

Verloskunde en vrouwenziekten

Anaërobe bacteriën en „niet-specifieke” vaginitis

Het begrip „niet-specifieke” vaginitis, ook wel aangeduid als bacteriële vaginitis, wordt gebruikt als er een abnormale vaginale afscheiding bestaat, die niet is veroorzaakt door *Candida* en (of) *Trichomonas vaginalis*. De term is eigenlijk onjuist want een ontsteking van de vagina bestaat in dergelijke gevallen slechts bij uitzondering. PHEIFER e.a. (1978) constateerden een hoge concentratie van anaëroben in de fluor van patiënten met „niet-specifieke” vaginitis (NSV). Ook werd *Haemophilus vaginalis* (GARDNER en DUKES 1955) significant vaker geïsoleerd bij vrouwen met een NSV dan bij controlepersonen (zie Referaat 1979). Terwijl bacteriologisch onderzoek van fluor vaginalis reeds lang gebruikelijk is, werd gaschromatografische analyse van de fluor nog slechts incidenteel uitgevoerd. Met deze methode kan men bepaalde organische vetzuren van bacteriële oorsprong aantonen.

SPIEGEL e.a. (1980) hebben de fluor vaginalis van 53 patiënten met NSV en van 60 controlepersonen kwantitatief-anaëroob gekweekt en gaschromatografisch geanalyseerd. Uitgesloten werden zwangeren, menstruerende vrouwen en zij, die de laatste maand antibiotica hadden gebruikt. De diagnose NSV werd gesteld als microscopisch onderzoek van de fluor géén *Candida* en/of *Trichomonas vaginalis* opleverde en de fluor voldeed aan ten minste 2 van de volgende criteria: homogene consistentie, $\text{pH} \geq 4,5$, aanwezigheid van „Clue-cells” (GARDNER en DUKES 1955) en het ontstaan van een vislucht bij toevoeging van 10% KOH aan de fluor. Bij 46 van de 53 patiënten met NSV voldeed de fluor aan ten minste 3 van de 4 criteria. Vrouwen met fluor die aan 1 of geen dezer criteria voldeden, fungeerden als controlepersoon. De behandeling van NSV bestond uit toediening van Flagyl per os, 2 dd. 500 mg gedurende 1 week.

Gaschromatografische analyse van fluor van NSV-patiënten toonde een significant hogere barnsteenzuur-concentratie aan dan in normale fluor ($p < 0,005$); de melkzuurconcentratie daarentegen was bij NSV-patiënten significant lager ($p < 0,005$). Na behandeling met Flagyl werd het ge-

halte van de fluor aan melkzuur en barnsteenzuur in enkele dagen normaal.

Gardnerella vaginalis (facultatief anaëroob; ook bekend als *Corynebacterium vaginale* of *Haemophilus vaginalis*) werd bij 25 van de 60 controlepersonen en bij 52 van 53 patiënten met NSV geïsoleerd ($P < 0,001$). Het aantal kolonievormende eenheden per ml fluor was veel vaker hoog ($> 10^7$) bij patiënten met NSV dan bij controlepersonen. *Bacteroides*-species (anaëroob, barnsteenzuur producerend) en *peptococcus*-species (anaëroob, boterzuur producerend) werden bij patiënten met NSV significant vaker en in groter aantallen ($> 10^7/\text{ml}$) geïsoleerd, dan bij controlepersonen ($P < 0,005$). *Lactobacillen* daarentegen werden bij NSV-patiënten veel minder vaak gekweekt ($p < 0,005$). Bij 9 patiënten met NSV werd 7 dagen na aanvang van de behandeling met Flagyl opnieuw kwantitatief gekweekt. *Bacteroides*- en *peptococcus*-species waren uit de fluor verdwenen en *Gardnerella vaginalis* was aanzienlijk in aantal afgenomen (alhoewel bij 5 van de 9 patiënten nog aantoonbaar).

De auteurs komen tot de conclusie dat *Gardnerella vaginalis* het vaakst uit fluor van NSV-patiënten wordt geïsoleerd, maar dat ook de concentratie van *Bacteroides*- en *peptococcus*-species aanzienlijk is toegenomen. Gaschromatografisch onderzoek van fluor vaginalis is misschien een gevoeliger onderzoeksmethode dan de bacteriekweek. In sommige gevallen was het namelijk niet mogelijk het micro-organisme te isoleren dat verantwoordelijk moest zijn voor de aanwezigheid van een bepaald organisch zuur. Over de pathogeniteit van anaëroben en *Gardnerella vaginalis* bij NSV bestaat nog onzekerheid. De werkzaamheid van Flagyl bij NSV doet vermoeden dat anaëroben een belangrijke rol spelen, wellicht in samenwerking met *Gardnerella vaginalis*.

Literatuur: GARDNER, H. L. en C. D. DUKES (1955) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 69, 962. – PHEIFER, T. A. e.a. (1978) *New Engl. J. Med.* 298, 1429. – Referaat (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 642. – SPIEGEL, C. A. e.a. (1980) *New Engl. J. Med.* 303, 601.

W. I. VAN DER MEIJDEN

INGEZONDEN

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

Overdosering van inhalatie- β_2 -sympathicomimetica

De brief aan de Redactie van KOËTER e.a. (1981) waarin zij waarschuwen tegen overdosering van inhalatie- β_2 -sympathicomimetica, verdient met aandacht gelezen en herlezen te worden, niet alleen om ons voor te bereiden op wat patiënten erover zullen vragen, maar voor alles om ons te bezinnen hoe ons beleid in de dagelijkse praktijk moet zijn. Daarbij helpt het lezen van het in het naschrift vermelde artikel in de *Lancet* van Wilson e.a., en de daaropvolgende briefwisseling, waaraan ook Koëter e.a. deelnemen. Behalve de door Koëter e.a. genoemde, zijn daaruit nog andere aspecten naar voren te halen:

– Dat ook orale β_2 -sympathicomimetica en theofylline misbruikt kunnen worden.

– Dat de patiënten andere medicamenten, zoals cromoglycaat en corticosteroiden – zoals prednison per os of per spray – niet meer hadden gebruikt. Deze hebben bewezen preventief goed te werken tegen laat-allergische reacties,

terwijl theofylline en β_2 -sympathicomimetica tegen deze laat-allergische reacties minder werkzaam zijn.

– Het vroegtijdig gebruik van anticholinergica is vanuit Groningen gedurende jaren gepropageerd. Kortom: het blijkt dat haast alle voortreffelijke middelen verkeerd gebruikt kunnen worden. Dat is niet verwonderlijk als men niet in de gaten houdt dat bepaalde indicaties kunnen ophouden en andere kunnen blijven, ook als de patiënt geen klachten heeft.

Wat de richtlijnen van Koëter e.a. betreft, het volgende: – Met de eerste richtlijn hebben we geen moeite. Vooral omdat anticholinergica zich vaak beter lenen als eerste therapie – mits vroeg in de aanval gegeven – en als onderhoudsmedicatie. Maar een belangrijk deel van de patiënten zal aan anticholinergica bij tijden niet voldoende hebben. Dan kunnen β_2 -sympathicomimetica in tabletvorm goed werken. Maar nu leert de praktijk dat er patiënten zijn die β_2 -sympathicomimetica in onderhoud nodig hebben, en dat een niet onbelangrijke fractie van deze patiënten flink gestoord wordt in hun (school)werk door tremor als bijwerking van sympathicomimetica.

– De in de tweede richtlijn bedoelde patiënten kunnen goed geholpen worden met een inhalatie- β_2 -sympathicomimeticum, zelfs en soms juist als onderhoudsmedicatie. Misbruik van aerosolen is moeilijk te controleren. De poedervorm die geïnhaled kan worden met een speciale inhalator, met name salbutamol (Ventolin rotacapsule) en binnenkort ook fenoterol – beide middelen in doseringen van 200 en 400 microgram – is een verbetering. De patiënt kan door de capsules te tellen tot (zelf)controle komen. Daarbij moet de arts uiteraard bereid zijn de patiënt zijn eigen verantwoordelijkheid te laten en de patiënt moet daarmee bekend zijn.

– Met de derde richtlijn kan men het alleen grondig eens zijn, en ook met de vierde, maar daarbij komt ook de samenwerking tussen de patiënt en zijn arts naar voren. Deze samenwerking behoort misbruik te beperken.

Bij misbruik van inhalatie- β_2 -sympathicomimetica zijn er vier windingen aan de dodelijke spiraal: (a) het middel heeft tevoren snel en goed geholpen, (b) het middel werkt nu niet meer, (c) de klachten blijven bestaan en verergeren, (d) in wanhoop wordt het niet meer werkende middel in hogere doses en frequentie gebruikt. Wij streven ernaar onze patiënten te leren bij winding b te zoeken naar een effectieve oplossing, waarbij de dosering van het middel niet mag worden verhoogd. Wij tonen bij klachten aan en leggen uit dat een β_2 -sympathicomimeticum binnen 30 à 60 minuten duidelijke bronchusverwijding moet geven en dat die werking minstens 4 à 6 uren moet aanhouden. Zodra het middel niet meer voldoende snel en (of) voldoende lang werkt, is er iets goed mis. Bronchusobstructie ondanks een anders goed werkend medicament is een gevaarlijke bronchusobstructie en dient met voorrang en acuut te worden behandeld. Uren tot een etmaal wachten door de patiënt of de arts, dient streng ontraden te worden. De acute behandeling die daardoor uitblijft, wordt na uren een klinische behandeling en na een etmaal kan intensive care noodzakelijk zijn.

Het is belangrijk dat patiënt en arts dit weten. De patiënt in die toestand dient te allen tijde met de behandelend arts of zijn ter zake deskundige waarnemer te kunnen overleggen. Voor dat geval hebben vele van onze patiënten een ander medicament in huis met onze notities waarop staat in welke dosering en frequentie het moet worden ingenomen. Doordat dit overleg in een vroege fase van de verergering van de bronchusobstructie plaatsvindt, is de patiënt nog in staat naar de arts te komen. Enkele uren tot een etmaal later kan dat – als behandeling uitblijft – niet meer mogelijk zijn. De patiënt moet dan ook te allen tijde, nog voor de bronchusobstructie kwaadaardig wordt, de arts kunnen consulteren.

Wij hebben zelden misbruik gezien en dreigen dan bij recidive het voorschrift te staken. Een patiënte, die de spray bleef misbruiken, heeft zich daarom aan onze behandeling onttrokken. Wel hebben wij in de loop van bijna tien jaren drie peuters een dag moeten observeren, omdat zij te veel β_2 -sympathicomimeticum in tabletvorm konden hebben gesnoept.

De grondige voorlichting waar Koëter e.a. toe aansporen dient ook andere medicamenten te omvatten om misbruik van het ene middel niet te vervangen door misbruik van een ander. Beclomethason per spray en cromoglycaat helpen niet binnen het uur en steroïden per os werken pas na zes uren optimaal. Het werkingsmechanisme van deze medicamenten is dan ook heel anders dan de β_2 -sympathicomimetica.

De grondregels tegen misbruik zijn: (1) de patiënt dient te weten hoe snel en hoe lang het middel werkt en tegen

welke klachten, (2) de patiënt en de arts dienen te weten dat het een slecht teken is wanneer een anders goed werkend middel faalt, (3) de patiënt en de deskundige dienen dan op zeer korte termijn met elkaar te overleggen.

Koëter e.a. stellen dat er sterke aanwijzingen zijn dat de inhalatie-sympathicomimetica een rol kunnen spelen bij het ontstaan van ernstige bronchusobstructie met dodelijke afloop. Hoe denken zij zich de pathogenese? Werkt het middel dan daadwerkelijk tegengesteld, dus bronchusvernauwend in plaats van bronchusverwijdend? Of verergert de bronchusobstructie doordat effectieve therapie achterwege blijft, zodat het oorzakelijk mechanisme niet wordt gestopt?

Literatuur: KOËTER, G. H., H. J. SLUTTER, J. DE MONCHY e.a. (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 1084.

Amsterdam, juli 1981

R. W. GRIFFIOEN

KOËTER e.a. (1981) gaan in hun brief in op overdosering van inhalatie- β_2 -sympathicomimetica bij jeugdige CARA-patiënten met dodelijke afloop. Zij waarschuwen voor de ongunstige effecten van het herhaaldelijk inhaleren van deze middelen, waardoor ernstige bronchusobstructie en cardiale complicaties kunnen ontstaan. Wij maakten kort geleden een soortgelijke dodelijke afloop mee bij een patiënte van 42 jaar. Zij werd 11 juni j.l. 's morgens vroeg met spoed opgenomen op de hartbewakingsafdeling van het Ziekenhuis Lievensberg, Bergen op Zoom, met hartstilstand na een status asthmaticus, die in de nacht met herhaaldelijk gebruik van een Ventolin-inhalator bestreden werd. Ondanks pogingen tot resuscitatie bleek patiënte te zijn overleden.

Bij obductie toonden de longen extreme inspiratiestand met taai bronchussecreet in de grote bronchustakken. De rechter hartholten waren gedilateerd zonder afwijkingen aan het hart en de coronairarteriën. De grote parenchymateuze organen, met name lever, milt, nieren en bijnieren, toonden veneuze stuwning. Er werden verder geen afwijkingen aangetroffen.

Deze waarneming geeft steun aan het vermoeden dat na de introductie van de inhalatievorm van β -sympathicomimetica een oversterfte van CARA-patiënten voorkomt. Wij onderschrijven daarom geheel het belang van de mededeling van Koëter e.a., speciaal voor de medicus practicus die deze medicamenten voorschrijft. Een goede mondelinge instructie van de patiënt is hierbij van het grootste belang.

Omdat β -sympathicomimetica als inhalatie-spray onder verschillende namen in de handel zijn, menen wij er goed aan te doen deze hieronder op te noemen.

<i>Handelsnaam</i>	<i>Generieke naam</i>	<i>Type</i>
Aleudrine	isoprenaline	$\beta_1 + \beta_2$
Medihaler-iso	isoprenaline	$\beta_1 + \beta_2$
Alupent	orciprenaline	$\beta_1 + \beta_2$
Berotec	fenoterol	β_2
Bricanyl	terbutaline	β_2
Pulmadil	rimiterol	β_2
Ventolin	salbutamol	β_2

Wat de β_2 -sympathicomimetica betreft, zijn de volgende nadere gegevens van belang: