cardiale complicaties. De kans daarop is des te groter omdat herhaald gebruik binnen een uur juist zal plaatsvinden als weinig effect wordt bespeurd. Het mechanisme genoemd in punt 6 zal dan in werking treden.

8. Oraal gebruik van β_2 -adrenerge stoffen geeft weinig cardiale problemen. De praktijk leert dat de door OFFERHAUS gesignaleerde „gevaren” van dat gebruik erg overdreven zijn (KREUKNIET 1977).

9. Bij oraal gebruik kan het geneesmiddel ook de slecht geventileerde longdelen gemakkelijk bereiken. Dat het daarbij niet komt in slecht doorstroomde longdelen is onbelangrijk daar die geen rol spelen bij de gasuitwisseling.

10. Moge de spuitbus met β_2 -adrenerge stoffen voor de intelligente goed voorgelichte patiënten die zo nu en dan een astma-aanval krijgen misschien een welkom hulpmiddel zijn, de patiënt met chronische astmatische bronchitis en emfyseem die deze middelen continu gebruikt, is minstens even goed gebaat bij de orale toedieningsvorm. De orale toedieningswijze blijft, zeker voor de minder handige patiënt, gemakkelijker en is daardoor ook veiliger. Niet weg te cijferen vallen de aanzienlijk geringere kosten.

Literatuur: KREUKNIET, J. (1977) *Ned. T. Geneesk.* 121, 936. — OFFERHAUS, L. (1977) *Ned. T. Geneesk.* 121, 1422.

Utrecht, september 1977

H. DEENSTRA
A. M. C. VAN DER ELST
J. GANS
L. OPPELAAR
J. KREUKNIET

Zoals te verwachten was heeft mijn — voorzichtig gestelde — pleidooi voor de toepassing van bronchospasmolytica (met uitzondering van isoprenaline) in aerosolvorm bij vele longartsen tot zeer duidelijke positieve en negatieve reacties geleid. De bedoeling was om dit probleem ter discussie te stellen, en dat kan niet met vrucht geschieden indien a priori geen duidelijk standpunt wordt ingenomen. Het is het goed recht van de discussianten om te wijzen op de voor- en nadelen van een dergelijk „pre-advies”, zodat men tenslotte tot een communis opinio kan komen die veelal naar een middenweg zal koersen. De door prof. DEENSTRA en zijn groep naar aanleiding van mijn artikel gemaakte opmerkingen zou ik als volgt willen beantwoorden: Het kostenargument heb ik met opzet niet in mijn beschouwingen betrokken, omdat de vraagstelling een zuiver klinisch-farmacologische was. Het percentage van 10 van de aerosoldosis, dat het longweefsel zou bereiken, is een grove uit 1971 daterende schatting van het *Geneesmiddelenbulletin*. Bij zorgvuldig gecontroleerde proefopstellingen in latere jaren heeft men aanzienlijk hogere percentages gevonden, doch het kan zeer goed zijn dat deze de klinische realiteit niet weerspiegelen. Dat de helft van een aerosoldosis toch via slijmvliezen en maagdarmanaal wordt geresorbeerd heeft bij een juiste do-

sering geen belangrijke consequenties, omdat de dosis zoveel lager is dan de normale orale dosis. Overdosering door afwijken van de voorschriften van de arts is ook bij de aerosolvorm een theoretisch risico, waarvan ook de fabrikanten van de „3e en 4e generatie” aerosolen zich steeds bewust zijn geweest. Met de meeste van deze middelen is in het fase II-onderzoek zeer grondig gezocht naar eventuele cardiale bijwerkingen bij 2 tot 3 maal de geadviseerde maximale dagdosis; behalve incidentele lichte T-top-afwijkingen op het ECG, zonder klinische verschijnselen die op myocard-ischemie zouden kunnen wijzen, zijn daarbij nooit ernstige complicaties aan het licht getreden. Uit de landen waar aerosolen wel aan verzekerd worden verschaft zijn na de catastrofe in Wales geen ernstige problemen meer gemeld. Toen de isoprenaline-aerosols uit de vrije verkoop werden genomen en de dosis werd gehalveerd, keerden de sterftcijfers weer tot de uitgangswaarde terug.

De *metabole* problemen van de orale en parenterale toediening van een middel als salbutamol (hyperglykemie, hyperinsulinemie, hypokaliëmie en stijging van de vrije vetzuren in het plasma) zijn pas onlangs onderkend; zij zijn potentieel ernstig, doch het is nog te vroeg om de klinische consequenties hiervan op langere termijn bij chronische behandeling te kunnen overzien.

Bij welke vorm van asthma bronchiale en bij welke patiënt welke toedieningsvorm het beste is, is iets dat van geval tot geval door de arts moet worden beoordeeld; daarvoor is echter een vrije keuze tussen de verschillende vormen nodig, die er nu in bepaalde gevallen niet is. Zo goed als er patiënten zijn die wegens ernstige ongelijkmatige ventilatie beter gebaat zullen zijn bij de orale vorm, zullen er patiënten zijn die bij een verstandig gebruik van een aerosol volgens de voorschriften eer gebaat zijn. De kwantitatieve verhouding tussen deze twee groepen zal van praktisch tot praktisch verschillen, en het was ook niet mijn bedoeling in mijn — primair klinisch-farmacologische — artikel de indicatiestellingen voor het gebruik van aerosolen te omschrijven.

Amsterdam, oktober 1977

L. OFFERHAUS

Het gangreen van Fournier

Naar aanleiding van de bijzondere waarneming van collega EICKHOFF (1977) in dit tijdschrift enkele opmerkingen.

Het gangreen van Fournier lijkt in Afrika niet zo zeldzaam als de aangehaalde literatuur doet vermoeden. Als tropenarts in Ghana (West-Afrika) was ik in de gelegenheid in enkele jaren zes patiënten te observeren. Het merkwaardige van dit scrotale gangreen is dat het in korte tijd ontstaat met een snelle spontane demarkatie, waarbij de randen ondanks de ernst van het proces een vrijwel normaal aspect vertonen. Het meest opvallend evenwel is de symmetrische uitbreiding van het gangreen van Fournier. Voor dit laatste verschijnsel geeft BOWESMAN (1960) een interessante verklaring. Deze is gebaseerd op de anatomische bevinding, voornamelijk gedaan bij operaties voor elephantiasis scrotalis, nl. het bestaan van een onparig en centraal gelegen vena scrotalis posterior. Deze vene zorgt voornamelijk voor de bloedafvoer van de posterieure-inferieure scrotumhelften. Het gangreen van Fournier treedt slechts op dan wanneer tevens tromboseer-