

Literatuur: BLEEKER, J.A.C. en P.C. KUIPER (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 649. – SILBERMANN, R.M. (1971) *CHAM: a classification of psychiatric states*. Amsterdam.

Amsterdam, april 1982

G.F. KOERSELMAN
S. SCHEFFER
J.F. TONINO
W. OP DEN VELDE

Onze dank voor uw uitvoerige reflectie. In plaats van „merkwaardige vage denkbeelden” als tweede symptoom, spreken wij van vage verklarende (waanachtige) denkbeelden; vandaar ook de differentiële diagnose psychose.

Onze diagnostische overwegingen wordt uiteengezet dat cerebrale dysfunctie in lichte en niet acute vorm zich vaak uit in de vorm van het zg. encefalopathische syndroom. Vooral denkstoornissen zoals deze hierbij optreden, gekleurd en beïnvloed door een bepaalde subcultuur, hebben wij opvallend vaak gezien bij chronische druggebruikers. Dit was voor zover ons bekend niet eerder opgemerkt. Wij zijn het met de collegae eens dat in het algemeen aan het encefalopathische symptomencomplex niet is af te lezen door welke noxe het cerebrum wordt of is beïnvloed. Strikt genomen is het pas dan geoorloofd ervan te spreken als met zekerheid een organische oorzaak is vastgesteld: sinds Freud weten we dat „Psychisches auch aus Psychischem hervorgehen kann”.

Onder „speciële anamnese” worden waandenkbeelden vermeld betreffende patiëntes ex-echtgenoot en gehallucineerde oproepen in de krant. De psychische decompensatie ten tijde dat zij werd opgenomen is derhalve terecht paranoïsch hallucinatoir syndroom genoemd.

Met uw visie op de CHAM-diagnostiek zijn wij het eens; wij hebben evenwel gemeend aan te geven dat het gebruik van dit systeem ook in dit geval voordelen heeft boven de nosologische diagnostiek. Doordat het CHAM-systeem naar de oorzaak neutraal is, blijft na de vaststelling van het psychopathologische syndroom differentiële diagnostiek over de volle breedte van etiologische factoren mogelijk. Op één mogelijkheid, namelijk dat druggebruik en een bepaalde subcultuur verband kunnen houden met de ongewone combinatie van psychopathologische verschijnselen bij onze patiënte, hebben wij de aandacht willen vestigen.

Amsterdam, juni 1982

J.A.C. BLEEKER
P.C. KUIPER

Digoxine en kinidine: een klinisch belangrijke geneesmiddeleninteractie

Collega Offerhaus¹ blijkt ook in tweede instantie het mechanisme van de digoxine-kinidine-interactie niet te begrijpen. De stijging van de digoxine-bloedspiegel in steady-state situatie, ten gevolge van kinidine, wordt veroorzaakt door een vermindering van de klaring, onafhankelijk van de verandering van het verdelingsvolume, zoals ook door Gibaldi en Koup² nog eens is uiteengezet. Het is algemeen gebruikelijk in de farmacokinetiek om (zoals wij deden) de totale lichaamsklaring van een geneesmiddel te beschouwen als de som van de renale en extrarenale klaring. Het is eigenlijk vreemd dat Offerhaus moeite heeft met dergelijke evidente zaken. Hier volgt een letterlijk citaat van Gibaldi en Koup:

„We conclude that although quinidine affects both the

apparent volume of distribution and clearance of digoxin, the elevated average blood levels of digoxin at steady-state that are found when a patient is also treated with quinidine are simply a reflection of a reduced clearance, i.e. a reduced ability of the kidneys and/or liver to excrete and/or metabolize digoxin. The change in the steady-state blood levels and therefore in the clearance of digoxin brought about by quinidine is independent of the change in apparent volume of distribution.”

Literatuur: 1. Offerhaus L. *Ned T Geneesk* 1981; 125: 2073-2074. 2. Gibaldi M, Koup JR. *Europ J Clin Pharmacol* 1981;20:299-305.

Sittard,
Amsterdam, december 1981

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

Uit het antwoord van Hooymans en Merkus blijkt dat het mechanisme van deze interactie voor hen geheel duidelijk is. Zo ook voor Gibaldi en Koup¹, die op basis van „recent theoretical work” de geciteerde zin beginnen met „Adopting this perspective . . .”, hetgeen iets anders is dan een mening die gebaseerd is op eigen experimenteel werk.

„Au choc des opinions jaillit la vérité”, en de waarheid ligt, zoals meestal, vermoedelijk ergens in het midden. Het kernpunt van de discussie is, dat ik de mogelijke invloed van kinidine op de extrarenale klaring in mijn commentaar² buiten beschouwing heb gelaten, omdat de literatuurgegevens zeer tegenstrijdig waren, hetgeen ik nader heb uitgelegd in mijn antwoord³, waarin ik mede gewezen heb op de relatief geringe, en klinisch nauwelijks relevante, rol die de extrarenale eliminatiemechanismen van digoxine spelen. Wat meer helderheid werd onlangs gegeven op basis van onderzoek van de invloed van kinidine op de digoxineklaring bij anurische patiënten^{4,5}; tevens blijkt dat de extrarenale klaring van een enkelvoudige intraveneuze dosis digoxine sterk afneemt na voorbehandeling met kinidine⁶. Beide experimentele situaties verschillen echter fundamenteel van die bij stabiel met digoxine ingestelde patiënten met goede nierfunctie aan wie kinidine wordt bijgegeven.

Het antwoord op de vraag: „Beïnvloedt kinidine de extrarenale klaring van digoxine?” blijft dan ook „mischien”⁷, ook al omdat de in de literatuur gerapporteerde tegenstrijdige gegevens betreffende de extrarenale klaring op grond van ook door mij vermelde ingebouwde onnauwkeurigheden minder juist kunnen zijn.

Literatuur: 1. Gibaldi M, Koup JR. Pharmacokinetic concepts – drug binding, apparent volume of distribution and clearance. *Europ J Clin Pharmacol* 1981;20:299-305. – 2. Offerhaus L. Digoxine en kinidine: Een klinisch belangrijke geneesmiddeleninteractie. *Ned T Geneesk* 1981; 125:1576-1578. – 3. Idem. *Ned T Geneesk* 1981; 125:2073-2074. – 4. Hirschberg R, Schaefer K, von Herrath D, Kreutz G, Kewitz H. Digoxin-quinidine interaction in patients with renal failure. *Klin Wochenschr* 1981;59:521-522. – 5. Doering W, Fichtl B, Herrmann M, Besenfelder E. Quinidine-digoxin interaction: Evidence for involvement of an extrarenal mechanism. *Europ J Clin Pharmacol* 1981;21:281-285. – 6. Ochs HR, Bodem G, Greenblatt DJ. Impairment of digoxin clearance by coadministration of quinidine. *J Clin Pharmacol* 1981;21:396-400. – 7. Aronson JK. Cardiac glycosides and drugs used in dysrhythmias. In: Dukes MNG (Red.) *Side effects of drugs annual* 1982;6:173-184.

Amsterdam, juni 1982

L. OFFERHAUS