

onderzoek niet waren beproefd, zouden de progressieve stoffen als belangwekkende therapeutische middelen de strijd hebben gewonnen. Nu behaalden beide groepen vrijwel even goede resultaten!

Als eerste in de reeks „Bouwstenen voor de huisartsgeneeskunde” verdient dit werk de aandacht van de huisartsen.

K. Gill

WIJSBEGEERTE EN GENEESKUNST

Het tweemaandelijks tijdschrift „Wijsgerig perspectief op maatschappij en wetenschap” verscheen dezer dagen met het thema-nummer „Wijsbegeerte en Geneeskunst”, waarin op actuele en fundamentele vragen aan de arts, betreffende „de geneeskunde van morgen”, wordt ingegaan. Een voordracht van Prof. Dr A. de Froe — (1964) *Medisch Contact* 19, 219 — stond voor deze vraagstelling model, welke door Dr F. Wibaut („Is de natuur op onze hand?”) en Dr M. J. Heering („Wat is helpen?”) werd uitgewerkt. Karl Jaspers schreef een beschouwing over „Arts en Patiënt”. Prof. Van Peursen maakte een aantal notities over wijsbegeerte en medische wetenschap. Op frappante wijze blijken wijsgeer en arts elkaar over en weer, op beider arbeidsterrein, herhaaldelijk te treffen, dus ook buiten de grote metafysische vragen. Betekent dit treffen ook een op elkaar aangewezen zijn? Een beschrijvende bibliografie inventariseert het resultaat van deze ontmoetingen.

Het Prins Bernhard Fonds heeft tweeërlei mogelijk gemaakt: 1 een grotere oplage van dit nummer, waardoor op aanvraag een exemplaar kosteloos wordt toegezonden; 2 een persoonlijke ontmoeting van artsen en wijsgeren op zaterdag 30 januari 1965, te Amersfoort (Huize Randenbroek), onder leiding van de hoogleraren De Froe en Van Peursen, over de thematiek wijsbegeerte en geneeskunst.

Opgaven voor toezending van een exemplaar van dit nummer van het tijdschrift en voor deelname aan de ontmoeting (kosten f 3,—) vóór 15 januari 1965 te richten aan het redactiesecretariaat: Eemstraat 6, Soest.

Ingezonden

VOÓRKOMEN EN VOORKÓMEN VAN HEPATITIS INFECTIOSA

Het artikel met bovenstaande titel van Sanders — (1964) *huisarts en wetenschap* 7, 334 — werd door mij met veel belangstelling gelezen. De inhoud hiervan culmineert naar mijn gevoelen in de uitspraken „Door het geven van gammaglobuline aan jeugdige gezinscontacten verhindert men dus dat door een milde, kortdurende ziekte een blijvende onvatbaarheid ontstaat en wordt het eventueel optreden van hepatitis naar een oudere en meer risicodragende leeftijd verschoven. Om deze reden lijkt het onjuist gezonde gezinscontacten beneden de 20 jaar op deze wijze profylactisch te behandelen”. Even tevoren gaat de schrijver zelfs nog verder door te stellen „Deze voor het individu in sommige opzichten gunstig lijkende maatregel heeft dus voor de gemeenschap gevaarlijke consequenties”. Dit is een belangwekkende visie, die zeker het overdenken waard is. Ik zou hierbij echter toch gaarne enkele kanttekeningen willen maken.

In de eerste plaats zou ik willen opmerken dat deze stellingen wel theoretisch worden gemotiveerd, maar dat het bewijs van de juistheid hiervan in geen dele is geleverd. In de tweede plaats lijkt mij de theoretische motivering op verschillende punten aanvechtbaar. De schrijver gaat namelijk uit van een aantal vooronderstellingen die niet zijn bewezen. Ten eerste stelt hij dat tegenover elk gediagnostiseerd geval van hepatitis infectiosa minstens twaalf niet bekende gevallen voorkomen. Hij beroept zich daarbij op de onderzoeken van *Krugman c.s.* en *Chalmers c.s.* Ik zou erop willen wijzen dat deze onderzoeken verricht zijn in min of meer gesloten gemeenschappen. *Krugman* bestudeerde namelijk de verspreiding in een instituut voor geestelijk onvolwaardige kinderen, waarin hepatitis gedurende jaren endemisch was en *Chalmers* onderzocht militaire gemeenschappen in Korea. Het is zeer de vraag of de gevonden getallen zonder meer mogen worden toegepast op de verspreiding in gezinsverband en in de open gemeenschap. De

waarnemingen van *Bos* en van *Huygen* tonen aan dat tijdens de geobserveerde epidemieën bijna een op de twee gezinscontacten beneden de 20 jaar klinisch herkenbare hepatitis kreeg.

Ten tweede stelt Sanders enige malen dat het doormaken van hepatitis een levenslange immuniteit geeft. Zowel *Bos* als ikzelf namen echter waar dat niet zo zelden zij, die bij een vorige epidemie ziek werden, bij een volgende epidemie opnieuw het slachtoffer werden. Mogelijk kan dit worden verklaard door verschillen in aard van het circulerende virus. In elk geval betekent het echter dat het doormaken van hepatitis iemand niet vrijwaart voor een latere infectie. De basis van de boven aangehaalde stelling van Sanders wordt hierdoor aanzienlijk verzwakt.

Ten derde wijst de auteur er zelf reeds op dat toediening van gammaglobuline de infectie niet verhindert, maar de ziekte zo modificeert dat ze subklinisch verloopt. Hierbij vindt vermoedelijk wel degelijk een immunisatieproces plaats. De passieve immuniteit gaat dan over in een actieve. Het staat mijns inziens niet à priori vast dat deze immuniteit korter duurt dan degenen, die het gevolg is van een ongemodificeerd beloop van de ziekte.

Ten vierde. De stelling dat de icterische en dus in bed liggende patiënten minder besmettingsgevaar opleveren dan de klinisch niet herkende ambulante gevallen lijkt voor de hand te liggen maar is, voor zover ik weet, onbewezen. Het zou bijvoorbeeld zeer goed mogelijk kunnen zijn dat degenen, die met gammaglobuline zijn ingespoten, veel minder virus afscheiden. Overigens zou ik willen opmerken dat, al zou deze laatste stelling van Sanders waar zijn, dit feit in zijn gedachtengang juist toegejuicht zou moeten worden. Zijn betoog komt immers in het kort neer op: liever hepatitis op jonge leeftijd dan later. De consequentie van deze opvatting zou zijn: laat het virus zich maar flink verspreiden, zodat iedereen er op jonge leeftijd mee in aanraking komt en geïmmuniseerd wordt. De conclusie dat toediening van gammaglobuline aan gezinscontacten voor de gemeenschap gevaarlijke consequenties heeft, op grond van dit vooronderstelde grotere besmettingsgevaar voor de omgeving van de ingespoten contacten, is met deze gedachtengang in tegenspraak.

Ten vijfde. Het feit dat „bij volwassenen meer kans bestaat op een ernstig en chronisch beloop, restverschijnselen of zelfs progressie” kan naar mijn mening ook op andere wijze worden verklaard. Sanders veronderstelt namelijk stilzwijgend dat deze patiënten op volwassen leeftijd ziek worden omdat zij vroeger aan een infectie zijn ontsnapt. Het zou echter ook zo kunnen zijn dat hepatitis voornamelijk bij die volwassenen optreedt, die vroeger wel met het virus in aanraking zijn gekomen, maar wier immuniseringsvermogen op de een of andere wijze tekort schiet, of bij mensen die een grotere individuele gevoeligheid hebben op grond van verminderde weerstand van de lever ten gevolge van noxen en dergelijke.

Al met al meen ik dat het bewijs van de door Sanders geponeerde stelling, dat toediening van gammaglobuline aan gezonde jeugdige gezinscontacten van hepatitis infectiosa ongewenst is, nog geleverd zal moeten worden. Daarentegen zijn naar mijn mening de directe voordelen van deze maatregel onweerlegbaar bewezen. Alleen nauwkeurig onderzoek zal kunnen uitmaken of het door collega Sanders gesignaleerde hypothetische indirecte nadeel hier inderdaad tegen opweegt.

Bos, G. J. (1960) *Ned. T. Geneesk.* 104, 1278.

Chalmers, Th. C. c.s. (1963) *Practitioner* 191, 11.

Huygen, F. J. A. (1964) *huisarts en wetenschap* 7, 49.

Krugman, S. c.s. (1959) *New Engl. J. Med.* 261, 729.

F. J. A. Huygen

* * *

a De verhouding tussen het aantal gediagnostiseerde en het aantal niet herkende gevallen van hepatitis infectiosa bij een bepaald onderzoek, is afhankelijk van (1) de op het ontdekken van (lichte) hepatitis gerichte aandacht van arts, patiënt en verzorgers, (2) het sporadisch of epidemisch voorkomen van hepatitis tijdens het onderzoek, (3) de leeftijdsverdeling van de onderzochte populatie, (4) het gebied waar het onderzoek plaats vindt, en (5) de mate waarin van laboratorium-diagnostiek gebruik wordt gemaakt bij suspecte of atypi-

sche symptomen. Als in een gezin een hepatitis infectiosa-infectie is gediagnostiseerd, dan zal in de daarop volgende weken — vooral tijdens een epidemie — elk vershijnsel bij een gezinslid suspect zijn; een sporadische casus zal daarentegen, zo al bij mild beloop de hulp van de huisarts wordt ingeroepen, een minder gerichte belangstelling ontmoeten. Bij jeugdigen verloopt hepatitis vaker anicterisch of asymptomatisch dan bij volwassenen; met de leeftijd neemt de klinische ernst en de herkenbaarheid toe. Als in een bepaald gebied het milieu de verbreiding via de faecaleorale route bevordert, blijft hepatitis infectiosa een zeer frequente kinderziekte, die zelden met duidelijke vershijnselen en dus met een lage officiële morbiditeit, gepaard gaat. Ook al wordt ruim van laboratorium-mogelijkheden gebruik gemaakt, dan nog zullen subklinische gevallen nooit worden ontdekt, tenzij in een onderzoekssituatie zoals door Krugman beschreven, dus als alle contacten wekelijks klinisch en biochemisch worden onderzocht.

De stelling dat tegenover elk gediagnostiseerd geval vele niet ontdekte gevallen voorkomen, wordt door talrijke publicaties, ook over onderzoeken in de open gemeenschap, gesteund. Als in gesloten gemeenschappen, dus bij massale verbreiding van het virus, veel anicterische en subklinische gevallen voorkomen, kan zelfs de vraag worden gesteld, of dit aantal in gezinsverband niet nog groter zal zijn; incidentele besmetting zal de kans op klinische manifestatie zeker niet vergroten.

b Diverse onderzoekers vonden op het totale aantal door hen herkende gevallen een recidiefpercentage van 4. Oorzaken van een recidief kunnen zijn: 1 Diverse immunologisch verschillende virussoorten; van de drie ontdekte vira meent Stokes dat twee ervan waarschijnlijk verwekkers van serumhepatitis zijn. 2 Het gedurende korte of lange tijd latent of subklinisch aanwezig blijven van het virus na de primaire infectie; door tot heden onbekende factoren zou activatie en exacerbatie worden gestimuleerd. Dit bij volwassenen nog al eens signaleerde beloop gedurende de eerste twee jaar na de acute aanval, manifesteert zich zelden vóór de puberteit. 3 Een grote dosis virus zou een bestaande immuniteit kunnen overweldigen; met dit mechanisme meent men de explosieve epidemieën te verklaren die door water- of voedselbesmetting kunnen optreden. 4 Deficiënte immuniteitsmechanismen bij bepaalde patiënten; dit zou een der oorzaken kunnen zijn van chronische progressieve hepatitis bij volwassenen. Of deze factor ook een rol speelt bij het ontstaan van een hepatitis-recidief is niet vastgesteld. 5 Onjuiste primaire of secundaire diagnose: icterus en leververgroting door medicamenten, serumhepatitis en dergelijke.

Het aantal echte exogene recidieven is dus kleiner, zeker ten opzichte van het totale aantal, al dan niet herkende, infecties. De meeste onderzoekers zijn dan ook van mening dat het doormaken van hepatitis in het algemeen — en zeker als dit voor de puberteit gebeurt — een levenslange immuniteit achterlaat.

c Het essentiële punt waarover collega Huygen — zich basierend op het door mij niet bestreden direct-zichtbare voordeel — en ik — mij gesteund wetend door de tot heden beschikbare gegevens uit de literatuur — van mening verschillen, is het feit of het geven van gammaglobuline ook op lange termijn, dus immunologisch gezien, een nuttige maatregel is. Uit klinische en klinisch-experimentele studies is bekend dat gammaglobuline in gevallen waarbij geen infectie volgt, dus voornamelijk als het gegeven wordt aan contacten van een sporadische casus, slechts gedurende zes tot acht weken een passieve immuniteit in stand houdt. Slechts bij een continue blootstelling aan het virus tijdens endemisch-epidemische toestanden, dus bij een onbekend deel van het totale aantal met gammaglobuline ingespoten contacten, ontstaat door het doormaken van een gemodificeerde anicterische of subklinische infectie een passief-actieve immuniteit, waarvan men tot op heden bij goed geobserveerde groepen niet heeft kunnen aantonen dat deze langer dan vijf tot twaalf maanden bescherming biedt. Daar een niet door gammaglobuline gemodificeerde hepatitis bij jeugdigen als regel eenzelfde mild en onschuldig beloop heeft als een wel door gammaglobuline gemodificeerde hepatitis en de eerste daarentegen wel tot een blijvende immuniteit aanleiding geeft, acht ik een ongeselecteerd inspuiten van alle gezinscontacten van een patiënt met hepatitis infectiosa niet geïndiceerd.

d Zolang de uitscheiding van virus in de faeces niet op eenvoudige wijze te bepalen is, zal niet kunnen worden bevestigd dat de ambulante, niet herkende, patiënt met al dan niet met gammaglobuline behandelde hepatitis infectiosa meer besmettingsgevaar oplevert dan de in bed liggende patiënt. Dat deze anicterische of zelfs subklinische gevallen besmettelijk zijn, is wel bekend en daar het onwaarschijnlijk is dat gammaglobuline invloed uitoefent op de alimentaire fase, lijkt voorlopig het voor de hand liggende aannemelijker dan het mogelijke. Dat jeugdigen met het virus in aanraking komen lijkt inderdaad — praktisch levenslange immuniteit ontstaan door een milde infectie — van voordeel en is door: (1) besmettelijkheid van de faeces vóór het uitbreken van de ziekte, (2) het vóórkomen van niet herkende ambulante gevallen, (3) het vóórkomen van gezonde virusdragers, bij wie virus in de ontlasting is aangetoond, en (4) het hechte, directe contact tussen kinderen, ook nauwelijks te voorkomen. Voor de volwassenen die geen hepatitis hebben gehad — een klein percentage dat echter onder andere door goede hygiëne en behuizing stijgende is — is het wenselijk voor zover mogelijk massale verspreiding van het virus te verhinderen.

e Het is waarschijnlijk dat hepatitis bij volwassenen met een insufficiënt vermogen tot het ontwikkelen van specifieke weerstand of met orgaanminderwaardigheid, ernstiger verloopt. Als echter alleen deze oorzaken voor het vastgestelde ernstiger beloop bij volwassenen verantwoordelijk zouden zijn, zou men bij een groot aantal van deze gevallen een doorgemaakte hepatitis, respectievelijk een functiestoornis van de lever bij belasting in de anamnese verwachten aan te treffen. Deze verwachtingen worden niet door literatuurfeiten bevestigd. Aangenomen wordt, dat hepatitis bij volwassenen in het algemeen een primaire infectie is; van diverse virusziekten is bekend dat het beloop op volwassen leeftijd ernstiger en gevaarlijker is dan op de kinderleeftijd.

Slechts dan wanneer men bij alle of bij de meerderheid der ingespotenen zou kunnen aantonen dat door het geven van een bepaalde dosis gammaglobuline op een bepaald tijdstip na de besmetting, een immuniteit kan worden verwekt, die vergelijkbaar is — en met even weinig kans op complicaties ontstaat — met die na het doormaken van hepatitis op jeugdige leeftijd, is het geven van gammaglobuline aan alle jeugdige gezinscontacten een zinvolle maatregel. Dat hiervoor onderzoek op grote schaal en lange termijn nodig zal zijn, is zeker. Het lijkt echter praktisch onuitvoerbaar een zodanige proefopstelling te maken, dat de verlangde gegevens binnen afzienbare tijd ter beschikking komen. Tot die tijd zal ons handelen niet door bewijzen, maar alleen door het afwegen van waarschijnlijkheden tegenover mogelijkheden kunnen worden bepaald. Vandaar dat ik collega Huygen dankbaar ben dat hij aanleiding tot en gelegenheid voor het opstellen van dit naschrift heeft gegeven.

H. W. A. Sanders

HET INSTRUMENTARIUM VAN DE HUISARTS

Naar aanleiding van het artikel over Het instrumentarium van de huisarts* het volgende: de 10 ml spuit en de glucose vormen geen moeilijkheid meer sinds we over Glucagon beschikken. Dit wordt in gedroogde toestand geleverd door de firma Lilly. Zoals bekend heeft deze stof de eigenschap het in de lever gebonden glucose te mobiliseren. Het kwam vroeger voor als verontreiniging in insuline, hetgeen de werking van de vroegere insulines veel onbetrouwbaarder maakte. Een injectie met 2 ml Glucagon doet binnen tien minuten de patiënt uit een hypoglykemisch coma bijkomen. Het kan intramusculair worden gegeven; overdosering is bijna niet mogelijk. Het moeilijke „gevecht” met de vaak lastige patiënt is overbodig en men heeft wat meer ruimte in de praktijktas. Bovendien heeft men zelf de voldoening een „wonder” te hebben verricht. Wel moet men de patiënt na het bijkomen direct laten eten om de gemobiliseerde glucose weer aan te vullen. Een bezwaar is de prijs (f 13,40 per ampul van 2 ml). In deze streken heeft het ziekenfonds het tot nu toe vergoed.

P. van Mook, Asten (N.Br.)

* (1964) huisarts en wetenschap 7, 230, 233 en 399.