

Nijmegen, november 1981

A. J. J. DE BRUIN

Het is voor schrijvers van een simpel stukje over de anamnese bij urine-incontinentie van de vrouw, geschreven voor „voor de praktijk” en als zodanig dan ook bedoeld voor de dagelijkse praktijk van de huisarts, ronduit vererend om zo uitgebreide reacties van bij uitstek deskundigen op dit gebied te mogen ontvangen. Met onze bijdrage hebben we de huisarts een, weliswaar eenvoudig, maar door zijn eenvoud goed bruikbaar, hulpmiddel willen bieden voor een algemeen oriënterende anamnestiche aanzet tot differentiatie in de vele, moeilijk onderscheidbare vormen van urine-incontinentie van de vrouw.

Wat de betekenis van de anamnese betreft kunnen we het tot op zekere hoogte zowel met de collegae Mensink en Janssens als met collega De Bruin eens zijn. Dit ondanks het feit dat de opvattingen tegenovergesteld zijn. De collegae Mensink en Janssens zijn van mening dat de anamnese slechts een klein stukje van de puzzle oplost terwijl collega De Bruin, een veel betere, maar naar onze mening voor de algemene huisartsenpraktijk nauwelijks te hanteren, checklist van een 50-tal vragen opstelde. Collega De Bruin willen we evenwel toch zeggen dat we niet geloven dat bij de lezers van ons stukje de indruk gewekt is dat we, met het bedenken van enkele „hamvragen”, tot een afgeronde diagnose kunnen komen. Daarvoor is de incontinentieproblematiek te ingewikkeld en dat is ook duidelijk tot uiting gebracht.

We mogen ten aanzien van het commentaar van collega De Bruin verder nog opmerken dat we niet geloven dat het aantal vrouwen met urine-incontinentie de laatste jaren steeds toeneemt. Veeleer is, onder andere door de lagere pariteit (?) het omgekeerde waar. Als collega De Bruin de bedoeling gehad heeft om op te merken, dat het aantal vrouwen toeneemt dat zich tot de arts wendt met urine-incontinentie als klacht, en hij daarvoor het veranderde cultuurpatroon c.q. emancipatie verantwoordelijk acht, heeft hij waarschijnlijk gelijk.

Over de plaats die urodynamisch onderzoek bij urine-incontinentie moet innemen schijnt een groot verschil van inzicht mogelijk te zijn. De collegae Mensink en Janssens zijn van mening dat de juiste diagnose slechts in een klein aantal gevallen zonder urodynamisch onderzoek gesteld kan worden. Collega DE BRUIN (1980) merkt daarentegen op dat biofysische meetmethoden uit de urodynamica ongetwijfeld veel meetgegevens verschaffen, maar onvoldoende garantie bieden om te verhinderen dat men in de diagnostische voetangels en klemmen geraakt. Naar zijn mening werkt urodynamisch onderzoek onnodig kostenstimulerend en is het van geen nut voor de modale patiënten.

Als we kennis nemen van de verschillende overtuigingen van de experts die op ons stukje reageerden en vaststellen dat ook in de wereldliteratuur geen eenstemmigheid bestaat over de waarde van verschillende diagnostische procedures, over definities van de verschillende begrippen en over verschillende behandelwijzen van de verschillende vormen van urine-incontinentie, dan geloven we een gematigd standpunt in te mogen nemen.

Het is goed dat de huisarts bij een patiënt met urine-incontinentie een eenvoudige, oriënterende anamnese afneemt. Onze bijdrage had de bedoeling haar of hem daarbij te helpen. Mede op basis daarvan kan worden vastgesteld of

de klachten verwijzing naar een specialist nodig maken en zo ja, verwijzing naar uroloog of gynaecoloog. De specialist zal de anamnese kunnen uitbreiden en dan pas kan in een aantal gevallen worden vastgesteld of we al dan niet met een typische incontinentievorm te maken hebben. Zeker dient in alle gevallen waarbij de vorm van incontinentie niet onduidelijk duidelijk is, urodynamisch onderzoek aan de behandeling vooraf te gaan. Tenslotte, elk eenvoudig en goedkoop hulpmiddel dat een bijdrage kan leveren tot de oplossing van het incontinentieprobleem is waardevol. Zo kan het ook waardevol zijn te waarschuwen voor een te vroeg rationaliseren van geavanceerde diagnostische methoden.

Literatuur: BRUIN, A. J. J. DE (1980) *Med. Contact (Amst.)* 46, 67.

Eindhoven, november 1981

J. H. J. M. MEUWISSEN
W. N. DE LAAT

Digoxine en kinidine: een klinisch belangrijke geneesmiddeleninteractie

In het commentaar over digoxine en kinidine geeft OFFERHAUS (1981) een goed leesbaar overzicht van de inmiddels zeer uitgebreide literatuur over dit onderwerp. Niettemin willen wij een aanvulling geven ten aanzien van het mechanisme van deze interactie.

Behalve de beide genoemde interactiemechanismen, vermindering van het schijnbare verdelingsvolume en daling van de renale digoxineklaring, is er ook een belangrijk verminderde extrarenale klaring waar te nemen (HOOYMANS 1980; HOOYMANS e.a. 1980; HOOYMANS en MERKUS 1980). In ons onderzoek werd bij 11 patiënten een vermindering van de gemiddelde extrarenale digoxineklaring gevonden met 71% bij gelijktijdig gebruik van kinidine (van 35 naar 10 ml/min./1,73 m²). Ook SCHENCK-GUSTAFSSON en DAHLQVIST (1981) constateerden bij 5 patiënten een reductie van de extrarenale digoxineklaring. Deze reductie bedroeg gemiddeld 64% (van 58 naar 21 ml/min.) Vooral bij patiënten met een slechte nierfunctie, bij wie digoxine in belangrijke mate extrarenaal wordt geklaard, zal naar onze mening de vermindering van de extrarenale digoxineklaring van belang zijn.

Literatuur: HOOYMANS, P. M. (1980) *Bijdrage tot de kennis van de klinische farmacokinetiek van digoxine en digitoxine*. Proefschrift Amsterdam. — HOOYMANS, P. M., N. H. G. HOLFORD, B. M. MASSIE e.a. (1980) *Amer. J. Cardiol.* 45, 453. — HOOYMANS, P. M. en F. W. H. M. MERKUS (1980) *Pharmacy int.* 1, 158. — OFFERHAUS, L. (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 1576. — SCHENCK-GUSTAFSSON, K. en R. DAHLQVIST (1981) *Brit. J. clin. Pharmacol.* 11, 181.

Sittard,
Amsterdam, oktober 1981

P. M. HOOYMANS
F. W. H. M. MERKUS

De bevinding van HOOYMANS (1980) dat bij de 11 door hem onderzochte patiënten kinidine behalve de renale ook de extrarenale klaring van digoxine zou doen dalen, werd niet in extenso door mij vermeld omdat in de literatuur geen eenstemmigheid bestaat over de mate waarin digoxine buiten de nier om wordt geklaard, en evenmin over de mate waarin deze uitscheidingsweg door kinidine wordt

beïnvloed. Bij patiënten met T-drains in de galwegen wordt het percentage van een orale digoxine-dosis dat in de gal wordt teruggevonden resp. opgegeven als 6 (DOHERTY e.a. 1970), 8,8 (KLOTZ en ANTONIN 1977) en 19 (CARRUTHERS en DUJOVNE 1978). Een belangrijk argument tegen het bestaan van een klinisch relevante enterohepatische recirculatie van digoxine is het ontbreken van enige invloed van colestyramine per os op de eliminatiekinetiek van een intraveneuze dosis digoxine (KLOTZ en ANTONIN 1977). Slechts CALDWELL en KLINE (1976) claimden een belangrijke rol voor de extrarenale eliminatie van digoxine op grond van metingen van de totale radioactiviteit in de darm na een intraveneuze injectie van getritieerde digoxine. De akten zijn dus niet gesloten, doch een klinisch belangrijke rol lijkt de uitscheiding met de gal niet te spelen.

Het artikel van DOERING (1979) gaf in de correspondentierubriek van de *New England Journal of Medicine* aanleiding tot een speculatieve brief (HOLFORD 1980), waarin gezegd werd op de mogelijkheid dat kinidine ook de extrarenale klaring van digoxine zou kunnen beïnvloeden. De door HOOYMANS (1980) en ook door SCHENCK-GUSTAFSSON en DAHLQVIST (1981) toegepaste methode ter berekening van de extrarenale klaring gaat echter uit van een aantal onbewezen veronderstellingen, die het mogelijk zouden moeten maken om twee ongelijksoortige begrippen van elkaar af te trekken. In deze publikaties wordt de extrarenale klaring n.l. gedefinieerd als het verschil tussen de totale lichaamsklaring (d.w.z. het produkt van de eliminatieconstante en het verdelingsvolume, $K_e \times V_d$) en de renale klaring, berekend volgens de bekende formule van Van Slyke. Zelfs HAGER e.a. (1979), die beide klaringswaarden berekenden, hebben deze aftrekmanoeuvre niet toegepast; bij hun patiënten blijkt duidelijk dat de voornaamste determinant van de verandering van de totale lichaamsklaring van digoxine door kinidine (-36,4%) de daling van het verdelingsvolume (-32,4%) is. Het overblijvende verschil kan geheel verklaard worden door de daling van de renale klaring met 29%. Corrigeert men bovendien de gegevens van Hooymans in de formule van Van Slyke voor de 25%-eiwitbinding van digoxine (alleen een niet aan eiwit gebonden pharmacoon kan renaal worden geklaard), dan blijkt de gemiddelde waarde voor de extrarenale klaring van digoxine te dalen tot 15,2 ml/min./1,73 m² (=11% van de totale klaring), een getal dat veel meer in overeenstemming is met de waarden, zoals die in de hierboven vermelde literatuur worden opgegeven. Dat men met deze aftrekmethode een te grote foutenbron introduceert, blijkt bijv. uit de waarneming dat bij 2 van de 11 patiënten die alleen met digoxine werden behandeld, en bij 3 van de 11 patiënten die de combinatie kregen, een *negatieve* waarde voor de extrarenale klaring werd gevonden tot zelfs -18 ml/min./1,73 m².

De door Hooymans toegepaste correctie op het lichaamsoppervlak – in principe overbodig voor de berekening van de klaringsgegevens van een pharmacoon dat zich verdeelt over een fictief volume dat overeenkomt met de „lean body mass” (SCHENCK-GUSTAFSSON e.a. 1981) – blijkt niet van enige invloed op de uitkomsten te zijn geweest: ook zonder deze correctie bedraagt de verhouding van de renale tot de extrarenale klaring 9:1.

Als aanvulling op mijn commentaar is het wellicht nog van belang om te vermelden dat een soortgelijke interactie met digoxine inmiddels beschreven werd met de Ca²⁺-antagonist verapamil (PEDERSEN e.a. 1981) en met het antiarrhythmisch amiodarone (MOYSEY e.a. 1981), doch niet bij combinatie van digoxine met disopyramide, procainamide en mexilitine (DOERING 1979; LEAHEY e.a. 1980; MANOLAS e.a. 1980).

Literatuur: CALDWELL, J. H. en C. T. KLINE (1976) *Clin. Pharmacol. Therap.* 19, 410. – CARRUTHERS, S. G. en C. A. DUJOVNE (1978) *J. Amer. med. Ass.* 240, 2756. – DOERING, W. (1979) *New Engl. J. Med.* 301, 400. – DOHERTY, J. E., W. J. FLANIGAN, M. L. MURPHY e.a. (1970) *Circulation* 42, 867. – HOLFORD, N. H. G. (1980) *New Engl. J. Med.* 302, 864. – HOOYMANS, P. M. (1980) *Bijdrage tot de kennis van de klinische farmacokinetiek van digoxine en digitoxine*. Proefschrift Amsterdam. – KLOTZ, U. en K. H. ANTONIN (1977) *Int. J. Clin. Pharmacol.* 15, 332. – LEAHEY, E. B., J. A. REIFFEL, E.-G. V. GIARDINA e.a. (1980) *Ann. intern. Med.* 92, 605. – MANOLAS, E. G., D. HUNT en G. SLOMAN (1980) *Aust. N. Z. J. Med.* 10, 426. – MOYSEY, J. O., N. S. V. JAGGARAO, E. N. GRUNDY e.a. (1981) *Brit. med. J.* 1, 272. – OFFERHAUS, L. (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 1576. – PEDERSEN, K. E., A. DORPH-PEDERSEN, S. HVIDT e.a. (1981) *Clin. Pharmacol. Therap.* 30, 311. – SCHENCK-GUSTAFSSON, K. en R. DAHLQVIST (1981) *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 11, 181. – SCHENCK-GUSTAFSSON, K., T. JOGESTRAND, R. NORLANDER e.a. (1981) *New Engl. J. Med.* 305, 209.

Amsterdam, oktober 1981

L. OFFERHAUS

Röntgenonderzoek van brughoektumoren

In hun klinische les noemen PEETERS en VERBEETEN (1981) de uitvoering van de meatocisternografie met een oliehoudend contrastmiddel (pantopaque, duroliopaque) een kunstfout. Aangezien zulk onderzoek in ons Instituut onder mijn supervisie plaatsheeft en een dergelijke uitspraak medische en juridische implicaties moet hebben, voel ik mij genoodzaakt daarop te reageren.

PEETERS c.s. refereert aan een artikel uit 1980 van KRICHEFF, waaruit blijkt, dat een vergelijkend onderzoek is uitgevoerd bij patiënten met verdenking op een acusticusneurinoom tussen de meatocisternografie met een oliehoudend contrastmiddel en CT-cisternografie met lucht. De auteur geeft aan de laatste techniek de voorkeur, hetgeen kennelijk Peeters c.s. tot zijn uitspraak drijft.

De omvang van de onderzochte groep is beperkt en bestaat uit 17 patiënten van wie er 4 een operatief bevestigd acusticusneurinoom hadden. Uit de beschrijving van Kricheff blijkt, dat al deze 4 tumoren vanuit de porus acusticus internus in de brughoekcisterne promineerden.

Dat tumoren van deze omvang en uitbreiding met de lucht-CT-cisternografie gevonden werden, hoeft geen verbazing te wekken. De problemen van de radiologische diagnostiek liggen echter niet bij de detectie van deze relatief grote tumoren doch bij die welke zich beperken tot het deel van de gehoorzenuw dat in de meatus acusticus zelf ligt en niet tot in de brughoek reikt. Over de betrouwbaarheid van de lucht-CT-cisternografie met betrekking tot juist deze tumoren kon geen onderzoek worden gedaan, daar patiënten met zulke kleine tumoren in de onderzochte serie niet voorkomen. In zijn conclusie zegt Kricheff hierover dat die betrouwbaarheid nog zal moeten blijken uit meer vergelijkend onderzoek met de twee methoden, juist bij patiënten die deze kleine intrameatale tumoren hebben.

De kans dat zulke patiënten voorkomen wordt steeds groter sinds KNO-artsen erop gebrand zijn ze te vinden daar deze dan nog middels relatief kleine, nog maar kort geleden ontwikkelde operatieve ingrepen te verwijderen zijn. In deze situatie met gegevens van één enkele publikatie over vergelijkend onderzoek van de twee methoden, van recente datum, over een beperkt aantal patiënten, waarbij de auteur