

Diagnostiek van bronchuscarcinoom in de huisartspraktijk

P. SLUIS, DR. C. SPREEUWENBERG EN DR. K. GILL

Bronchuscarcinoom is een aandoening met een hoge letaliteit. Er zijn aanwijzingen dat het vroeg ontdekken van de tumor de levenskansen van de patiënt kan verbeteren. In dit artikel wordt ingegaan op de vraag welke bijdrage huisartsen kunnen leveren bij de vroege diagnostiek van bronchuscarcinoom. Dat gebeurt op basis van de literatuur en een analyse van enkele casus.

Inleiding

Het ademen is meer dan enige andere fysiologische functie op de existentie betrokken.

F. J. J. Buytendijk

In de afgelopen periode van ruim twintig jaar is de absolute sterfte aan primair bronchuscarcinoom bijna verdrievoudigd. Thans sterven per jaar in Nederland ongeveer 8.000 patiënten aan deze ziekte. De huisarts kan jaarlijks een à twee patiënten met een nieuw ontdekt bronchuscarcinoom verwachten. Meestal gaat het om mannen, want de verhouding tussen vrouwen en mannen is 1:10. Deze verhouding begint echter ten nadele van de vrouwen te veranderen met de verandering van hun rookgewoonten. Rokers van sigaretten, mensen die aan bepaalde industriële milieu-invloeden zijn blootgesteld, en misschien CARA-patiënten lopen een verhoogd risico.

De schaarste aan fysisch-diagnostische bevindingen kan de huisarts in het begin van de aandoening doen twijfelen of op een dwaalspoor brengen. Ook zal de angst van de patiënt voor verontrusting ziekteverschijnselen veelal een rol spelen bij het handelen van de huisarts. In dit artikel wordt ingegaan op de vraag welke bijdrage huisartsen kunnen leveren bij de vroege diagnostiek van het bronchuscarcinoom. Wellicht moet hierbij aandacht worden geschonken aan vaardigheden die wij in de opleiding niet hebben geleerd, bijvoorbeeld het eerder herkennen van verontrustende signalen of het ontwikkelen van een gevoeligheid om verontrusting – van patiënt of onszelf – eerder op te merken en in het diagnostisch proces te integreren.

Het aspecifieke prodromaal syndroom

Vele ziekten beginnen met vage, niet specifieke klachten. Deze verschijnselen worden wel aangeduid als het „aspecifieke prodromaal syndroom”. Het bestaat uit verschijnselen als algemeen onwelbevinden, het gevoel niet in staat te zijn tot werken, vage misselijkheid, hoofdpijn, koorts en het ontbreken van eetlust. De huisarts die met dergelijke verschijnselen wordt geconfronteerd, zal zich moeten afvragen of deze behoren bij een self-limiting disease, of dat ze de eerste tekenen zijn van een ernstiger ziekteproces.

Het is de vraag of hier sprake is van een echt syndroom met een vast patroon van symptomen, of dat er meer verschijnselen zijn, die op een komende derailering van een orgaan of het lichaam – een mens – wijzen. Zo kunnen bij sommige patiënten in het prodromale stadium depressieve verschijnselen worden opgemerkt. Omdat dit vaak samengaat met involutieproblematiek, problemen in het gezin of in de omgeving, wordt vaak niet voldoende gezocht naar de lichamelijke oorzaak van de verminderde spankracht. In het kader van het bronchuscarcinoom lijken klachten als „dokter, ik lust mijn borreltje niet meer” of „mijn sigaretten smaken me niet meer”, echter een waarschuwing te zijn. Veeze (1978) stelt in dit verband, dat als een roker wegens hoesten zijn gewoonte opgeeft, het hoog tijd is voor een röntgenonderzoek. Omdat de huisarts zijn patiënt vaak wat langer kent, kan hij ook uiteenlopende verschijnselen opmerken, bijvoorbeeld dat de patiënt wat bleker is dan anders, een futloze indruk

maakt of ongerust lijkt, of – via anderen – dat de patiënt sneller geïrriteerd is over futliteiten. Kortom hij bemerkt dat het evenwicht van de patiënt is verstoord.

Als de huisarts hiervoor gevoelig is, zegt de veel gehoorde, maar niet altijd serieus genomen uitdrukking „dokter, u kent mij door en door” niet alleen iets over het verwachtingspatroon van de patiënt, maar ook over het functioneren van de huisarts en de zorg die hij voor de patiënt en diens gezin heeft. Het gaat hem dan blijkbaar om het welzijn, het welbevinden, de kwaliteit van het leven. Als de huisarts verschijnselen die aan klinische symptomen voorafgaan, als verontrusting zou herkennen, dan zou hij zijn patiënten met een bronchuscarcinoom op een gunstiger tijd naar een specialist kunnen verwijzen dan wanneer hij op de manifestatie van klassieke en meer specifieke symptomen wacht.

Paraneoplastische verschijnselen

Soms ziet men ook buiten de plaats waar de tumor groeit, verschijnselen van de tumor. Veeze (1978) wijst erop dat dergelijke paraneoplastische verschijnselen zich kunnen manifesteren bij een nog occulte maligne tumor zonder metastasering of doorgroei. Voorbeelden hiervan zijn de hormoonproducerende tumoren, zoals het syndroom van Cushing door de productie van ACTH, en diabetes insipidus door de productie van ADH. Een ander neoplastisch verschijnsel is de hypertrofische osteopathie.

Het probleem van paraneoplastische verschijnselen is hun grilligheid. Ze kunnen zich zowel voor als na het stellen van de diagnose manifesteren. Er zijn verschillende vormen en hun ontstaanswijze en invloed op het lichaam is niet helemaal verklaard. Toch zal het herkennen van de genoemde symptomen als paraneoplastische verschijnselen een bijdrage kunnen vormen voor de zo wenselijk geachte tijdige diagnostiek. Als de huisarts aan een paraneoplastisch verschijnsel denkt, zal een nauwkeurig specialistisch onderzoek helderheid over de oorzaak kunnen verschaffen.

„Tijdige” diagnostiek: taal én teken

De huisarts zou wellicht eerder de diagnose kunnen stellen, als hij meer vertrouwd zou zijn met het aspecifieke prodromale syndroom en de paraneoplastische verschijnselen. Huisartsen kunnen in de nabije toekomst een bijdrage leve-

ren aan het ontginnen van dit terrein. Het gaat in dit gebied om het onderkennen van taal én teken.

De taal van de patiënt staat over het algemeen niet in de leerboeken vermeld, maar we kennen die taal in de spreekkamers of uit literaire werken. De tekens van de patiënt kunnen weliswaar vaag, maar tegelijk ook veeg zijn. Zo is van de schrijver Thomas Mann (1875-1955), die als niet-medicus op uiterst nauwkeurige en verantwoorde wijze ziektebeelden als tuberculose en syfillis kon beschrijven, veel bekend over zijn eigen prodromale verschijnselen van longkanker. Hij noemt als voor tekens van zijn ziek-zijn hoofdpijn, „griep” met een gewichtsverlies van 7 kg in een week, onwel-zijn, moeheid, pijn en slaperigheid zonder te kunnen slapen. Hij moet nachtenlang hoesten en is gespannen en overgevoelig (*De Mendelssohn*). Een groot deel van deze symptomen is specifiek voor het bronchuscarcinoom. De romanfiguur Iwan Iljitsj leed aan maagkanker en had eveneens dergelijke prodromale verschijnselen, door *Bremer* gerangschikt onder het hyperesthetisch-emotioneel syndroom, een reactietype volgens Bonhoeffer. Het nachtenlang hoesten is een meer specifiek symptoom. Het brengt ons in combinatie met de specifieke prodromale verschijnselen op de weg naar de diagnose bronchuscarcinoom.

Veeze (1968) onderscheidt in zijn dissertatie twee punten die van belang worden geacht in het natuurlijk beloop van maligne ziekten:

- the beginning of serious symptoms, inducing the patient to seek medical aid;
 - the moment of extension of the tumor, either by local invasion or by metastasis, to such a degree as to preclude cure.
- In het kader van onze beschouwing gaat het om het zo spoedig mogelijk onderkennen van het eerste door *Veeze* van belang geachte punt. Dit zal van huisartsen veel tijd en energie vergen.

Bagage van de huisarts

Ten aanzien van de diagnostiek van het bronchuscarcinoom zijn de huisarts in zijn opleiding weinig concrete aanknopingspunten geboden. *Groen e.a.* besteden er in het leerboek van *Den Ottolander e.a.* vier pagina's aan, waarvan de teneur is dat bronchuscarcinoom een ernstige aandoening is, die nog in belang toeneemt, en dat fysisch-diagnostisch onderzoek de arts hierbij vaak in de steek laat. De arts die aan een bronchuscarcinoom denkt, moet in ieder geval een röntgenonderzoek laten verrichten.

Een hoge BSE die niet daalt na bestrijding van een eventuele infectie, is een ominus teken. Verder wordt gesteld dat het enige specifieke diagnosticum het aantonen van tumorcellen is (sputum, biopsie) en dat de prognose slecht is. De vijfjaars overleving als totaal draagt ongeveer 7 procent.

Hier heeft de huisarts weinig aan, integendeel zelfs: het zou kunnen leiden tot een overschatting van de waarde van het röntgenonderzoek en de BSE.

Verder staat de huisarts de bijdrage van *Veeze* (1978) ter beschikking. Pulmonale klachten die op een nog tot de long beperkt carcinoom kunnen wijzen, zijn volgens hem:

- hoesten, kort geleden begonnen, dan wel verergerd of van karakter veranderd;
 - opgeven van sputum of het toenemen of purulent worden hiervan;
 - bloederig sputum, variërend van een streepje bloed tot manifeste haemoptoe;
 - griepachtige verschijnselen: een obstructiepneumonie doet zich soms voor als een koortperiode zonder fysisch-diagnostische verschijnselen of andere pulmonale klachten; helaas reageren zij ook vaak prompt op antibiotica;
 - dyspnoe bij inspanning van recente datum;
 - wheezing en andere bijgeluiden bij de ademhaling;
 - pijn of drukgevoel in de thorax, vooral indien vaag en slecht gelokaliseerd.
- Daarnaast zijn er ook extra-pulmonale verschijnselen die door een bronchuscarcinoom veroorzaakt kunnen worden zoals:
- hoogstand van een diafragmakoepel door parese van de nervus phrenicus;
 - heesheid door parese van de nervus recurrens;
 - het vena cava superior-syndroom door stuwung ten gevolge van tumor-groei in het mediastinum;
 - syndroom van Horner of aandoeningen van de bij de cervicale plexus behorende zenuwen door een Pancoast-tumor;
 - verschijnselen door metastasen in cerebra, in de botten of in de regionale lymfeklieren.
- Tevens duidt *Veeze* risicogroepen aan. Voor een anticiperende opstelling van de huisarts is de afbakening daarvan uitermate belangrijk. Genoemd worden: mannen boven 40 à 50 jaar, bewoners van grote en middelgrote steden, sigarettenrokers, mensen die langdurig blootstaan aan bepaalde agentia (bijvoorbeeld astbestvezels, chromaten, nikkel, arseen, radioactieve stoffen),

personen met een pulmonale afwijking, zoals littekens van tbc of infarcten, pleuritisresten, bullae en dergelijke en familiair gedisponeerden.

Vroege diagnostiek

Bij evaluatie van de therapeutische resultaten bij het bronchuscarcinoom valt op dat volgens *Rohwedder* de vijfjaars overleving toeneemt, naarmate de behandeling in een vroeger stadium van de ziekte kan aanvangen. Deze auteur hanteert alleen de vijfjaars overleving als maatstaf, maar spreekt niet over de kwaliteit van het leven.

Voor de classificatie van tumoren wordt meestal gebruik gemaakt van het door de *American joint committee for cancer staging and end results reporting* gehanteerde TNM-systeem (Mountain et al). Aan de hand hiervan wordt het bronchuscarcinoom in drie stadia ingedeeld. De vijfjaars overleving van geopereerde patiënten met bronchuscarcinoom in stadium I bedraagt ongeveer 50 procent, terwijl de vijfjaars overleving van patiënten met bronchuscarcinoom in stadium III minder dan 6 procent bedraagt (*Vincent et al*). Een belangrijk probleem is dat 80 procent van de patiënten al in stadium III verkeert bij de aanvang van de therapie. Dat is een van de redenen om aan de vroege diagnostiek aandacht te schenken.

Al jaren wordt er gediscussieerd over de wenselijkheid en het nut van bevolkingsonderzoek naar bronchuscarcinoom. Enerzijds onderschrijft men het belang van een zo vroeg mogelijke ontdekking van het bronchuscarcinoom, anderzijds blijken aan een schijnbaar simpele oplossing, zoals massaal periodiek röntgenonderzoek van alle mannen boven de 40 jaar, veel haken en ogen te zitten: een groot aantal fout-negatieve uitslagen, de geringe opkomst bij dit soort onderzoeken, de mogelijke schade door de bestraling en de hoge kosten van een dergelijke operatie. In ieder geval is duidelijk dat de verschillende elementen die in het geding zijn, niet gelijk worden gewaardeerd, en dat het moeilijk is over deze materie een zakelijke discussie te voeren (zie onder anderen *Veeze* 1974; *Huiskens*; *Van den Bergh e.a.*; *Franken e.a.*; *Over het nut; Commentaar*). Het feit dat ook van de opgespoorde patiënten 70 procent niet geneest, wijst op het vrij geringe rendement van deze arbeidsintensieve en dure opsporingsmethode.

Dat de terughoudendheid die op dit moment bij de Nederlandse autoriteiten op het gebied van de volksgezondheid kan

worden geconstateerd, geen symptoom is van een door sommigen veronderstelde bekrompenheid, blijkt ook uit de internationale kritiek. Een voorbeeld hiervan zijn de voorlopige resultaten van een nog niet geheel afgesloten prospectieve studie van *Fontana* waarin mannen boven 45 jaar die meer dan een pakje sigaretten per dag roken, in twee groepen werden verdeeld: een groep die elke vier maanden en een groep die éénmaal per jaar voor onderzoek werd opgeroepen. *Grant* stelt in een commentaar in het *British Medical Journal* dat het onderzoek van Fontana aantoonde, dat screening op grote schaal medisch en economisch een ongeschikte methode is.

Hoewel er argumenten lijken te zijn om door middel van bevolkingsonderzoek het bronchuscarcinoom in een zo vroeg mogelijke fase op te sporen, geven de resultaten nog geen aanleiding invoering op grote schaal te rechtvaardigen. Zolang er geen andere detectiemethoden beschikbaar zijn, zal de diagnostiek zich in de nabije toekomst vooral blijven richten op mensen die klachten hebben. De grootste winst is wellicht te behalen als de klachten van mensen met wie de huisarts in een vroeg stadium in contact komt, ook als een mogelijk vroeg symptoom van een bronchuscarcinoom worden herkend.

Casuïstiek

Eén van de methoden om de diagnostiek te verbeteren is kritisch te kijken naar ons handelen. In het kader van een nog niet afgerond onderzoek beschikken wij over gegevens die nog eens laten zien op welke problemen de huisarts bij zijn diagnostiek stuit. Hieruit hebben wij enkele casus geselecteerd.

• *Casus 1.* Huisarts A ziet op het spreekuur een 55-jarige patiënt die hem praktisch nooit bezoekt en klaagt over een al enkele maanden durende moeheid en het gevoel dat hij gemakkelijk geïrriteerd raakt. Hij heeft een lichte kriebelhoest. De patiënt rookt vijftien sigaretten per dag. Hij zegt dat hij bang is voor een aandoening van het hart of de longen.

De huisarts zoekt naar de hulpvraag en komt (naar zijn indruk) relevante problemen op het spoor, zoals het feit dat de patiënt – een aannemer – de laatste tijd aanzienlijk minder opdrachten krijgt. Hij weet echter niet welke plaats deze problemen in het geheel hebben. Bij het lichamenlijk onderzoek vindt de huisarts, behoudens enkele ventriculai-

re extrasystolen, geen afwijkingen. Het bloedonderzoek levert normale uitslagen op: Hb 8,8 mmol/l, BSE 12 mm/u, leukocyten 6.700/mm³. Bij de bespreking van de uitslag houdt de huisarts een meersporen-benadering aan: hij kan op dit moment niets vinden, vraagt de patiënt eens na te gaan of er verband kan zijn met de problemen op het werk en verzoekt hem na enige weken, bij aanhouden van de klachten, terug te komen.

Als de patiënt na een maand terugkomt, is de moeheid toegenomen. Hij vertelt zijn roken gestaakt te hebben. De huisarts vindt bij het lichamenlijk onderzoek wederom geen afwijkingen en verwijst de patiënt, mede op diens verzoek, naar een consultatiebureau. Hier worden noch op de röntgenfoto, noch bij doorlichting, noch bij het bloedonderzoek afwijkingen gevonden. Wel worden de extrasystolen weer vermeld. De huisarts maakt een ECG, ziet hierop dat er twaalf extrasystolen per minuut zijn en schrijft 3 dd 200 mg chinidini sulfas voor.

Hierna bezoekt de patiënt met tussenpozen van enkele weken de huisarts een aantal malen. Hij houdt zijn klachten en de huisarts neemt dit serieus, maar vindt geen duidelijke aanknopingspunten voor een somatisch lijden. Als de patiënt zijn ongerustheid meer gaat uiten, wordt hij naar een internist verwezen. Bij uitgebreid onderzoek in dit perifere ziekenhuis worden geen aanknopingspunten voor een somatisch lijden gevonden. De patiënt is nu duidelijk teleurgesteld en staakt het bezoek aan de huisarts, mede gezien de suggestie dat het werk mogelijk toch parten speelt.

Maanden later komt de zaak in een stroomversnelling als de patiënt een paar maal achter elkaar een op een koliek gelijkende pijn in de flank krijgt. Omdat er geen erythrocyturie wordt gevonden, wordt patiënt weer naar de internist gestuurd. Nu wordt op de thoraxfoto, vlak achter het pericard, een als tumor imponerende opheldering waargenomen. De patiënt wordt overgeplaatst naar een Academisch Ziekenhuis. Hier wordt, een jaar na het begin van de klachten, een pneumectomie verricht. Het p.a.-verslag spreekt over een gemetastaseerd oatcell-carcinoom. Acht maanden later overlijdt de patiënt.

• *Casus 2.* Huisarts B wordt bezocht door een 35-jarige man, die hem enkele maanden daarvoor had bezocht vanwege een tonsillitis – waarvoor hij met Acipen-V[®] was behandeld – en die nu klaagt over keelpijn, prikkelhoest en

moeheid. Overigens komt hij zelden bij de huisarts. Het lichamenlijk onderzoek levert geen duidelijke afwijkingen op. Omdat de huisarts een M. Pfeiffer overweegt, wordt hiernaar onderzoek gedaan. Alleen de BSE is verhoogd: 44 mm/u. Na veertien dagen is de BSE gedaald tot 26 mm/u en blijkt de reactie van Paul-Bunnell negatief. Hoewel de patiënt vertelt dat zijn gewicht aanzienlijk is gedaald, stelt de dokter hem gerust.

Vele maanden later bezoekt de patiënt het spreekuur van de associé van de huisarts. Hij vertelt dat hij na het vorige contact met de huisarts zo moe is geworden, dat hij daar letterlijk misselijk van wordt. Daarnaast heeft hij last van prikkelhoest en pijn in de maagstreek. Het gewicht is 2 kg verder gedaald. De patiënt blijkt vijftien sigaretten per dag te roken.

De direct geconsulteerde internist constateert een bronchuscarcinoom. In afwachting van nader onderzoek in een Academisch Ziekenhuis mag de patiënt naar huis. Als hij 's nachts een hevige pijn op de borst krijgt, weigert huisarts B te komen, hij legt een tablet Fortral[®] klaar.

De tumor blijkt een kleincellig anaplastisch carcinoom te zijn met als staging T3N2M0. De patiënt wordt behandeld met cytostatica en bestraling. Bijna twee jaar na deze opname kan van een complete remissie worden gesproken. De patiënt is echter dermate in zijn huisarts teleurgesteld, dat hij en zijn gezin zich voor hulp voortaan tot de associé wenden.

• *Casus 3.* De patiënt, een 55-jarige veehouder die zijn huisarts C zelden bezoekt, klaagt op het spreekuur over een enkele weken durende heesheid, benauwdheid, hoesten en opgeven van purulent sputum. Hij rookt meer dan vijftientig sigaretten per dag. De huisarts onderzoekt hart en longen en oordeelt dat de longlevergrenzen laag staan. Hij veronderstelt daarom een bronchitis bij een emphysemateuze patiënt en schrijft Vibramycine[®] voor.

Na enkele maanden heeft de patiënt dezelfde verschijnselen. Bij onderzoek vindt de huisarts gelijke verschijnselen. Hij bepaalt de BSE, die 13 mm/u draagt. Gezien de voorafgaande diagnose geeft de huisarts weer Vibramycine[®]. Er wordt geen controle afgesproken.

Omstreeks de jaarwisseling, een maand later, heeft de patiënt weer dezelfde verschijnselen. Als hij op een avond ook bloed in het sputum ziet, gaat hij

direct naar de waarnemer. Deze beschikt over de patiëntenkaart, ziet de voorafgaande diagnoses, schrijft op dat er weer een „bronchitis” is en geeft de patiënt weer Vibramycine®. Hij spreekt wel een controle af. Als de patiënt een week later zijn eigen huisarts weer bezoekt, voelt hij zich uitstekend. Patiënt en huisarts zijn tevreden en gerust.

Na vier maanden komen de klachten weer terug. Nu vertelt hij de huisarts over zijn bloederig sputum omstreeks de jaarwisseling. Deze bepaalt een BSE, die 25 mm/u bedraagt. Hij besluit de patiënt naar een consultatiebureau te verwijzen. Hier wordt in de linker bovenkwab een voor een tumor verdachte opheldering gezien. De patiënt wordt naar een Academisch Ziekenhuis verwezen. Hier wordt lobectomie verricht. Er blijkt sprake te zijn van een oatcell-tumor. Het operatieverslag spreekt over positieve klieren. De staging is, hiermee in strijd, bepaald als T1N0M0. De patiënt is weer snel opgeknapt. Als de huisarts hem bezoekt is hij „op stap”. Bij de jaarlijkse influenza-vaccinatie vertelt hij de huisarts dat het goed met hem gaat.

Overeenkomsten en verschillen

Bovenstaande casuïstiek willen we bespreken aan de hand van de overeenkomsten en verschillen.

Ten aanzien van de overeenkomsten valt op, dat de patiënten rokende mannen zijn, die weinig op het spreekuur van de huisarts komen. Roken en mannelijk geslacht zijn evidente risicofactoren. Het feit dat deze patiënten zelden hun huisarts bezochten, kan inhouden dat hun „ziektedrempel” relatief hoog ligt. Wellicht hebben zij het vermogen om tijdelijke ongemakken goed te verdragen.

Voor de huisarts heeft dit betekenis. Hij zal extra oplettend zijn als een patiënt die hij bijna nooit ziet, toch het spreekuur bezoekt. Alle drie de patiënten legden zich min of meer neer bij de door hun huisarts uitgestippelde marsroute. Op het moment dat zij naar de dokter gaan, hebben zij het gevoel dat er iets niet in orde is en verwachten zij van de huisarts dat hij de oorzaak daarvan aanwijst en hen helpt weer beter te worden. Zij blijven maandenlang weg als de dokter geen initiatief meer neemt. Deze „latente” periode wordt gevolgd door activiteit: verwijzing, opname en behandeling en de erkenning van hun ziektegevoel. Kortom het gaat hier om mensen die aspecifieke lichamelijke verschijnselen ervaren en vaak wat hoesten



en vanwege ongerustheid naar de dokter gaan, voor wiens mening ze respect tonen en op wiens voorstellen ze, althans aanvankelijk, ingaan.

Wat doen de dokters met deze ongeruste patiënten? Het valt op dat allen hun feitelijke beleid baseren op door hen als relevant gezien „objectief” onderzoek. Als dat onderzoek niets afwijkends oplevert, zijn zij – de eerste minder, de twee anderen meer – gerustgesteld en wachten zij af. De lange duur en het verschijnen van verontrustende symptomen, zoals een onbegrepen koliekachtige pijn of verdere vermagering, zijn de redenen om uiteindelijk te ver-

wijzen. Doorslaggevend voor het beleid blijkt dus de objectiviteit, het vinden van „harde” gegevens, zonder dat daarbij expliciet de subjectiviteit van de huisarts of de patiënt wordt betrokken: de dokters zoeken naar houvast. Ze verrichten herhaaldelijk lichamelijk onderzoek: het levert alleen niets op. Ook bepalen zij alle drie een BSE. In twee gevallen is de huisarts gerust, omdat deze normaal is, in het derde geval, omdat deze daalt. De dokters stellen alle drie geruststellende hypothesen op: een patiënt met problemen in zijn werk, met involutieproblematiek en ventriculaire extrasystolen, een patiënt met een

luchtweginfectie waarvan hij herstellen-
de is, een patiënt met CARA, waarin een
recidiverende luchtweginfectie zeer wel
kan passen. De huisartsen zijn gerust-
gesteld en wachten de loop der zaken
passief af.
Maar de schijn bedriegt.

Na de overeenkomsten letten we nu op
de verschillen. Van de patiënten is de
eerste actief betrokken bij zijn ziek-
zijn. Hij is er vanaf het begin niet gerust
op dat hem niets mankeert. Hij raakt er,
ondanks het onderzoek van de dokter,
steeds meer van overtuigd dat er iets in
zijn lichaam niet in orde is, en neemt
initiatieven voor verder onderzoek als
zijn klachten aanhouden. Dit levert
hem een groeiende frustratie op als
blijkt dat de steeds intensievere onder-
zoekingen geen resultaat opleveren. Hij
wordt boos op de dokters. Hij neemt
zijn eigen gevoel van onwelzijn ernstiger
dan de geruststelling van de dokters.
Hij voelt zich ook miskend door het
verband dat de dokter met zijn werk en
leeftijd legt en trekt zich teleurgesteld
terug.

Van het subjectieve gevoel van de twee-
de patiënt weten we weinig. Waarom is
hij zo lang weggebleven toen hij zich tot
misselijk wondens toe moe voelde? Was
hij teleurgesteld, omdat de dokter het
contact al afsloot, alleen omdat de be-
zinking een aantal millimeters was ge-
daald? Een teken hiervan kan zijn, dat
hij na negen maanden niet zijn eigen
dokter, maar de associé bezoekt. In
ieder geval voelt hij zich miskend als
zijn dokter hem na het bekend worden
van de diagnose in de kou laat staan, als
hij 's nachts door pijn (en angst?) wordt
overvallen. Voor hem is dat een reden
om de relatie te verbreken.

De derde patiënt geeft zich helemaal
aan de dokter over. Hij heeft vertrou-
wen in diens kennis en behandeling. Hij
meent in goede handen te zijn. Is dat
werkelijk zo of verdringt hij zijn eigen
gevoelens van angst en twijfel?

De dokters verschillen evenzeer. Dok-
ter A hanteert een „meersporen-be-
leid”. Het is niet of-of, maar en-en.
Toch biedt hem dat geen oplossing. Hij
heeft wel het gevoel dat er iets niet in
orde is, maar hij kan daar geen greep op
krijgen. Bij gebrek aan rationele argu-
menten blijft hij uiteindelijk toch vast-
houden aan de uitkomsten van het uit-
voerige onderzoek. Het enige alterna-
tief zou zijn geweest de uitslagen anders
te interpreteren en afgaande op het sub-
jectieve gevoel van de patiënt en wel-
licht ook van zichzelf, de patiënt te ver-

wijzen naar een specialistisch centrum
voor een grondige analyse. Vertrouwen
in het eigen gevoel is voor huisartsen
een uitermate moeilijke stap. Ondanks
alle twijfels blijkt het vaak in de genees-
kunde uiteindelijk toch om de objectivi-
teit te gaan. Als je die weg niet volgt,
kan je je wellicht belachelijk maken.
Helaas blijkt de angst hiervoor ook ne-
gatieve effecten te kunnen hebben.

Op de subjectiviteit van dokter B is
aanvankelijk wellicht geen appèl ge-
daan. Moeheid op 35-jarige leeftijd
komt wel vaker voor en er bestaan toch
ook specifieke virale infecties of een
mononucleosis infectiosa met negatieve
serologische reacties? Hij heeft het ge-
geven dat de patiënt ook vermagerd
was, niet gebruikt. Hij wist immers al
wat er aan de hand was. Met een derge-
lijke houding kan een huisarts gemak-
kelijk zijn neus stoten. Dat gebeurt dan
ook als de jonge man een maligne aan-
doening blijkt te hebben. Misschien is
schaamte er de oorzaak van dat hij de
patiënt in zijn existentiële nood 's nachts
niet wil zien.

In de derde casus zien we een klassieke
valkuil voor de huisarts. Op te weinig
gronden wordt aangenomen dat de pa-
tiënt aan emfyseem lijdt. Een voorbarige
conclusie bij een patiënt die nooit
ziek is. Alle andere gegevens worden
beschouwd als behorende bij deze hy-
pothese. Van kritisch-falsificerend han-
teren van een hypothese is geen sprake.
Een andere valkuil in de situatie van de
huisarts is de waarnemer. Hierdoor
wordt aan een omineus teken, bloederig
sputum, onvoldoende aandacht be-
steed. Het lijkt dat er zich daardoor een
grotere vertraging in het diagnostisch
proces heeft voorgedaan dan wanneer
de patiënt 's avonds de eigen huisarts
had aangetroffen.

In de gepresenteerde casuïstiek stem-
den de huisartsen hun beleid af op door
hen relevant geacht, objectiverend onder-
zoek. Dit bestond uit herhaald licha-
melijk onderzoek en oriënterend labo-
ratoriumonderzoek van het bloed, met
name de BSE. Anamnestiche gegevens
speelden een ondergeschikte rol.

Wat het algemeen lichamenlijk onder-
zoek betreft, is het in dit verband niet
terecht dat huisartsen hieraan zo'n grote
betekenis hechten. De meeste tumoren
in de long zijn op het moment dat de
patiënt klachten krijgt en naar de huis-
arts gaat, nog niet aantoonbaar door
lichamelijk onderzoek. Het komt zel-
den voor dat een patiënt afdoende ge-
holpen kan worden, daardat zijn huis-
arts bijtijds een post-stenotische bron-

chopneumonie ontdekt. Het in de leer-
boeken beschreven „wheezing-feno-
meen” treedt bijvoorbeeld alleen op als
een grote bronchustak bijna geheel
wordt afgesloten door de groeiende tu-
mor. Dit fenomeen blijkt alleen voor te
komen bij patiënten met klachten die op
de aanwezigheid van een oatcell-tumor
berusten en dan slechts in 2% van de
gevallen (*Martini et al.*).

De BSE is een al even onbetrouwbare
parameter. Alleen in bijzondere geval-
len, zoals bij de diagnostiek van de
ziekte van Hodgkin, is hiervan bij de
kankerdiagnostiek iets te verwachten
(*Loeliger et al.*). De BSE lijkt in de
algemene praktijk als diagnosticum
sterk te worden overgewaardeerd.

Naar schatting zou bij een jaarlijkse
screening met een opkomstpercentage
van 100 procent niet meer dan 47 pro-
cent van alle longtumoren opgespoord
worden (*Over het nut*). Pas bij een regel-
matige herhaling van het onderzoek
neemt de betrouwbaarheid toe (*Fon-
tana*).

Als de huisarts een foto nodig acht,
moet hij zowel een voor-achterwaarts
als een dwarse opname vragen. Met na-
me bij perifeer gelegen tumoren is door-
lichting van belang; er worden dan tij-
dens de ademhalingsexcursies adhaesies
zichtbaar (*Mulder en Westra*). Doorlich-
ting gebeurt niet als een foto wordt aan-
gevraagd. Op veel consultatiebureau's
wordt echter als routine onder doorlich-
ting naar de longen gekeken. Daarom is
het vaak zinvol om in eerste instantie
niet naar een röntgenafdeling, maar
naar een consultatiebureau te ver-
wijzen.

Samenvattend kunnen we stellen dat de
huisarts geen objectieve en betrouwba-
re hulpmiddelen ten dienste staan ten
behoefte van een vroegere diagnostiek
van het bronchuscarcinoom. Integen-
deel zelfs, de gebruikelijke diagnosti-
sche procedures stellen hem meestal ten
onrechte gerust in gevallen waarin actie
wellicht geboden is.

Het huisartsgeneeskundig handelen

Na deze weinig bemoedigende constate-
ringen moet de vraag beantwoord wor-
den wat de bijdrage van de huisarts aan
de vroege diagnostiek dan wél kan zijn.
Hierbij moeten de doelen die de huis-
arts zich bij zijn hulp stelt, zijn werkwij-
ze en de positie die hij in het gezond-
heidszorgsysteem inneemt, in aanmer-
king worden genomen.

Wat betreft de doelen gaat het erom dat
de huisarts een klacht of symptoom van
een patiënt probeert te plaatsen binnen

de gehele context van de patiënt. Hier toe schenkt hij aandacht aan probleemverheldering en klachtbeleving. Hij moet niet alleen weten wat de klachten of symptomen zijn waarvoor de patiënt komt, maar ook hoe de patiënt deze beleeft. Daarbij maakt de huisarts ook gebruik van zijn voorkennis en zijn indruk van de patiënt. De huisarts is een medicus en als zodanig heeft hij een bijzondere verantwoordelijkheid ten aanzien van de lichamelijke aspecten. Hij dient hiermee zorgvuldig om te gaan. Het is dan ook van belang, dat hij nauwkeurig en bij herhaling aandacht besteedt aan de anamnese. Daarbij is hij zich bewust van het risico van overaccentuering van het lichamelijke. Zijn angst voor somatische fixatie mag echter niet zover gaan dat hij de patiënt een noodzakelijk onderzoek of een behandeling onthoudt.

In de huisartsgeneeskunde wordt de relatie tussen arts en patiënt benadrukt. Geprobeerd wordt de patiënt meer tot zijn recht te laten komen. De huisarts zal er wel bij varen, als hij de patiënt meer bij het beoordelingsproces betrekt. Wat denkt deze, waar is hij bang voor, op grond waarvan heeft hij zijn vermoedens en wat verwacht hij van de dokter? Hierdoor zal het gemakkelijker zijn de betekenis van angst en twijfel bij de patiënt te peilen. In dit verband is het een voordeel dat de huisarts zijn patiënt al wat langer in zijn eigen omgeving heeft kunnen volgen, zodat hij de subjectieve gegevens van de patiënt vaak beter op hun waarde kan schatten. Wil de dokter twijfel en angst van de patiënt in zijn beslissingsprocedures betrekken, dan zal hij ook zoveel zelfkennis moeten hebben, dat hij weet wat twijfel voor hemzelf inhoudt; ook zijn eigen twijfel en zijn eigen onrust zal hij serieus moeten durven nemen.

De huisarts hanteert bij zijn diagnostiek de trechtermethode, waarin om te beginnen een grove schifting plaatsvindt tussen „pluis” en „niet-pluis”. De vraag is nu hoe wijd de huisarts de opening van deze trechter moet maken. Dit lijkt vooral te worden bepaald door zijn gevoel van zekerheid over de aard en het beloop van de vermoedelijke aandoening. De huisarts maakt in de praktijk met recht gebruik van het gegeven dat veel aandoeningen self-limiting zijn en dat het meestal wel goed afloopt. Dit kan tot gevolg hebben dat hij de opening zo nauw kiest – dat wil zeggen: zijn onderzoek zo beperkt houdt – dat de patiënt en de dokter ten onrechte worden gerustgesteld. Het is echter ook onjuist om bij iedere patiënt alle be-

schikbare medisch-technische onderzoeksmethoden te hanteren. Nog afgezien van het feit dat dit – zoals we in het voorafgaande hebben gesteld – nog geen garantie biedt voor een betrouwbaar antwoord, zouden de kosten niet te overzien en zou de last voor de patiënt onaanvaardbaar hoog zijn.

De positie van de huisarts heeft invloed op zijn werkwijze. Enerzijds is dit een voordeel, bijvoorbeeld doordat hij meer zicht heeft op de levensloop en de sociale context van de patiënt, anderzijds is hij beperkt in zijn kennen en kunnen. Het kaliber van zijn medisch-technisch handelen dient daarom afgestemd te zijn op de ernst van de afwijking die de huisarts of zijn patiënt voor mogelijk houden. Dit betekent ook dat de huisarts vasthoudend moet zijn en juist op vergaand medisch-technisch onderzoek mag aandringen, als hij het gevoel heeft dat er iets niet in orde is. Bij dit gevoel spelen de specifieke anamnese en het onwel-bevinden van de patiënt een grote rol. Als de huisarts zich meer toelegt op het ontwikkelen van specifieke vaardigheden om deze gevoelens meer hanteerbaar te maken, is het wellicht mogelijk bronchustumoren eerder te ontdekken en de prognose van deze ziekte te verbeteren.

Conclusies

Als we nu in het licht van het voorafgaande tot conclusies willen komen ten einde het huisartsgeneeskundig handelen te optimaliseren, dan dient de huisarts onzes inziens aan de volgende factoren aandacht te besteden:

- Het steeds weer afnemen van een nauwkeurige anamnese, waarbij speciaal gelet kan worden op moeheid (op welk moment van de dag, blijvend of toenemend?), hoesten (karakter, blijvend of toenemend, al dat niet productief), verminderde eetlust, slecht slapen, prikkelbaarheid en veranderingen in de stemming, het staken van het werk, zich futloos voelen of het borreltje niet meer lusten. Meer specifieke verschijnselen zijn het niet meer roken, optreden van haemoptoë, heesheid en benauwdheid.
- Het openstaan voor en het observeren van kleine veranderingen in uiterlijk en presentatie van de patiënt. Meer specifieke verschijnselen zijn: gewichtsverlies, zichtbare dyspnoe, heesheid, palpabele regionale lymfeklieren en de reeds besproken paraneoplastische verschijnselen, zoals de vingerafwijkingen en het optreden van een „Cushing face”.

- Het nauwkeurig registreren van de bevindingen. Vooral in het stadium waarin de verschijnselen nog weinig specifiek zijn, zal de huisarts door het waarnemen van geringe verschillen (bijvoorbeeld in gewicht) op het goede spoor moeten komen.

- Het verrichten van oriënterend bloedonderzoek. Hierbij denken we aan een Hb, een BSE en het bepalen in het serum van het gehalte aan ZF, AF, gamma GT en ureum. De huisarts moet deze bevindingen op hun waarde kunnen schatten.

- Het in de hulpverlening betrekken van de factor tijd. Als een patiënt, zonder dat daarvoor een sluitende verklaring is gevonden, langer dan een maand blijft klagen over gevoelens van algemene malaise, dan verdienen deze klachten, hoe vaag ook, extra aandacht. Hoe langer ze bestaan, des te meer betekenis ze krijgen. Ook als bloed- en röntgenonderzoek geen afwijkingen laten zien, dient de huisarts bedacht te zijn op een maligne afwijking.

- Wat betreft het verwijzen dient de huisarts de mogelijkheden van de diverse instanties goed te kennen. Als een internist niet over de mogelijkheden beschikt om planigrafie, bronchografie en bronchoscopie te verrichten, heeft verwijzing weinig voordelen boven het raadplegen van een consultatiebureau. Bij aanhouden of verergeren van de klachten moet een gunstige uitslag kritisch bekeken worden. Het verdient dan aanbeveling alsnog een goed geutilleerde longarts te raadplegen.

Centraal staat echter dat de huisarts zich moet toeleggen op het ontwikkelen van zijn intuïtie en gevoeligheid voor ongerustheid bij de patiënt of zichzelf. Juist omdat duidelijke, objectieve gegevens vaak ontbreken, zal hij zich open moeten stellen voor zijn eigen gevoel en intuïtie. Dit betekent onder meer dat hij eigen weerstanden om de mogelijkheid van een maligniteit bij zijn patiënt onder ogen te zien, moet onderkennen. Het behoort tot „the art and the science of medicine” dat de huisarts op tijd tussen „pluis” en „niet-pluis” weet te discrimineren. Daarin liggen zijn mogelijkheden om deze tumoren eerder te ontdekken en de prognose van deze ziekte te verbeteren. Vaak is in het vroege stadium van het bronchuscarcinoom „the art”, dat wil zeggen intuïtie en gevoelig zijn belangrijker dan „the science”, de kennis.

Of de prognose ook verbeterd zou worden als de huisarts patiënten met een verhoogd risico, zoals rokers en mannen boven de 40 jaar, een regelmatige screening aanbiedt, is een open vraag. Daar roken verantwoordelijk moet worden gesteld voor 90 procent van de longcarcinoom, lijkt het vooralsnog effectiever voorlichting te geven over de risico's van het roken.

- Advies inzake vroegdiagnostiek bronchuscarcinoom. Gezondheidsraad. *Staatsuitgeverij, 's-Gravenhage*, 1982.
- Bergh, J. H. A. M. van den, C. M. Jongerius en D. J. J. Groenhuis. Behandelingsresultaten van bronchuscarcinoom opgespoord door bevolkingsonderzoek. (1982) *Ned. T. Geneesk.* **126**, 280-284.
- Bremer, G. J. Nawoord. In: L. Tolstoj. *De dood van Iwan Iljitsj. Meulenhof, Amsterdam*, 1978.
- Commentaar op rapport DGGD Zwolle e.a. *Overijsselse vereniging tot bestrijding der Tuberculose*, 1982.
- Fontana, R. S. Early diagnosis of lung cancer. Editorial. (1977) *Amer. Rev. resp. Dis.* **116**, 399-402.
- Franken, C., E. E. J. Ligvoet en J. H. Dijkman. Periodiek röntgenonderzoek en 5-jaars overleving van patiënten geopereerd wegens longcarcinoom. (1982) *Ned. T. Geneesk.* **126**, 93-97.
- Grant, I. W. B. Screening for lung cancer. Editorial. (1982) *Brit. med. J.* **284**, 1209-1210.
- Groen, A. S., J. Herderscheê en J. de Jong. Bronchiaal carcinoom. In: G. J. H. den Otlander (red.). *Interne geneeskunde. Vierde druk. Oosthoek, Scheltema & Holkema, Utrecht*, 1975.
- Huisken, D. P. Röntgenologisch bevolkingsonderzoek en longcarcinoom. (1980) *T. soc. Geneesk.* **58**, 681-686.
- Loeliger, E. A., J. H. M. Soeverijn, P. W. Helleman e.a. De meting en de klinische betekenis van de bezinkingssnelheid der erythrocyten (BSE). (1977) *Ned. T. Geneesk.* **121**, 715-718.
- Martini, N. R. E. Wittes, B. S. Hillaris et al. Oatcell carcinoma of the lung. (1975) *Clin. Bull.* **5**, 144-148.
- Mendelssohn, P. de. *Thomas Mann Tagebücher. Fischer, Frankfurt am Main*, 1977/1979.
- Mountain, C. F., D. T. Carr and W. A. Anderson. A system for the clinical staging of lung cancer. (1974) *Amer. J. Roentgenol.* **120**, 130-138.
- Mulder, J. D. en D. Westra. In: A. E. van Voorhuizen (red.). *Nederlands leerboek der radiodiagnostiek. Oosthoek, Scheltema & Holkema, Utrecht*, 1975.
- Over het nut van regelmatig borstsonderzoek door middel van röntgenfoto's ter opsporing van longkanker. Een epidemiologische benadering van de resultaten van de consultatiebureaus voor tuberculosebestrijding in Overijssel over de jaren 1975

t/m 1979. *Districts Geneeskundige en Gezondheidsdienst Zwolle e.o.*, 1981.

- Rohwedder, J. J. Conservative treatment of bronchogenic carcinoma. (1979) *Comprehens. Ther.* **10**, 66-73.
- Rodescu, D. Lung cancer. (1977) *Med. Clin. N. Amer.* **26**, 1205-1218.
- Vincent, R. G., Surgical therapy of lung cancer. (1976) *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **71**, 581-591.
- Veeze, P. Rationale and methods of early detection in lung cancer. *Diss. Groningen*, 1968.
- Veeze, P. Longkanker en periodiek röntgenonderzoek. (1974) *Ned. T. Geneesk.* **118**, 954-960.
- Veeze, P. Tumoren van de long, de pleura en het mediastinum. In: A. Zwaveling, R. J. van Zonneveld en A. Schaberg (red.). *Oncologie. Tweede druk. Stafleu, Leiden*, 1978.

**Literatuur bij:
Een protocollaire benadering bij
keelpijn (pp. 44-48)**

- Grol, R. (red.). Huisarts en somatische fixatie. *Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut, Nijmegen*, 1981.
- Huygen, F. J. A. en H. G. M. van der Velde. Acute infecties van de bovenste luchtwegen. (1982) *Huisarts & Praktijk* **6**, 20-29.
- Huygen, F. J. A. Huisartsgeneeskundige conferenties. (1979) *Huisarts en Wetenschap* **22**, 13-15.
- Mokkink, H., A. Smits en R. Grol. Prevara: een observatie-instrument voor het handelen van de huisarts in het kader van processen van somatische fixatie. (1982) *Ned. T. Psychol.* **37**, 35-50.
- Schellekens, J. W. G. Mononucleosis infectiosa. Uit de serie huisartsgeneeskundige conferenties. (1980) *Huisarts en Wetenschap* **23**, 189-192.
- Sturman, F. en W. G. van Arkel. Epidemiologie van gezondheidszorgvoorzieningen. (1982) *Med. Contact* **37**, 550-556; 610-614; 670-674.

**Literatuur bij:
Het opkalefateren van mensen met
een kou onder de leden (pp. 49-54)**

- Agbim, O. G. A. comparative trial of doxycycline and ampicilline in the treatment of acuta sinusitis. (1974) *Curr. med. Res. Opin.* **2**, 291-294.
- Antibiotics for respiratory illness? Editorial. (1976) *Brit. med. J.* **II**, 550.
- Aspirin or paracetamol? Editorial. (1981) *Lancet* **II**, 287-289.
- Bots, A. W. De keelontsteking in de huisartssenpraktijk. *Diss. Leiden*, 1965.
- British phlegm. *British bronchi*. Editorial.

- (1977) *Lancet* **I**, 403-405.
- Buchem, F. L. van, J. H. M. Dunk en M. A. van 't Hof. Acute otitis media: paracetense, antibiotica of geen van beide? (1982) *Ned. T. Geneesk.* **126**, 462-467.
- Chapple, P. A. et al. Treatment of acute soar throat in general practice. (1956) *Brit. med. J.* **I**, 705-708.
- Cough suppressants for children. Editorial. (1976) *Brit. med. J.* **II**, 493.
- Degener, J. E., A. C. W. Smit, M. F. Michel e.a. Gevoeligheid van Gram-negatieve aërobe darmflora voor tetracycline, ampicilline, sulfamethoxazol en gentamicine in een open bevolking in Nederland. (1982) *Ned. T. Geneesk.* **126**, 277-280.
- Drug inhalation systems for asthmatics. (1981) *Drug ther. Bull.* **19**, nr 11, 41-43.
- Fletcher, C. M. et al. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. *Oxford University Press, Oxford*, 1976.
- Formularium Nijmegen. *Formularium Commissie Nijmegen*, 1978.
- Kaptein, A. A., J. P. M. Wagenaar en W. B. J. G. Hamersma. Patiëntengedrag en overdosering van β_2 sympathicomimetica. (1982) *Ned. T. Geneesk.* **126**, 163-164.
- Koëter, G. H., H. J. Sluiter, J. de Monchy e.a. Overdosering van inhalatie β_2 -sympaticomimetica. (1981) *Ned. T. Geneesk.* **125**, 1084.
- Lanckester, J. Influenza en stafylokokkensepsis. (1978) *Ned. T. Geneesk.* **122**, 277-278.
- Lisdonk, E. H. van de. Sinusitis. (1980) *Huisarts en Wetenschap* **23**, 106-108.
- Newman, S. P. et al. (1980) *J. roy. Soc. Med.* **73**, 776-779.
- Offerhaus, I. Zin en onzin van moderne bronchospasmodica. (1977) *Ned. T. Geneesk.* **121**, 1422-1428.
- Proper use of aerosol bronchodilators. The Editorial. (1981) *Lancet* **I**, 23-24.
- Shim, C. and M. H. Willems. The adequacy of inhalation of aerosol from canister nebulizers. (1980) *Amer. J. Med.* **69**, 891-894.
- Should corticosteroid aerosols be used in severe chronic asthma? Editorial. (1981) *Thorax* **36**, 401-403.
- Smet, P. A. G. M. de en J. H. G. Jonkman. Gebruik en dosering van aminofyllinezetpillen. (1981) *Pharm. Weekbl.* **116**, 1526-1530.
- Stott, C. W. and C. W. R. R. West. Randomised controlled trial of antibiotics in patients with cough and purulent sputum. (1976) *Brit. med. J.* **II**, 556-559.
- Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Editorial. (1973) *Brit. med. J.* **II**, 437-438.
- Verkwikken neusdruppels de neus? Vraag en antwoord. (1981) *Ned. T. Geneesk.* **125**, 1840-1841.
- Weel, C. van. Luchtwegaandoeningen in de huisartspraktijk. Incidentie, prevalentie, therapie en verwijzingen in het monitoringproject. (1982) *Huisarts & Praktijk* **6**, 12-19.
- Which oral theophylline preparation in asthma? (1981) *Drug ther. Bull.* **19**, 61-63.