

Tabel 3. Wijze waarop 210 patiënten ijzerfumaraat en ijzertartraat hebben ingenomen

Wijze van innemen	Aantal	Opmerkingen
Eerst het ene, dan het andere preparaat	79	waarvan 14 bij één arts
Gewisseld om de 14 dagen	2	
Gewisseld om de 10 dagen	1	
Gewisseld om de 7 dagen	54	waarvan 14 bij één arts
Gewisseld om de 5 dagen	1	
Gewisseld om de 3 dagen	6	
Gewisseld om de 2 dagen	4	
Gewisseld om de dag	29	waarvan 13 bij één arts
Wisselend	16	
Onbekend	18	

Naarmate sneller wordt gewisseld blijkt de voorkeur voor een bepaald preparaat minder gemakkelijk te worden aangegeven. Statistisch gezien zijn de verschillen op 2 procent significant. Nader onderzoek zal moeten uitmaken of de verschillen door de wijze van onderzoek worden veroorzaakt of dat het de onderzoekers (= patiënten) zijn, die verschillen. De patiënten mochten immers vrij kiezen hoe zij het onderzoek willen doen en het kan dus zijn dat de patiënten die om de dag hebben getest verschillen van de patiënten, die eerst de ene en toen de andere verpakking hebben gebruikt.

Hoewel meer ervaring met deze wijze van testen zal moeten worden opgedaan, ziet het er naar uit dat op deze betrekkelijk eenvoudige wijze gegevens kunnen worden verkregen over de wijze waarop patiënten (ijzer)-preparaten verdragen.

* * *

Het bestuur van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. dankt de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de huisartsen Dr B. J. M. Aulbers (Delft), B. de Beer (Noordwijk aan Zee), Dr C. W. A. van den Dool (Stolwijk), J. H. Meissner (Oegstgeest), S. van de Kooy (Voorschoten), G. A. de Jager (Leiden), D. Gaasbeek (Leiden), Dr H. Mulder (Heerde), Dr J. D. Mulder (Noordwijk aan Zee), I. Ph. L. Koperberg (Amsterdam-W.), Dr R. L. Cornelissen (Maarssen), Dr C. A. Kuypers (Zelhem), Dr J. Z. S. Pel (Middelburg) en Dr F. J. A. Huygen (Lent) voor hun voortreffelijke medewerking. De n.v. Apotheek Hulp Artsen (dir. Dr Y. Krijt) was zo vriendelijk de dragees ter beschikking te stellen.

Samenvatting. Aan 210 patiënten werden door de huisarts twee verpakkingen met 120 dragees medegegeven, welke zich op het oog alleen van elkaar onderscheidden doordat de ene verpakking met A en de andere verpakking met B was ge-

merkt. De dragees in de verpakking gemerkt met A bevatten 65 mg ferrofumaraat, die in de verpakking gemerkt met B 87 mg ferrotartraat. De dosering bedroeg driemaal daags drie dragees. De patiënten moesten nadat de dragees waren verbruikt, komen vertellen aan welk van de twee preparaten zij eventueel de voorkeur gaven. Zij waren volkomen vrij in de volgorde waarin zij de preparaten wilden gebruiken. Zevenendertig patiënten gaven de voorkeur aan het ijzerfumaraat, 42 patiënten gaven de voorkeur aan het ijzertartraat, terwijl 124 patiënten geen voorkeur uitspraken. Naarmate de patiënt sneller wisselde van preparaat, bleek hij minder gemakkelijk een voorkeur voor een bepaald preparaat aan te geven. De patiënten, die eerst de inhoud van de ene en dan die van de andere verpakking geheel opgebruikten, gaven 17 maal een voorkeur voor A, 20 maal een voorkeur voor B en 42 maal geen voorkeur aan. Bij wisseling om de week werd 12 maal een voorkeur voor A, 9 maal een voorkeur voor B en 33 maal geen voorkeur aangegeven; bij wisseling om de dag werd driemaal een voorkeur voor A, tweemaal een voorkeur voor B en 24 maal geen voorkeur aangegeven.

Summary. To 210 patients were handed out by the general practitioner two packets containing 120 coated tablets which by the look of them could only be distinguished because one packet was marked A and the other B. The tablets in the packet marked A contained 65 mg of ferrous fumarate, those in the packet marked B 87 mg of ferrous tartrate. The dosage was three tablets thrice daily. After the tablets had been used up the patients had to come and tell which of the two preparations they possibly preferred. They were completely free as to the order in which they wished to use the preparations. Thirty-seven patients preferred the ferrous fumarate, 42 preferred the ferrous tartrate, whereas 124 patients had no preference. The sooner the patient changed over from one preparation to the other, the less easily he appeared to make his choice of preference for a certain preparation. Of the patients who first used up the contents of one packet completely and then those of the other, 17 preferred A, 20 B and 42 had no preference. When changing over every week A was preferred by 12, B by 9 and no preference was given by 33; on changing every day 3 preferred A, 2 B and 24 gave no preference.

REFERATEN

VERZORGD DOOR DE STUDIEGROEP ARTIKELENDOCUMENTATIE

63-07. **Kontakt-Infektionen nach Schutzimpfung mit „Lebendimpfstoffen“.** Henneberg, G., H. Ph. Pöhn, W. Brehmer, H. Gildemeister en L. Grüntzner (1963) *Münch. med. Wschr.* 105, 225.

Met levende entstof beoogt men in het lichaam, met een niet ziekmakende, verzwakte ziektekiem, een afweerreactie in dit lichaam te bewerkstelligen. Het langst bekend is dit met

het koepokvaccin. Toch wordt ook hiermee het lichaam ziek, de zogenaamde entziekte, en treedt na inoculatie een viremie op waarna vanuit de lokale entplaats dan ook nog verspreiding mogelijk is, hetgeen dus wil zeggen, dat een geënt persoon, besmettelijk is. Uiteraard dient dit besmettingsgevaar door algemene hygiënische maatregelen zo goed mogelijk te worden beperkt.

Bij de volgende vaccinaties, wordt nu deze besmettelijkheid onder de loep genomen:

Koepokinenting. Ongeveer drie à vier dagen na de enting treedt een viremie op en is het virus aantoonbaar in de tonsillen (alleen bij primovaccinatie aangetoond), van waaruit dus infectie mogelijk is. Vooral in dichtbevolkte gemeenschappen, waarin weinig personen tegen de ziekte zijn geïmmuniseerd, is er dus de derde en vierde dag kans op verspreiding van de entziekte. Daar in vele landen alle personen consequent zijn geënt, betekent dit in de praktijk, hoofdzakelijk een gevaar voor de van enting uitgesloten groepen, zoals de kinderen met eczeem of met neurologische afwijkingen. Men ziet dan een enkele maal, zo ongeveer zestien tot achttien dagen na de enting — vier dagen voordat er viremie was, terwijl er bovendien een incubatietijd van twaalf tot veertien dagen bestaat voor de entziekte — bij een contactpersoon de entziekte uitbreken.

Tuberculose-enting. Calmette en Querin hebben door vele passages een „ongevaarlijke stam” gekweekt. De aanvankelijke vrees, dat deze weer virulent zou kunnen worden, is ongegrond gebleken.

Door de bacteriën met radioactieve fosfor te merken, is aangetoond, dat na de intracutane enting reeds enkele uren later een bacteriëmie bestaat. Later treedt een lokale vermeerdering op in de entplaats met zwelling van de regionale lymfklieren. Een enkele keer ziet men lokale ulceratie, vooral na subcutane injectie.

Verspreiding van bacteriën buiten het lichaam is vrijwel niet bekend. Enigszins anders lag het bij de destijds toegepaste orale enting. Via de faeces is er dan zeker uitscheiding te verwachten. Deze methode is echter vrijwel verlaten.

Tegen gele koorts wordt òf subcutaan geënt met een Amerikaans vaccin uit het Rockefeller Instituut, òf percutaan (krasjes) met een Frans vaccin uit Dakar. Zes tot zeven dagen na de enting is er een viremie: uitscheiding uit de keel of de faeces is niet aangetoond.

Zeer actueel is het probleem geworden bij de orale poliomyelitisenting, waarbij oraal (dragee, capsule of vloeistof) wordt geënt met drie verschillende stammen. Waarschijnlijk komt het ook hier al vroegtijdig tot een resorptie-viremie en wel voordat er een massaal indringen in de slijmvliezen van de tractus digestivus en de lymfklieren heeft plaats gevonden. Het soms aanwezig zijn van lichte meningitische verschijnselen wijst op een viremie. Dus ook hier een „entziekte”.

Na polioïvaccinatie is uitscheiding van virus uit de keel en met de ontlasting mogelijk en ook vastgesteld. In sommige gevallen was bij 60 tot 70 procent van de geënte personen, het virus aantoonbaar op de tonsillen. Bij enting met capsules zou dit percentage maar vier procent zijn. Men vindt dit virus zelfs veertien tot zestien dagen later nog op de tonsillen, zodat men kan aannemen, dat er in de tonsillen zelf virusvermeerdering plaats vindt. Uit de ontlasting werden drie tot vier maanden later nog virussen geïsoleerd. Contactinfecties zijn vaak waargenomen na deze vaccinatie en volgens sommigen van voordeel bij een massale entcampagne. Toch dient men ook hier door hygiënische maatregelen te zorgen, dat de vaccinatie zo goed mogelijk beperkt blijft tot het beoogde doel.

Oraal geënte personen mogen de eerste vier weken geen bloed afstaan.

De mogelijkheid, dat door verdere enting van mens op mens de onschadelijkheid van het virus in ongunstige zin zou veranderen, is in analogie met de pokken zeer gering. Hierover is echter bij de poliomyelitis nog niet voldoende bekend.

M. Reverse

63-08. Über Masern und Masernimpfung. Klinisch-epidemiologische Beobachtungen im Hinblick auf die gegenwärtigen Möglichkeiten einer aktiven Immunisierung. Lange, F. C., Ch. M. Simon en J. Ströder (1963) *Münch. med. Wschr.* 105, 229.

Nu tengevolge van de vorderingen op het gebied van de viruskweek en de vaccinbereiding, een actieve immunisatie tegen mazelen mogelijk is geworden, dient men zich af te vragen, of het zin heeft dit te doen en of het praktisch uitvoerbaar en verantwoord is.

Mazelen is een ziekte, die zeer besmettelijk is, zodat niet

veel mensen er aan ontkomen. Het laat een vrijwel levenslange immuniteit na, zodat iemand, die het niet gehad heeft, nog altijd een grote kans loopt het wel te krijgen. Tot nu toe zijn geen duidelijke type- of stamverschillen gevonden, hoewel de mazelenepidemieën zelf wel enige variatie in hevigheid vertonen en bovendien ook wel enigszins aan het jaargetijde zijn gebonden.

Mazelen is eigenlijk hoofdzakelijk gevreesd vanwege zijn complicaties, waarbij vooral mazelen-croup, bronchitiden, bronchiolitiden en pneumonieën moeten worden genoemd. Verder de otitiden en de encefalitiden. De respiratoire complicaties en de otitiden zijn na invoering van de antibiotische therapie geen gevreesde ziekten meer, maar de encefalitis is nog altijd moeilijk te bestrijden en vertoont in de statistiek van de schrijvers een sterftepercentage van 28 procent. Verschillende onderzoekers konden zelfs aantonen, dat de encefalitis zelfs toeneemt in de laatste tien tot twintig jaar.

De schrijvers hebben hun klinisch geobserveerde mazelenpatiënten tussen 1951 en 1961 statistisch bekeken. Van de 527 mazelenpatiënten hadden er 197 geen en 330 wel complicaties. Hieronder waren 25 gevallen van encefalitis, waarvan zeven overleden. In hoeverre bij de overlevenden blijvende defecten waren, kon niet worden nagegaan. Verreweg de meeste complicaties zag men tussen het eerste en het zesde levensjaar. Hoofdzakelijk wegens de encefalitis, zou een actieve immunisatie te overwegen zijn.

Aan de hand van literatuurstudie bespreken de schrijvers nu de volgende mogelijkheden van actieve immunisatie, waarbij vooral wordt gelet op onschadelijkheid en werkzaamheid.

1 Enting met verzwakte levende entstof. Een dergelijke entstof is door weefselpassages goed te bereiden en er is hierover ook reeds heel wat ervaring. De entstof kan subcutaan, intramusculair, oraal of nasaal als spray worden gegeven. De meeste ervaring is bekend met de perorale toediening. Het blijkt dat er wat betreft de onschadelijkheid, nog al wat mankeert. Zo zagen sommigen in 80 procent van de entingen complicaties, zoals lichte temperatuursverhoging, een rash, koplikse vlekken, catarrale verschijnselen en dergelijke. Wel waren deze complicaties veel minder erg, dan de echte mazelen. De werkzaamheid was voor zover na te gaan zeer tevredenstellend. De antilichamenvorming was percentsgewijs zeer hoog. In enkele gevallen waren electroëncefalogrammen gemaakt en deze bleken in tegenstelling tot gewone en gecompliceerde mazelen, vrijwel geen afwijkingen te vertonen.

2 Enting met verzwakte levende entstof, gecombineerd met gelijktijdige toediening van gammaglobuline. Uit proefreeksen van enkele duizenden gevallen is gebleken, dat de complicaties zoals bij de eerste methode genoemd, nu sterk afnemen. De werkzaamheid blijft ongeveer gelijk, maar een moeilijkheid is, dat de entstof en het gammaglobuline niet in één spuit kunnen worden gegeven. Men spuit het vaccin subcutaan of intramusculair in de ene, en het gammaglobuline intramusculair in de andere arm. Deze techniek zal in de praktijk beslist op weerstand stuiten, vooral daar de vrees voor mazelen niet zeer groot is.

3 Aangezien het mazelenvirus veel lijkt op het „hondenstuipvirus”, heeft men op kleine schaal hiermee proeven gedaan. Vrijwel algemeen is men van mening, dat deze enting niet voldoende beschermt tegen mensen-mazelen.

4 Enting met gedood mazelenvirus. Aanvankelijk kreeg men hiermee niet voldoende immuniteit, maar latere proeven met geconcentreerd vaccin hebben betere resultaten afgeworpen. Men moet dan echter, als bij het Salkvaccin, driemaal achtereenvolgens met tussentijden van een maand inspuiten. Over het algemeen waren de complicaties gering, alhoewel het percentage lokale reacties nog al uiteen bleek te lopen. In een kleine proefopstelling met apen bleek, dat er na drie injecties wel een goede antistoftiter was bereikt, maar dat endonasale infectie met mazelen toch mogelijk bleek. Misschien dat er met deze techniek van gedood virus, in de slijmvliezen geen immuniteit wordt gevormd, maar dat de ziekteverschijnselen in het lichaam wel worden voorkomen. Een voordeel van deze laatste methode is, dat men in de toekomst misschien kan combineren met andere vaccinaties.

Bij al deze mogelijkheden van vaccinatie wreekt zich ons gebrek aan inzicht in het wezen van de mazelen. Om te beginnen is de infectieweg niet helemaal zeker. Hoewel alge-

meen wordt aangenomen, dat deze via de keel (neus en mond) loopt, is kortgeleden betoogt, dat de primaire infectie via de conjunctiva zou gaan. Over de pathogenese van de encefalitis is men het beslist nog niet eens; een virus is nooit uit de hersenen gekweekt.

Of er in de toekomst een actieve immunisatie tegen mazelen zal komen, zal wel geheel afhangen van de complicaties van de mazelen, die in de verschillende landen zeer variëren. Indien er zal worden gevaccineerd, zal de leeftijdsgroep tussen een en zes jaar de voorkeur dienen te hebben. Voorlopig lijkt de enting met geïnactiveerde entstof, voor wat betreft onschadelijkheid en doelmatigheid, de voorkeur te hebben.

M. Reyser

63-5r. Placental transfusion. (1962) *Lancet I*, 1222.

Reeds Aristoteles wist, dat door vroegtijdig afbinden van de navelstreng de pasgeborene van een deel van zijn bloed wordt beroofd. Budin constateerde in 1875, dat na de geboorte ongeveer 100 ml bloed uit de afgebonden navelstreng en de placenta kan worden geëxtraheerd. Engel vond, dat het gewicht van pasgeborenen met honderd gram toeneemt, wanneer de scheiding van kind en placenta wordt uitgesteld. Engel beweerde ook, dat het sterftecijfer van prematuur geboren met vijftig procent daalde door uitstel van de onderbinding van de navelstreng. Later bleek dat het bloedvolume bij prematuren verlaagd is ten opzichte van het gewicht, waardoor bloedverlies bij prematuren nog gevaarlijker is.

Wanneer de navelstreng niet meer klopt beslist de zwaarte-kracht over de richting van de bloedstroom tussen placenta en kind. Bij een sectio caesarea bestaat de mogelijkheid, dat de baby bloed verliest in de placenta, daar bij het afbinden het kind boven de moeder wordt geheven. De grote verschillen in bloedvolume bij pasgeborenen zijn afhankelijk van de verschillen in verdeling van het bloed tussen kind en placenta. Wordt de navelstreng laat afgebonden dan stijgt de veneuze druk bij de baby, de hematocrietwaarde wordt hoger, de ijzer-voorraad neemt toe, evenals het hemoglobinegehalte. Deze gegevens zijn door Bound e.a. gebruikt bij de profylaxe van het „pulmonale syndroom” van de pasgeborene, vooral van de te vroeg geborene. (Het pulmonale syndroom ziet men bij de zogenaamde hyaline membranenziekte, ref.). Zij berichten over een duidelijke daling van de sterftecijfers na late afbinding en over een afname van het pulmonale syndroom. Deze berichten zijn niet geheel betrouwbaar, daar zij afkomstig zijn van een vergelijkend onderzoek van opeenvolgende periodes.

Het verband tussen vroeg afbinden van de navelstreng en het ontstaan van ademhalingsmoeilijkheden van de baby kan op twee manieren worden verklaard. Het vroeger afbinden is de oorzaak van het pulmonale syndroom, of een pasgeborene met een verminderde hoeveelheid bloed of anemie sterft spoediger door ademhalingsmoeilijkheden. Vroeg afbinden zou misschien plotseling verhoging van de perifere weerstand met acute decompensatie van het linker hart kunnen veroorzaken; deze bloeddrukverhoging is echter nooit aangetoond. Waarschijnlijker is dat de verminderde bloedhoeveelheid een rol speelt. Bekend is, dat ademhalingsmoeilijkheden vaker voorkomen bij baby's, die vóór de bevalling bloed verloren hebben; zo stierven twee van de elf baby's, die bloed hadden verloren tijdens een sectio caesarea door insnijden van de nageboorte, door de hyaline membranenziekte. Waarschijnlijk moet de bloedstroom in de longvaten gelijktijdig met de ontplooiing van de longen ongeveer verdubbelen. Na tot stand komen van de longademhaling bedraagt de bloedhoeveelheid van de longcirculatie een vijfde van de totale. Het is plausibel, dat een transfusie van een vijfde deel van de bloedhoeveelheid van de baby uit de placenta van groot belang is voor de longfunctie. Bonham-Carter e.a. toonden aan, dat baby's met ademhalingsmoeilijkheden een betere kans hebben wanneer het lukt de veneuze druk te verhogen. Cohnstein bericht, dat stijging van de bloeddruk, welke bij het begin van de longademhaling is gedaan, alleen bij laat afbinden van de navelstreng optreedt. Ook experimenten bij dieren maken dit verband tussen ademhalingsmoeilijkheden en vroeg afbinden van de navelstreng waarschijnlijk.

Het lijkt aanbevelenswaard de navelstreng zo laat mogelijk af te binden. Bij sectio caesarea of bij slechte conditie van de

moeder moet de placenta direct na de geboorte worden ontwikkeld. Men kan dan met behulp van de zwaarte-kracht het bloed uit de placenta door de navelvene naar de baby laten stromen. Het instellen van een onderzoek naar de invloed van het tijdstip van afbinden van de navelstreng op de onmiddellijke morbiditeit en mortaliteit van pasgeborenen is noodzakelijk.

N. Bessem

Het lezen waard

De Gezinsraad, een studiegroep welke werd ingesteld krachtens de statuten van de Stichting Nationale Contactcommissie voor Gezinsbelangen, brengt over bepaalde gezinsproblemen rapporten uit die ook voor de huisarts het lezen waard zijn. Wij vestigen speciaal de aandacht op Het rapport over het echtscheidingsvraagstuk, verkrijgbaar bij de Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf, Fluwelenv Burgwal 18, 's-Gravenhage, 1962. Prijs f 1,50, 59 bladzijden.

Boekbespreking

Dr L. I. Swaab. *Orale anti-conceptie (geboorteregeling in nieuwe vorm)*. Bigot en Van Rossum n.v., Amsterdam. f 3,95.

De auteur, voorzitter van de Geneeskundige Raad van de N.V.S.H., geeft in een helder en eenvoudig betoog een overzicht van de voor- en nadelen van de orale anti-conceptie. Dit werkje is bedoeld voor leken; aan het eind is echter een hoofdstuk opgenomen voor artsen, waarin de auteur de voornaamste conclusies samengevat. Hij meent, dat een algemeen onderzoek voor het begin van de behandeling noodzakelijk is en dat ook verdere controle van de patiënt gewenst is. Het liefst zou hij de „pil” op recept verkrijgbaar willen stellen. De vraag is of dit in de praktijk te verwezenlijken is, daar Lyndiol en dergelijke al zonder recept worden afgeleverd. Het is van belang bij het gebruik van de tabletten te letten op gewichtstoename. Deze kan drie oorzaken hebben: a betere eetlust; b anabole werking; c vochtretentie. Bij de laatste vorm van gewichtstoename is men geneedzaakt de medicatie te stoppen. Bij blijvende amenorrhoe moet men de melanoforenreactie laten verrichten teneinde een eventuele zwangerschap uit te sluiten. Swaab doet dit als de patiënte 14 dagen „over tijd” is.

Wat de keus van de te gebruiken tabletten betreft, heeft de schrijver een duidelijke voorkeur voor de combinatie progestativum, geen testosteronderivaat, en 3-methoxy-ethinyl-oestradiol. Gebleken is namelijk dat de testosteronderivaten een, weliswaar reversibele, leverbeschadiging kunnen veroorzaken, wat bij de niet tot de testosterongroep behorende progestativa niet het geval is (Enovid en Lyndiol). De medische contra-indicaties zijn dan ook een leverbeschadiging en matige tot zware hypertensie. Hartziekten vormen, indien in lichte mate aanwezig, geen contra-indicatie. Zekerheids-halve wordt geadviseerd de „pil” voorlopig niet voor te schrijven bij patiënten die trombose of ader-ontsteking hebben gehad. Het is moeilijk te ontdekken wanneer een vrouw, die regelmatig de „pil” gebruikt de overgangsjaren bereikt heeft. In dat geval wordt in deze jaren een andere methode van anti-conceptie aangeraden.

Concluderend meent Swaab, dat een nieuwe en waardevolle methode voor het regelen van het kindertal is ontdekt. De methode is zeer betrouwbaar en geeft voor zover op het ogenblik kan worden overzien geen verhoogde kans op carcinoom. Voor de huisarts die een „patiënten-bibliotheekje” heeft, is het boekje zeer geschikt.

Dr H. J. Dokter.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Bijdragen worden bij voorkeur tegemoet gezien in machineschrift, in duplo, met toepassing van een brede kantlijn en op ten minste anderhalve regel afstand getypt. Men besluite het artikel met een korte samenvatting.