

abnormal ACTH biorhythm. *J Clin Endocr* 1982; 55: 531-7.

<sup>2</sup>Gold PW, Extein I, Ballenger JC, et al. Rapid mood cycling and concomitant cortisol changes produced by cyproheptadine. *Am J Psychiat* 1980; 137: 378-9.

Ermelo, november 1982

A.H. VEEFKIND  
R.E. THIEME

## *Niet kunnen klaarkomen*

De klinische les van SLOB en PISA-MINDERMAN bevestigt op spectaculaire wijze dat seksuologische hulp in Nederland nog steeds moeilijk gevonden wordt.<sup>1</sup> Op onze seksuologische polikliniek, waar jaarlijks ruim 200 mensen komen met klachten over hun seksuele functies, blijkt uit jaarlijks genomen steekproeven, dat de klacht bij aanmelding gemiddeld 4,5 jaar bestaat; 10 jaar geleden was dit 5 jaar. Het aantal zittingen van 45-60 minuten is per cliënt (en-paar) gemiddeld 4,2. Bij 2/3 van de cliënten is dan sprake van herstel (van het symptoom, de relatie, van zelfvertrouwen).

De stap naar de seksuoloog is moeilijk, want de schroom om over intimiteiten te praten is diep geworteld. En klaarblijkelijk bestaat die schroom ook nog bij de gemiddelde Nederlandse (huis)arts?!

### LITERATUUR

<sup>1</sup>Slob AK, Pisa-Minderman JLY. „Niet kunnen klaarkomen”: een rondgang door de geneeskunde. *Ned. Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 1484-7.

Amsterdam, september 1982

F.P. WIBAUT Sr.

## *Het belang van een nauwkeurige pre-operatieve anamnese*

De klinische les van VAN DEN BRINK, WILMINK en VREEKEN roept, zoals wel vaker het geval is bij dergelijke complexe per- en postoperatieve situaties, meer vragen op dan ze beantwoordt.<sup>1</sup> De gepresenteerde patiënt had twee verschillende problemen, die geen direct duidelijke samenhang lijken te hebben.

Het meest directe en alarmerende probleem was dat van de methadonintoxicatie. Geheel onafhankelijk van de later geconstateerde nieraandoening lag deze bij het toegepaste doseringsschema enigszins in de lijn van de verwachting, aangezien een éénmalige dosis methadon een langdurige postoperatieve analgesie veroorzaakt (22 tot 35 uur) en aanvullende narcotische analgetica in de post-operatieve periode slechts op indicatie aan een deel van de patiënten gegeven behoeven te worden.<sup>2</sup> In tegenstelling tot de gebruikelijke kortwerkende morphinomimetica heeft methadon een zeer lange halfwaardetijd ( $35,1 \pm 20,3$  u.;<sup>3</sup> 52 u.;<sup>3</sup> 17 tot 55 u.;<sup>4</sup> 19 tot 58 u.<sup>5</sup>), zodat bij dosering  $3 \times$  daags cumulatie optreedt en serumspiegels bereikt kunnen worden die het 3- tot 4-voudige van de minimale effectieve analgetische concentratie van 35 ng/ml bedragen.<sup>2</sup> Methadon wordt voor ca. 80% door de lever geklaard,<sup>5</sup> voornamelijk door omzetting in het farmacologisch onwerkzame desmethylmetaboliet mono-N-desmethylmethadon (pyrro-

lidine), ten dele door een first-pass mechanisme.<sup>6</sup> Bij leverfunctiestoornissen is de metabole afbraak sterk vertraagd en is het „first-pass effect” verminderd,<sup>7</sup> zodat de biologische beschikbaarheid sterk toeneemt.<sup>8</sup> Met name N-desalkylering is een uiterst kwetsbare leverfunctie.<sup>9</sup> De klinische les die hieruit geleerd kan worden, is dat multipale doses van een zeer langwerkend morphinomimeticum, dat door de lever wordt gestofwisseld, ongeëigend zijn voor de bestrijding van post-operatieve pijn bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Het tweede probleem is dat van de reeds enkele jaren bekende lithium-nefropathie.<sup>10-17</sup> Lithium veroorzaakt bij 16 tot 96% (gem. 37%) van de patiënten die langdurig met het middel behandeld zijn, een concentratiestoornis,<sup>11</sup> die bij de meesten ook alle klinische kenmerken van een nefrogene diabetes insipidus heeft.<sup>13</sup> Deze stoornis is van zuiver renale, niet-hypothalamische, oorsprong.<sup>11</sup> Bij langdurige behandeling ontstaat bij ca. 14% van de patiënten een, veelal irreversibele, interstitiële nefropathie met een daling van de glomerulusfiltratie,<sup>13 16</sup> die afhankelijk is van de duur van de behandeling en van de totale dosis,<sup>13 14 17</sup> en die zich histologisch uit als een interstitiële corticale fibrose, verwijdering van tubuli met vorming van microkysten, zwelling van tubulaire mitochondria en kernpynose.<sup>14</sup> Bij alle patiënten die chronisch met lithium worden behandeld dient dan ook geregeld behalve de diurese ook de glomerulusfiltratie te worden gecontroleerd.<sup>13 15</sup>

### LITERATUUR

<sup>1</sup>Brink RBA van den, Wilmink JM, Vreeken J. Het belang van een nauwkeurige pre-operatieve anamnese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 1809-10.

<sup>2</sup>Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ. Methadone produces prolonged postoperative analgesia. *Br med J* 1982; i: 630-1.

<sup>3</sup>Verebely K, Volavka J, Mulé S, Resnick R. Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Therap* 1975; 18: 180-90.

<sup>4</sup>Nilsson MI, Widerlöv E, Meresaar U, Änggård E. Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man. *Europ J Clin Pharmacol* 1982; 22: 337-42.

<sup>5</sup>Nilsson MI, Änggård E, Holmstrand J, Gunne LM. Pharmacokinetics of methadone during maintenance treatment: Adaptive changes during the induction phase. *Europ J Clin Pharmacol* 1982; 22: 343-50.

<sup>6</sup>Beaver WT, Wallenstein SL. A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly and of orally and parenterally administered methadone. *Clin Pharmacol Therap.* 1967; 8: 415-21.

<sup>7</sup>Bochner F, et al. *Klinisch-farmacologisch handboek*. Utrecht; Bohn, Scheltema & Holkema, 1980: 278-9.

<sup>8</sup>Affrime MB, Lowenthal DT. In: Anderson RJ en Schrier RW, red. *Clinical use of drugs in patients with kidney and liver disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1981: 203.

<sup>9</sup>Prescott LF, Forrest JAH, Adjapon-Yamoah KK, Finlayson NDC. Drug metabolism in liver disease. *J Clin Pathol* 1975; 28 (Suppl 9): 62-5.

<sup>10</sup>Annotation. Lithium nephropathy. *Lancet* 1979; ii: 619.

<sup>11</sup>Hansen HE. Renal toxicity of lithium. *Drugs* 1981; 22: 461-76.

<sup>12</sup>Walker RG, Davies B, Holwill B, Kincaid-Smith P. Lithium nephropathy: Is there cause for concern? *Drugs* 1981; 22: 421-2.

<sup>13</sup>DePaulo JR, Correa EI, Sapir DG. Renal toxicity of lithium and its implications. *Johns Hopkins Med J* 1981; 149: 15-21.

<sup>14</sup>Aurell M, Svalander C, Wallin L, Alling C. Renal function and biopsy findings in patients on long-term lithium treatment. *Kidney Int* 1981; 20: 663-70.

<sup>15</sup>Rosenbaum AH, Maruta T, Richelson E. Clinical pharmacology - Series on pharmacology in practice. I. Drugs that alter the mod. II. Lithium. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 401-7.

<sup>16</sup>Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney Int* 1977; 12: 205-13.

<sup>17</sup>Hansen HE, Hestbech J, Sorensen JL, Nørgaard K, Heilskov J, Amdisen A. Chronic interstitial nephropathy in patients on longterm lithium treatment. *Quart J Med* 1979; 48: 577-91.

Amsterdam, oktober 1982

L.OFFERHAUS

Wij zijn het *niet* eens met collega Offerhaus, dat de patiënt die wij bespraken „... twee verschillende problemen had, die geen direct duidelijke samenhang leken te vertonen”. Ook wij zagen niet direct de samenhang tussen de twee problemen van deze patiënt, doch die blijkt bij nadere beschouwing wel degelijk te bestaan. Uiteraard dachten wij in eerste instantie aan overdosering van methadon, zoals voor de hand lag bij de klinische beschrijving en de reactie op Narcan.

De opmerking over de halfwaardetijd van methadon kunnen wij ook volledig onderschrijven; in de praktijk blijkt echter, dat de dosering welke patiënt - overigens op geleide van zijn pijnklachten en uitgaande van een normale pre-operatieve leverfunctie - kreeg, zonder probleem bij patiënten gegeven kan worden en ook gegeven wordt, hoewel enige cumulatie bij een doseringsinterval van 8 uur zeker te verwachten is. De vraag is dan ook: waarom reageert juist onze patiënt op de gegeven medicatie, die bepaald niet ongebruikelijk is, op deze speciale manier? (Dosering bij patiënt: dag 0: 7,5 mg; dag 1 p.o.: 3 x 7,5 mg; dag 2: 2 x 7,5 mg → comateus.) De oplossing ligt naar onze mening in de plotseling verminderde lever- en nierdoorbloeding (zich uitend in sterk gestegen transaminasen en een verdubbeling van het kreatininegehalte) bij een patiënt met dehydratie (en forward failure) op basis van een gefixeerde grote diurese in de post-operatieve fase. Deze gefixeerde diurese moet worden toegeschreven aan lithiumschade van de nier na langdurig lithiumgebruik in het verleden.

Men kan berekenen dat methadon (in tegenstelling tot morfine) een zg. „low-clearance drug” is, hetgeen betekent dat het first-pass effect in de lever na orale toediening minimaal is. Dit resulteert in een biologische beschikbaarheid welke na orale toediening bijna even groot is als na parenterale toediening.<sup>1,2</sup> Een eigenschap van „low clearance drugs” is dat de klaring van deze geneesmiddelen door de lever bijna alleen afhankelijk is van de activiteit van het daarvoor verantwoordelijke enzymstelsel (de zg. intrinsieke klaring).<sup>2</sup>

Zoals collega Offerhaus al opmerkt, is de N-desalkylering, welke een belangrijke rol speelt bij de afbraak van methadon, een uiterst kwetsbare leverfunctie. Het is dan ook heel goed mogelijk, dat bij onze patiënt door verminderde leverperfusie de N-desalkylering van methadon gestoord raakte, met als gevolg extra hoge spiegels van methadon.

Aangezien in Nederland veel mensen lithium gebruiken of gebruikt hebben, leek het ons aan de hand van de

ziektgeschiedenis van deze patiënt zinvol om nog eens te wijzen op het gevaar dat een niet tijdig onderkende polyurie kan opleveren, in een fase waarin een patiënt zijn eigen vochttoevoer niet kan regelen (zoals bijvoorbeeld bij een operatie). Ook andere schrijvers hebben reeds op dit gevaar gewezen.<sup>3</sup>

Ten einde onze boodschap zo duidelijk mogelijk over te brengen, hebben wij bewust beschouwingen als die van collega Offerhaus achterwege gelaten.

#### LITERATUUR

<sup>1</sup>Paalzow L, et al. Pharmacokinetic basis for optimal methadone treatment of pain in cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; (Suppl 74): 55-8.

<sup>2</sup>Wilkinson GR, et al. A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 377-90.

<sup>3</sup>Bucht G, et al. Impairment of renal concentrating capacity by lithium. *Lancet* 1978; i: 778-9.

Amsterdam, oktober 1982

R.B.A. VAN DEN BRINK

J.M. WILMINK

J. VREEKEN

### *Hoedt u voor het etiket*

Graag wil ik mijn waardering uitspreken over de uitstekende klinische les van de collegae CARLIER en VAN DER DOES (1982). De les bevat een duidelijk leerelement en aanwijzingen voor een juiste attitude bij recidiverende klachten. Niet alleen de huisarts, maar elke behandelende arts behoort zich een dergelijke attitude eigen te maken, zoals ook mijn eigen dagelijkse praktijk maar al te pijnlijk leert. Van harte ondersteep ik het uitgangspunt dat de huisarts de leider van het onderzoek behoort te zijn. De bewering van de blokkerende leermeester-leerlingverhouding gaat voor de grote stad met zijn vele keuzemogelijkheden echter niet op. Het is ook een te gemakkelijk alibi voor een eventueel gebrek aan communicatie.

Hoewel de casus bedoeld is als voorbeeld van procedurele aspecten, kan misschien toch nog wat meer licht op de zaak geworpen worden. Het voorkomen van drie primaire carcinen in ongeveer dezelfde tijdsperiode is te waarschijnlijk om dit direct te kunnen accepteren, te meer daar ze alle drie ongedwongen vanuit een zelfde gezichtspunt verklaard kunnen worden.

Het ontstaan van het endometriumcarcinoom is direct gerelateerd aan endogene of exogene oestrogenen. Het oestrogenengebruik van patiënte is te gering om hiermee het ontstane endometriumcarcinoom te associëren. Blijft over een andere hormonale bron zoals adipositas of een ovariële aandoening. In het (rechter?) ovarium werd een mesonefroge carcinoom vastgesteld. Zeer zeker is dit een carcinoom dat in de postmenopauze voorkomt, maar veel minder zeker komt het in het late senium voor (LANGLEY 1982). Waarschijnlijker is dat het om een ovariumtumor gaat met mesonefroïde kenmerken en dat met deze tumor een metastase gegeven is van een darmtumor. Deze ovariële darmmetastasen prikkelen het ovariële stroma tot hormonale activiteit en kunnen aanleiding zijn voor het ontstaan van een endometriumcarcinoom. Hoe men ook over deze hypothese mag denken, m.i. had in ieder geval reeds na de gynaecologische operatie met alle moderne middelen gezocht moeten worden naar een darmtumor.