

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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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 trombose

in deze vene optreedt, waarmee de typische symmetrische uitbreiding (meestal beperkt tot het onderste twee-derde deel van het scrotum) zijns inziens verklaard kan worden.

Tevens suggereert BOWESMAN dat de typische zithouding van de Afrikaan waardoor deze vene makkelijk afgeknikt wordt door het pendelende scrotum, bijdraagt tot het ontstaan van dit gangreen. De subcutis bevat geen vet, waardoor er weinig steunweefsel voor de bloedvaten is. Infectie zou bij deze ontstaanswijze secundair kunnen zijn. Sterfte hebben wij ondanks „less advanced medical care” waargenomen. Ook BOWESMAN schrijft „this condition is seldom fatal”.

Bij een aantal van onze patiënten werden in een huidbiopt microfilariae gevonden, zodat tevens Onchocerciasis bestond. In hoeverre deze bevinding (o.a. lymfe-afvloedstoornissen; ADAMS en MAEGRAITH 1967) voor het veelvuldig voorkomen van het gangreen van Fournier in Afrika een rol speelt is mij niet bekend.

*Literatuur:* ADAMS, A. R. D. en B. G. MAEGRAITH (1967) *Clinical and tropical diseases*. 4e druk. Blackwell, Oxford. — BOWESMAN, CH. (1960) *Surgery and clinical pathology in the tropics*. Livingstone, Londen. — EICKHOFF, C. TH. J. (1977) *Ned. T. Geneesk.* 121, 759.

Nijmegen, juni 1977

J. J. MANNI

## *Problemen met de diagnostiek van het post-operatieve hartinfarct*

Met veel belangstelling las ik de klinische les van collega Roos (1977).

PRYS-ROBERTS (1977) wijst er op dat patiënten met een ischemische hartspier een geringe hypotensie tijdens een operatie beter doorstaan dan een hypertensie. Hypertensie geeft een verhoging van de perifere vaatweerstand en daardoor een toename van de arbeid van de hartspier. Komt daarbij nog eens tachycardie, die de tijd van de diastole korter maakt en daardoor ook de tijd beschikbaar voor de coronaire flow, dan komt de perfusie van de hartspier bij

deze patiënten in het gedrang. Duurt een verminderde perfusie van het myocard 5 tot 10 minuten, dan kunnen blijvende beschadigingen van de myocardiocellen ontstaan en eventueel een hartinfarct.

Laryngoscopie, endotracheale intubatie en vooral pijn door chirurgische stimuli kunnen bij hypertensie-patiënten excessieve hypertensie, tachycardie, ritmestoornissen en verschijnselen van myocardischemie in het ECG teweegbrengen.

PRYS-ROBERTS dringt er dan ook zeer sterk op aan geen electieve chirurgie uit te voeren bij patiënten met onbehandelde hypertensie en bestaande therapie niet te staken. Deze auteur, die een aantal zeer belangrijke artikelen publiceerde over anesthesie en hypertensie in de *British Journal of Anaesthesia*, schreef dit reeds in 1971. In 1972 beschreef hij dat hypocapnie door „overbeademing” tijdens anesthesie bij hypertensie-patiënten gepaard kan gaan met een verlaging van de bloeddruk, verlaging van de cardiac output, ritmestoornissen en electrocardiografische tekenen van myocardischemie (PRYS-ROBERTS e.a. 1971, 1972).

Bovengenoemde punten zou ik gaarne willen toevoegen aan de factoren, die een ischemische hartspier ongunstig kunnen beïnvloeden.

Collega Roos schrijft verder dat narcose en grote chirurgische ingrepen een verhoogd risico vormen voor het ontstaan van een hartinfarct in de post-operatieve periode bij patiënten met coronaria-afwijkingen. Het feit dat ademsufficiëntie de belangrijkste complicatie is na grote chirurgische ingrepen (punt 4) is voor HACK en ROMMELSHEIM (1976) reden geweest tot de aanbeveling deze patiënten post-operatief primair na te beademen om post-operatieve hypoxemie te voorkomen; vooral bij patiënten met coronair-sclerose en na een reeds doorgemaakt hartinfarct. Zij noemen dit „prolonged anaesthesia”.

*Literatuur:* HACK, G. en K. ROMMELSHEIM (1976) *Prakt. Anästh.* 11, 17. — PRYS-ROBERTS, C. (1977) In: M. D. VICKERS, *Medicine for anaesthetists*, Blackwell Scientific Publications, Oxford. — PRYS-ROBERTS, C. e.a. (1971) *Brit. J. Anaesth.* 43, 531; (1972) *Brit. J. Anaesth.* 44, 335. — ROOS, J. (1977) *Ned. T. Geneesk.* 121, 1497.

Alkmaar, september 1977

H. EPPENS

## BERICHTEN

### *Binnenland*

*De gewijzigde Rijsoctrooiwet.* — Per 1 november is de Rijsoctrooiwet gewijzigd waardoor Nederland zich aansluit bij het Europese octrooi-overdrag dat op 7 oktober jl. in werking trad. Drs. S. ELZAS bespreekt in het *Pharmaceutisch Weekblad* van 28 oktober jl. in een commentaar, „Stof-octrooi”, eerst de betekenis van deze veelomvattende wetgeving voor de dagelijkse farmaceutische praktijk. De essentie is dat nu een zg. stof-octrooi wordt ingevoerd, waardoor de stof als zodanig wordt beschermd ongeacht de wijze van bereiding. Dit was in Nederland tot dusverre niet het geval. (Bovendien kunnen ook bereidingswijzen door octrooi beschermd worden.) Doordat het stof-octrooi in Nederland ontbrak, waren fijnmazige netten gewezen, waardoor de

gezochte stofbescherming wel werd verkregen, maar dit ging ten koste van de duidelijkheid en gepaard met alle nadelen van ingewikkelde constructies.

De Europese octrooi-raad zal in de loop van 1978 aan het werk gaan en binnen enkele jaren zullen Europese octrooiën in Nederland geldig worden. Schrijvers conclusie is dat er in de komende twee jaren nog geen bijzondere veranderingen merkbaar zullen zijn. Maar in zijn tweede artikel, „Intimidatie door octrooihouders”, beschrijft ELZAS de moeilijkheden die nu reeds gaan ontstaan omdat het vermelden van octrooirechten op het produkt of op de verpakking niet meer wettelijk vereist is (bv. als: Ned. octrooi nr. . . .). Daaraan werd in de praktijk in de laatste jaren al weinig meer de hand gehouden. Het wordt nu voor de apotheker bijzonder moeilijk om vast te stellen of een stof die voor een lagere prijs door een contactpersoon van de fabrikant wordt aangeboden wel