

Zij die hiervoor in aanmerking wensen te komen, worden uitgenodigd zich vóór 31 maart 1984 schriftelijk aan te melden bij de secretaris van de Commissie, Burg. v.d. Weyerstraat 16, 3981 EK Bunnik. Hierbij dient opgave te worden gedaan van de aard van het te verrichten onderzoek

en tevens een beknopt werkschema alsmede een begroting te worden overgelegd.

PROF.DR. J. BOUW, voorzitter
PROF.DR. P. ZWART, secretaris

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking)

Theofylline, een oud geneesmiddel, enkele nieuwe aspecten

De hoofdredactie neemt als regel alleen ingezonden brieven op wanneer ze betrekking hebben op publikaties in dit tijdschrift die onder haar directe verantwoordelijkheid zijn verschenen. Verenigingsverslagen worden opgenomen onder verantwoordelijkheid van de secretaris van de desbetreffende vereniging. Omdat een beroep op het algemeen belang werd gedaan, aantoonbare fouten bij de dosering van een geneesmiddel werden gepubliceerd en in farmaceutische reclame naar de uitkomsten van dit onderzoek werd verwezen, heeft de hoofdredactie gemeend in dit geval de volgende ingezonden brief te moeten opnemen en zijn de houders van de voordracht in de gelegenheid gesteld daarop te antwoorden.

Onlangs gaf Van den Bosch in dit tijdschrift een verslag van een voordracht van Palmen en Steenhoek onder bovenstaande titel.¹ Ten einde misverstanden omtrent optimale behandeling met theofylline te vermijden, voelen wij ons genoodzaakt tot het maken van enkele kanttekeningen bij het verslag, het onderzoek en bij de conclusies die de auteurs uit hun resultaten trekken.

In het verslag staan enkele onnauwkeurigheden, die gemakkelijk tot verwarring kunnen leiden, zoals de vermelding van een theofylline-dosis van 1440 ml per 24 uur. Daar theofylline een vaste stof is (bij kamertemperatuur), wordt de dosering meestal in milligrammen aangeduid. Het is onwaarschijnlijk dat de gemiddelde dosis 1440 mg/dag was, zodat de vraag rijst wat de gebruikelijke dosis is geweest. Verder wordt vermeld dat „zeer lage toxische doses” niet werden waargenomen. Wellicht is hier bedoeld „zeer hoge toxische plasma-concentraties”. De vermelding van de formule is niet functioneel, omdat de formule in deze vorm niet compleet is.

Uit de resultaten van het eerste gedeelte van het onderzoek concluderen de schrijvers dat bij het volgen van het dosis-advies van Hendeles slechts in 33% van de gevallen concentraties tussen 8 en 15 mg/l werden gevonden. Wellicht is dit te verklaren uit het feit dat het genoemde advies – voor zover ons bekend is – bedoeld is om concentraties tussen de 10 en 20 mg/l te bereiken.

Wat de opzet van het tweede gedeelte van het verslag betreft, zijn wij van mening dat dit klinisch-farmacologisch niet verantwoord is, en wellicht niet toereikend is om de kwaliteit van een theofyllinepreparaat met vertraagde afgifte te beoordelen. Niet de absolute waarde van de verkregen plasmaconcentratie, maar de periode gedurende welke de plasma-concentratietijdcurve op een zeker plateau is, is immers het juiste criterium. Het eerste kan men immers beïnvloeden door de dosering, het tweede niet, het wordt volledig bepaald door de afgiftesnelheid van theofylline uit het desbetreffende preparaat.² De patiënt is gebaat bij zo min mogelijk fluctuaties in de plasmaconcentraties. Wat deze aspecten betreft, zijn er therapeutisch belangrijke verschillen tussen de onderzochte preparaten, maar dit komt niet tot uiting in het onderzoek van Palmen en Steenhoek.

De vraag rijst ook of de schrijvers hun resultaten op de juiste wijze hebben geïnterpreteerd. Voor de „normale dosering”, bijvoorbeeld, werd de mediaan van de plasmaconcentraties 2 uur na inneming van de preparaten vergeleken. Vergelijkt men evenwel de gemiddelde waarden (tabel), dan blijkt dat er tussen de preparaten nauwelijks verschil is. Dit geldt zeker wanneer de waarden worden gecorrigeerd voor de dosis (700 of 600 mg). Dit laatste is toegestaan gezien de lineaire farmacokinetiek van theofylline in het therapeutische gebied. De gemiddelden gevonden na toediening van Theolair Retard en Theolin Retard zijn statistisch niet significant verschillend. (De waarde voor Theograd is iets lager; significant verschillend van Theolair Retard.)

Gelet op deze bevinding en vooral ook gezien het feit dat een onjuist criterium werd gebruikt, rijst het vermoeden dat de conclusie dat Theolair Retard de voorkeur geniet, niet gerechtvaardigd is.

LITERATUUR

¹ Bosch JMM van den. Theofylline, een oud geneesmiddel, enkele nieuwe aspecten. Ned Tijdschr Geneeskd 1983; 127: 1416.

² Hendeles L, Weinberger M. Pharmacotherapy 1983; 3: 2-44.

Groningen, november 1983

J.H.G. JONKMAN
G.H. KOËTER

Preparaat en dosering	Plasma-concentraties van theofylline (mg/l)			Aantal patiënten	Verskil met Theolair Retard; t-toets
	Mediaan-waarde	Gemiddelde ± SD	Gemiddelde ± SD gecorr. op dosis van 700 mg/dag		
Theolair Retard 2 × 350 mg	10,1	10,5 ± 4,4	10,5 ± 4,4	71	
Theolin Retard 2 × 300 mg	7,7	9,0 ± 5,0	10,6 ± 5,7	36	niet sign.; p > 0,05
Theograd 2 × 350 mg	7,7	8,5 ± 3,9	8,5 ± 3,9	60	sign.; p < 0,01

De voordracht op de vergadering van 4 december 1982 is een samenvatting van twee onderzoeken, waarvan er een nadien in een proefschrift is gepubliceerd (A. Steenhoek „Drugs given by intravenous infusion” d.d. 28-11-1983). Het tweede onderzoek zal binnenkort in „Respiration” verschijnen. De samenvatting van de voordracht in dit tijdschrift kon niet anders dan een bekorte weergave ervan zijn. Vandaar waarschijnlijk ook de vraag van de collegae Jonkman en Koëter. Het lijkt ons beter dat zij eerst beide bronnen bestuderen, misschien kan dan in een later stadium de discussie worden geopend.

Wel wil ik op enkele opmerkingen ingaan, die verwijzen naar onnauwkeurigheden. Inderdaad moet de dosis aminofylline van 1440 ml per 24 uur gewijzigd worden in 1440 mg per dag. Verderop moet inderdaad „zeer lage toxische doses” veranderd worden in „zeer hoge toxische plasmaconcentraties”. De vermelde formule was niet compleet en dient te zijn:

$$R = \frac{V_D \times ke. \times C_{ss}}{0,85}$$

Ik hoop u, naast verontschuldigen voor de grote hoeveelheid onnauwkeurigheden, met deze reactie van dienst te zijn.

Tilburg
Alkmaar, december 1983

F. PALMEN
A. STEENHOEK

Een echtpaar met koorts en eosinofilie

In de klinische les van Wetsteyn en Van Lijf wordt de rectumbiopsie niet genoemd voor het stellen van de diagnose schistosomiasis: „De definitieve diagnose berust op het aantonen van de eieren in faeces of urine”.¹

De rectumbiopsie is een eenvoudige, weinig tijdrovende en goedkope methode die in veel ziekenhuizen in de tropen informatie verschaft over het al dan niet bestaan van schistosomiasis in die gevallen waarin het faeces- en (of) urine-onderzoek negatief uitvalt. Voor grotere trefzekerheid kunnen multiële biopsies genomen worden. Bij sterk vermoeden op schistosomiasis en negatief uitgevallen rectumbiopsie kan de biopsie op een aantal achtereenvolgende dagen herhaald worden. Theoretisch zullen rectumbiopsies bovendien eerder eieren te zien geven dan faeces of urine-onderzoek omdat infiltratie van rectum en (of) blaas-mucosa eerder plaatsvindt dan excretie van de eieren in faeces of urine.

LITERATUUR

¹ Wetsteyn JCFM, Lijf JH van. Een echtpaar met koorts en eosinofilie. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 361-3.

² Lorette G, Jaafar MR, Grojean MF, Duong Th. Schistosomiasis mekongi diagnosed by rectal biopsy. Br Med J 1983; 286: 2012-3.

Tukuyu (Tanzania), december 1983 G.C. DUN

Wij danken collega Dun voor zijn reactie vanuit het veld. Voor de diagnostiek van schistosomiasis is zeker de „rectal snip” (sneller en te verkiezen boven de biopsie) een goede methode. Wij gebruiken de rectal snip als na herhaald faeces- en (of) 24-uursurine-onderzoek geen eieren van *Schistosoma mansoni* of *haematobium* worden gevonden bij een patiënt uit een endemisch gebied.

Of de rectal snip eerder positief zal uitvallen dan het faecesonderzoek bij een patiënt met een Katayamasyn-

droom kunnen we ontkennen noch bevestigen. De portee van de klinische les was echter veeleer het stellen van de diagnose Katayamasyndroom zonder de parasiet gezien te hebben, hetgeen zeer zelden gebeurt bij parasitaire infecties; de grote uitzondering is het leveramoebenabces. Met de waarschijnlijkheidsdiagnose voor ogen kan ieder verder – vaak ingrijpend – onderzoek naar de oorzaak van de koorts en (of) de eosinofilie worden gestaakt. Het rustig durven afwachten lijkt een anachronisme te worden in de technologische geneeskunde van vandaag.

De patiënt beschreven door Lorette et al. betreft een bewoner van een *endemisch* schistosomiasisgebied en heeft derhalve een chronische infectie.

Amsterdam, januari 1984

J.C.F.M. WETSTEYN
J.H. VAN LIJF

Praktische problemen rondom het inspuiten van insuline

Het artikel van Michels is een voorbeeld van goede voorlichting aan in de praktijk werkzame hulpverleners.¹ Het zou aanbeveling verdienen om dergelijke informatie ook aan wijkverpleegsters te geven. Op één aspect wil ik graag ingaan en dit onderstrepen. Collega Michels stelde dat de meeste diabetici tegenwoordig wegwerpspuiten en -naalden gebruiken. Vanuit de praktijk is duidelijk dat in zeker 80% van de gevallen de patiënt gebruik maakt van het wegwerpmateriaal. In Nederland zijn ca. 80.000 insulineafhankelijke diabetici die dan met elkaar per jaar meer dan 40 miljoen spuiten en naalden gebruiken. Uit recente publikatie van onderzoek omtrent steriliteit van de spuiten en de naalden blijkt dat zonder enig gevaar van besmetting de naalden en de spuiten gedurende een week kunnen worden gebruikt. Het zal duidelijk zijn dat hier een enorme besparing mogelijk zal zijn. Bovendien zou een besparing kunnen worden verkregen door patiënten te adviseren de spuiten te betrekken van de Diabetes Vereniging Nederland, waarbij gemiddeld zeker voor f 25,— per 100 spuiten goedkoper kan worden gekocht dan bij de andere leveranciers. Tellen wij beide bezuinigingsmaatregelen op, dan is alleen op spuiten en naalden voor heel Nederland een jaarlijkse besparing van ongeveer 18 miljoen gulden reëel. Wanneer wij praten over eigen bijdragen, dan zou eerst eens moeten worden gekeken of dat onheil niet te vermijden zou zijn door juist eens te kijken naar andere mogelijkheden van besparing.

LITERATUUR

¹ Michels RPJ. Praktische problemen rondom het inspuiten van insuline. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 1974-8.

Wezep, december 1983

D. Post

Gaarne wil ik collega Post danken voor zijn reactie op mijn artikel. Wat de omvang van de besparingen betreft, die kunnen worden bereikt door materialen aan te schaffen via de Diabetes Vereniging Nederland, wil ik graag de aandacht vestigen op de prijslijsten in het afgelopen decembernummer van het DVN-Voorlichtingsblad „DIABC”.

De laatste zin uit het commentaar van collega Post onderstreep ik van harte: aan ons medici practici het eerste woord door ons dagelijks handelen ook in dezen steeds kritisch te blijven beschouwen.

R.P.J. MICHELS