

à terme. De bevalling verliep zonder verwickelingen. De uitdrijvingsperiode duurde wat lang; om deze reden spoot ik $\frac{1}{2}$ ml Pituitrin in. Het kind werd spontaan geboren, in achterhoofdsligging. Na drie kwartier was de placenta nog niet uitgeperst. Een poging tot expressie volgens Credé had geen resultaat; de tweede poging evenmin. Na $1\frac{1}{4}$ uur besloot ik de placenta manueel te verwijderen. De ingebrachte hand passeerde gemakkelijk het geheel openstaande ostium uteri externum, doch stuitte onmiddellijk daarna op een nog juist twee vingers toelatende, wat consistentie betreft als leer aanvoelende contractiering; hierachter was de placenta gedeeltelijk voelbaar; de uterus was slecht gecontracteerd, doch was niet atonisch.

In verband met de primitieve omstandigheden en het gebrek aan assistentie ging ik niet over tot diepe narcose, doch besloot af te wachten, na ruime toediening van antibiotica. Toen ik drie uur later wederom toucheerde voelde de contractiering veel minder star aan, en kon ik met de hand tot in de uterusholte komen; de placenta bleek geheel los te liggen en werd gemakkelijk verwijderd. Het verdere beloop was geheel ongecompliceerd.

Literatuur: BEUKERING, J. A. VAN (1956) *Docum. Med. geogr. trop.* **8**, 236. — GILLMAN, J. en T. GILLMAN (1951) *Perspectives in Human Malnutrition*, bl. 422, Grune and Stratton, New York. — HAAS, J. H. DE (1932) *Geneesk. T. Ned.-Ind.* **72**, 1075. — HOEVEN, J. A. VAN DER (1956) *Docum. Med. geogr. trop.* **8**, 309.

Wisselmeren (Nieuw-Guinea), J. A. VAN DER HOEVEN
April 1957.

GERECHTELIJKE UITSPRAKEN

ONVOLLEDIGE RECEPTEN

In het nummer van januari/februari 1957 van de *Verslagen en mededelingen betreffende de volksgezondheid* is voor het eerst opgenomen een medische tuchtbeslissing in een geval, waarin een apotheker de persoon was, over wie werd geklaagd. Deze beslissing van 8 januari 1957 van het Medisch Tuchtcollege te Amsterdam is gelijkelijk van belang voor apothekers en artsen.

De voornaamste punten, die een Farmaceutische Inspecteur van de Volksgezondheid als klager aan de apotheker verweet, komen hierop neer, dat laatstgenoemde niet tijdig inlichtingen had verschaft over het in drie jaren snel toenemende gebruik van narcotica in een „tehuis”, en onvoldoende toezicht had gehouden op de receptuur, in het bijzonder op die van verdovende middelen, uit dat tehuis aangeboden. Later bleek, dat deze recepten op zeer uitgebreide schaal waren vervalst; het handschrift van de blijkbaar aan het tehuis verbonden arts was nagemaakt.

Met het eerste deel van zijn klacht had de inspecteur geen succes. Het verwijt, dat de apotheker van de snelle stijging van het gebruik van narcotica in het tehuis de arts en de farmaceutische inspecteur niet had ingelicht, kon naar het oordeel van het medisch tuchtcollege niet, zoals de inspecteur had gedaan, worden gekwalificeerd als een handeling, die het vertrouwen in de stand der apothekers ondermijnt, omdat de daartoe vereiste ruchtbaarheid — het komt aan op het vertrouwen van het publiek in de apothekersstand — niet bestond.

Anders was het met het tweede deel van de klacht. De beschikking van de Minister van Sociale Zaken van 19 december 1939 ter uitvoering van art. 6 lid 2 der Opiumwet stelt, voor de aflevering van geneesmiddelen die verdovende middelen bevatten, aan desbetreffende recepten een zestal

eisen, o.a. vermelding van dagtekening, van naam en hoeveelheid van het middel, van een bepaald omschreven wijze van gebruik daarvan, van de naam van de persoon, ten wiens behoeve het middel wordt voorgeschreven, en van een ondertekening of paraaf van de arts, die het middel voorschrijft. De inspecteur-klager had in de apotheek inbeslaggenomen 1436 recepten, die op de een of andere wijze niet aan deze eisen voldeden.

Deze feiten werden door de apotheker toegegeven. Als verontschuldiging voerde hij aan — behalve dat hij enige malen de dokter van het tehuis over de grote hoeveelheden narcotica, die hiervoor werden gevraagd, had laten opbellen — 1. dat afgifte van onvolledige recepten en aflevering daarop „in de praktijk gebruikelijk” was, 2. dat daarin geen verbetering was gekomen, toen eens, drie tot vier maanden lang, vanwege deze apotheek bij elk onvolledig recept de daarbij betrokken arts was opgebeld; als staaltje van gebrek aan succes werd meegedeeld, dat een arts, die verzocht werd een door hem afgegeven recept aan te vullen, tenslotte onstemd wegliep, zeggende, dat hij zich tot een andere apotheek zou wenden.

Dit alles werd door het college wel aangenomen, maar kon de apotheker niet vrij doen uitgaan. Het vertrouwen in de stand der apothekers, aldus het college, eist, dat van die zijde streng de hand wordt gehouden aan de wettelijke bepalingen ten aanzien van de aflevering van geneesmiddelen.

Rechtstreeks in de uitspraak betrokken als personen, in wier belang de openbaarmaking van de beslissing wordt bevolen, zijn de artsen, als gezegd wordt, dat het hun wettelijke plicht is recepten voor te schrijven, die aan de voorschriften voldoen. De apothekers krijgen de aanwijzing, dat zij zelf de artsen op hun tekortkomingen in dezen moeten wijzen en dit niet aan hun assistenten moeten overlaten; vóór het verzuim is hersteld, mogen zij niet tot aflevering overgaan.

Op de apotheker, over wie geklaagd werd, is de maatregel van berisping toegepast.

REDACTIE

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid der Redactie; ter bevordering van spoedige plaatsing van de stukken behoudt de Redactie zich het recht voor, deze zo nodig te bekorten).

KLINISCHE ERVARINGEN MET HET ANTICOAGULANS SINTROM

Naar aanleiding van het artikel van VERMEULEN, TEN BOKKEL HUININK en RADHAKISHUN (1957) zij het mij veroorloofd enige vragen te stellen en enkele opmerkingen te maken.

1. Hoe werd de „protrombine”-tijd bepaald? De beoordeling van de werkzaamheid van een anticoagulans uit de cumarinereeks hangt in hoge mate af van de nauwkeurige kennis van de controlemethoden. Het is niet voldoende te vermelden, dat de „protrombine”-tijd met de gebruikelijke one-stage methode van Quick werd bepaald. Volgens de door QUICK nauwkeurig beschreven methode mag de stollingstijd voor normaal oxalaatplasma niet meer dan een halve seconde van 12 seconden afwijken. Een zg. controletijd van 14–16 seconden wijst volgens QUICK op een onvoldoende activiteit van de tromboplastine (QUICK gebruikt konijnhersenentromboplastine met aceton gedroogd). De langere controletijd zou echter ook kunnen berusten op het gebruik van een ander tromboplastinepreparaat. De in de handel verkrijgbare tromboplastinepreparaten leveren meestal

sterk uiteenlopende „protrombine"-tijden op bij een en dezelfde „cumarinepatiënt". Wij vonden bv. een protrombinetijd (patiënt/controle) van 37/12 volgens de oorspronkelijke methode van Quick (ongeveer 3 maal verlengd) en met twee andere in de handel verkrijgbare trombo-plastinepreparaten 24/16 ($1\frac{1}{2}$ maal verlengd) resp. 78/16 (ongeveer 5 maal verlengd).

Een onzer patiënten met een groot tekort aan factor VI (aangeboren hypoproconvertinemie, een toestand, die in het begin van de antistollingstherapie met cumarines wordt nagebootst) toonde volgens de oorspronkelijke methode van Quick een „protrombine"-tijd van 75/12 (6 maal verlengd) en met de twee andere trombo-plastinepreparaten 26/16 (ongeveer $1\frac{1}{2}$ maal verlengd) resp. 180/17 (ongeveer 10 maal verlengd). Deze grote verschillen in „protrombine"-tijden bij gebruik van verschillende trombo-plastinepreparaten berusten in de eerste plaats op hun verschillende gevoeligheid voor factor VII. Hieruit volgt, dat het niet voldoende is, bij antistollingstherapie met cumarinepreparaten, van een verlengingsfactor te spreken. Veel belangrijker is in eerste instantie het vermelden van de herkomst (eventueel wijze van bereiding) van het gebruikte trombo-plastinepreparaat en de daarmee gevonden „protrombine"-tijden, en pas in tweede instantie de met dit preparaat gevonden zg. controletijden.

2. Is het met de methode van van Enter mogelijk gebleken, constant een verlenging van de heparinetolerantietijd van het bloed van de patiënten tussen de 1 en $2\frac{1}{2}$ minuut te verkrijgen? Het heeft mij bijzonder getroffen, dat de auteurs met deze zeker ongewoon geringe vermindering van de intravasale stolbaarheid tijdens antistollingstherapie menen te kunnen volstaan. De therapeutische successen met een zo weinig verminderde coagulabiliteit zouden een steun kunnen worden voor de hypothese, dat normale tot nauwelijks verminderde stolbaarheid het ontstaan van zich later uitbreidende (maligne) trombose of de groei van een reeds vastgestelde thrombus zou kunnen voorkomen resp. tegen- gaan. Het is te hopen, dat de auteurs in de toekomst voldoende ervaring kunnen opdoen met hun zeer voorzichtig geleide antistollingstherapie, om ook daaromtrent een oordeel te kunnen geven. Pas wanneer men over een observatietijd van tienduizenden behandelingsdagen met een cumarinepreparaat beschikt, mag m.i. dit middel naar zijn therapeutische werking (en ook bijwerkingen) worden beoordeeld.

3. Waarom wordt het snelle verdwijnen van de hypocoagulabiliteit na stopzetten van de toediening van Sintrom als voordeel beschouwd? M.i. loopt door het snelle verdwijnen van de stollingwerende werking de patiënt, die één dag de voorgeschreven hoeveelheid niet inneemt, het ernstige gevaar van een recidief. Van het allergrootste belang voor de kwalificatie van een cumarinederivaat lijkt mij de voorspelbaarheid en de bestendigheid van zijn anticoagulatieve werking. Daaromtrent had ik gaarne meer gegevens gezien.

4. Is Warfarin uit de handel genomen? In 1954 heeft niemand minder dan SHAPIRO (New York) dit anticoagulans (een der langer werkzame) een van de meest geschikte cumarinederivaten voor de antistollingstherapie genoemd.

Literatuur: VERMEULEN, H. J., S. A. TEN BOKKEL HUININK en K. S. RADHAKISHUN (1957) *Ned. T. Geneesk.* 101, 1218.

Leiden, 1 juli 1957

E. A. LOELIGER

Ad 1. Door ons werd bij de bepaling van de protrombinetijd (PTT) het trombo-plastinepreparaat van de N.V. Amsterdamsche Chininefabriek („gestabiliseerde trombo-kinase") gebruikt. Het is ons bekend, dat men met trombo-

plastine-preparaten van verschillende herkomst verschillende „protrombine"-tijden kan verkrijgen bij één en dezelfde met anticoagulantia behandelde patiënt. De betekenis van de protrombinetijd is dus steeds slechts relatief; hieraan ontkomt men niet, omdat het in de praktijk ondoenlijk is bij de controle van iedere patiënt telkens verschillende „protrombine"-tijden met verschillende trombo-plastine-preparaten te bepalen.

Uit de onderzoeken van M. VERSTRAETE is gebleken, dat men een des te kortere protrombinetijd bij normaal oxalaatplasma verkrijgt, naarmate de gebruikte trombo-plastine meer proconvertine (factor VII) bevat. Het is derhalve de vraag, of een zeer korte „controletijd" werkelijk zo gunstig is, als men tot nu toe algemeen veronderstelde. Bij de bepaling van de protrombinetijd streeft men immers naar een systeem, waarin de proconvertine zoveel mogelijk alléén door het te onderzoeken plasma wordt geleverd, en zo weinig mogelijk door het trombo-plastine-preparaat. Het feit, dat onze „controletijd" langer is dan de door collega LOELIGER genoemde $12 \pm 0,5$ seconde, achten wij daarom dan ook geen bezwaar.

Ad 2. Met de methode van van Enter verkrijgt men inderdaad een verlenging van de heparine-tolerantietijd (HTT), die ongeveer $1-2\frac{1}{2}$ minuut is. Wij zagen in de afgelopen jaren meer dan eens een verlenging van ruim $2\frac{1}{2}$ minuut samengaan met het ontstaan van een bloeding. Dit wijst erop, dat de genoemde verlenging zeker niet slechts een „ongewoon geringe vermindering van de intravasale stolbaarheid" aangeeft, zoals collega LOELIGER meent. Vermoedelijk volgt hij een andere techniek, waarbij aan een verlenging van enkele minuten minder waarde behoeft te worden toegekend dan bij de methode van Enter.

Ad 3. Met het stellen van deze vraag roert collega LOELIGER het probleem aan, of een „kortwerkend" dan wel een „langwerkend" cumarine-derivaat in het algemeen de voorkeur verdient. Deze vraag vond tot nog toe geen eenstemmig antwoord. Wijzelf menen, dat bij toepassing in de kliniek (of thuis op bed) een „kortwerkend" preparaat de voorkeur verdient, en wel om de reden, die op bl. 1220 en 1221 in ons artikel werd genoemd. Bij absolute of relatieve overdosering van een „kortwerkend" preparaat is het staken van de therapie gedurende een of twee dagen voldoende om het stollingsmechanisme zich te laten herstellen. Na overdosering van een „langwerkend" preparaat zal men daarentegen steeds vitamine- K_1 moeten toedienen; dit kan dan echter leiden tot een uiteraard ongewenste secundaire hypercoagulabiliteit.

Het door collega LOELIGER genoemde bezwaar, dat de patiënt op een dag zijn voorgeschreven hoeveelheid niet inneemt, bestaat niet bij behandeling in de kliniek. Bij de „poliklinische" behandeling van ambulante patiënten verdient wellicht een „langwerkende" stof de voorkeur. In ons artikel hebben wij echter slechts over onze ervaring bij in de kliniek behandelde patiënten verslag uitgebracht.

De voorspelbaarheid en de bestendigheid van de anticoagulerende werking is bij Sintrom beslist uitstekend, wanneer men bij de patiënt in kwestie eenmaal de voor hem of haar individueel werkzame dosis per dag heeft vastgesteld. Deze individuele gevoeligheid bestaat, zoals bekend, voor alle cumarine-derivaten, zowel „lang-" als „kort-" werkende.

Ad 4. Onze opmerking, dat Warfarin wegens zijn sterk cumulatieve eigenschappen niet in de kliniek kan worden gebruikt, wordt inderdaad gelogenstraft door de mededeling van SHAPIRO (1954). Wij hadden onvoldoende aandacht aan deze mededeling geschonken en danken collega LOELIGER

voor zijn desbetreffende correctie. Onze mening was gebaseerd op de artikelen van STOLL en LITVAN (1954) en MONTIGEL en PULVER (1954), waarin wordt gesuggereerd dat Warfarin uitsluitend als verdelgingsmiddel voor knaagdieren toepassing vindt.

Dit neemt niet weg, dat bij de synthese van Sintrom de bedoeling heeft voorgezeten, de ongewenst geachte, sterk cumulatieve eigenschappen van Warfarin te vermijden. Ook hier komen wij dus op het gebied van de strijdvraag: „kort-“ of „lang-“werkend anticoagulans?

Literatuur: MONTIGEL, C. en R. PULVER (1954) *Thrombose und Embolie*, I. Intern. Tagung Basel, bl. 250. — SHAPIRO, S. (1954) *ibidem*, bl. 205. — STOLL, W. G. en F. LITVAN (1954) *ibidem*, bl. 244.

Rotterdam, 15 juli 1957 H. J. VERMEULEN
S. A. TEN BOKKEL HUININK
K. S. RADHAKISHUN

EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK BIJ HET SYNDROOM VAN BESNIER-BOECK (SARCOIDOSIS)

Het artikel van BAAS en VAN VOORST VADER is door mij met meer dan gewone belangstelling gelezen omdat Dr. VAN HOORN, verzekeringswiskundige van het Mijnwerkersfonds, en ik reeds in 1947 konden aantonen (met behulp van de ϕ -methode), dat de ziekte van Boeck statistisch significant meer voorkomt in de omgeving van lijders aan open tuberculose dan bij de gemiddelde bevolking. De ziekte van Boeck wordt op het consultatiebureau te Heerlen, evenals te Eindhoven, epidemiologisch behandeld als actieve tuberculose.

Geheel onbegrijpelijk voor mij is de uitkomst van tabel I op blz. 1113, waaruit blijkt, dat van 1946 af bijna ieder jaar, tot 1954, meer lijders aan de ziekte van Boeck worden gevonden, terwijl het tegendeel mag worden verwacht in verband met de daling van het aantal tuberculoselijders. Is er ijveriger gespeurd? Op het consultatiebureau te Heerlen zien wij de frequentie van de ziekte van Boeck dalen.

Literatuur: APPELMAN, A. C. (1947) *Ned. T. Geneesk.* **91**, 2991. — BAAS, M. A. en P. J. A. VAN VOORST VADER (1957) *Ned. T. Geneesk.* **101**, 1111.

Heerlen, 17 juni 1957 A. C. APPELMAN

Wat de stijging van het aantal geregistreerde gevallen van sarcoidosis-patiënten op het Districtsconsultatiebureau te Eindhoven betreft, kunnen wij slechts herhalen hetgeen wij in de aanhef van ons artikel stelden: „aangezien niet alle gevallen op dit bureau worden gezien en geregistreerd, kan men uit deze getallen geen conclusie trekken over de frequentie waarin deze afwijking voorkomt”. De grote vlucht die het bedrijfsonderzoek en het in 1950 begonnen bevolkingsonderzoek hebben genomen, hebben zeker bijgedragen tot de gesignaleerde stijging. Wij zijn met APPELMAN ervan overtuigd dat de werkelijke frequentie thans zeer waarschijnlijk afneemt.

Bijzonder dankbaar zijn wij APPELMAN dat hij ons er op wees, dat hij in 1947 bij 9 van 29 sarcoidosis-patiënten een nauw contact met lijders aan tuberculose vaststelde. Ook Prof. BURGER maakte ons op een dergelijk onderzoek opmerkzaam, dat door hem met KÜTHE reeds in 1939 werd gepubliceerd. Zij stelden bij 8 van 39 sarcoidosis-patiënten contact vast met lijders aan tuberculose.

Wij betreuren het dat deze publikaties aan onze aandacht zijn ontsnapt, maar verheugen ons echter des te meer, dat thans, behalve door VOSBEIN en BONNEVIE elders, epidemio-

logisch onderzoek bij het syndroom van Besnier-Boeck door drie Nederlandse Consultatiebureaus is verricht en wel steeds met gelijklopende uitslag. Met des te groter klem dringen wij derhalve aan op systematisch contactonderzoek bij sarcoidosis-patiënten, ook van de extrapulmonale varianten, die nu nog slechts door weinige collegae aan de consultatiebureaus worden doorgegeven.

Het zij ons vergund hier protest aan te tekenen tegen de redactionele uiteenzetting (bl. 975) dat „de controverse tussen de opvatting, dat de ziekte van Besnier-Boeck samenhangt met tuberculose en de opvatting dat deze ziekte met tuberculose niets te maken heeft... nog geenszins is overbrugd”.

Men dient hierbij wel onderscheid te maken tussen de vraag of de discussie over het onderwerp is gesloten en de vraag of uit de huidige gegevens nog geen conclusie is te trekken. Wij geven de redactie gaarne toe, dat de discussie nog niet is gesloten, zoals thans wel duidelijk blijkt; wij menen echter, dat niet meer kan worden volgehouden dat de ziekte van Besnier-Boeck *niets* met tuberculose te maken heeft. Voor onze argumenten verwijzen wij naar de twaalf door ons genoemde punten. Over twee hiervan willen wij nog een opmerking maken:

In enkele door obductie bevestigde typische gevallen van sarcoidosis werden in de afwijkingen tuberkelbacillen gevonden, zodat „vrijwel vaststaat dat bij enige gevallen de ziekte van Besnier-Boeck veroorzaakt was door tuberkelbacillen” (VAN RIJSSEL 1947, bl. 187 en 203).

Even stellig menen wij dat deze samenhang dikwijls voorkomt. Immers wanneer de tuberkelbacil slechts in een kwart der gevallen de oorzaak van sarcoidosis zou zijn, zou men mogen verwachten, dat de oogst van het contactonderzoek bij sarcoidosis slechts een kwart zou bedragen van de oogst van het contactonderzoek bij tuberculose. Dit is niet het geval. De oogst is in beide gevallen ongeveer even groot; het geringe verschil is statistisch niet significant, kan bovendien worden verklaard uit bijkomstige factoren (ontbreken van secundaire besmettingen bij sarcoidosis, minder uitgebreid contactonderzoek bij gesloten tuberculose en sarcoidosis, dan bij open tuberculose). Voor het resultaat van het contactonderzoek bij sarcoidosis achten wij derhalve geen andere verklaring mogelijk, dan dat tenminste de meerderheid samenhang heeft met tuberculose.

Wel is nog voor twijfel plaats bij de beantwoording van de vraag of alle gevallen van sarcoidosis door de tuberkelbacil worden veroorzaakt. Het is denkbaar dat een minderheid wordt veroorzaakt door andere verwekkers, bv. niet-tuberculeuze, zuurvaste bacillen.

De opvatting dat de ziekte van Besnier-Boeck met tuberculose *niets* te maken heeft, is naar onze mening onhoudbaar geworden.

Literatuur: BURGER, G. C. E. en C. H. J. KÜTHE (1939) *Geneesk. Bl.* **37**, 1. — Vraag No. 32 (1957) *Ned. T. Geneesk.* **101**, 975. — RIJSSEL, TH. G. VAN (1947) Proefschrift Utrecht.

Eindhoven, 5 juli 1957 M. A. BAAS
P. J. A. VAN VOORST VADER

DE AZIATISCHE INFLUENZA IN NEDERLAND

Volgens berichten van de Wereldgezondheidsorganisatie ligt, voor zover bekend, het pandemiefront van de Aziatische influenza in Syrië en de Libanon. Israël, Turkije en Egypte hebben nog geen gevallen gemeld. Ook in de Soedan heerst influenza. Vermoedelijk is Rusland besmet. Van Amerika komen steeds meer meldingen van haardvormige verbreiding. In West-Europa is (misschien) alleen Nederland besmet.