

teruggelekt, snel reagerend bilirubineglucuronide. Dit laatste is mogelijk, doordat in elke stuwingslever kleine haarden van necrose voorkomen. Verbeterd de hartwerking, dan verdwijnen deze necrosehaarden weer. Dit weerspiegelt zich in een daling van de totale bloedsbilirubine, aan welke daling de snel reagerende fractie het grootste aandeel heeft, hetgeen zich uit in een daling van het tien-minutenpercentage (SCHALM en HOOGEBOOM 1952).

3. Bij de controle, of een parenchymateuze beschadiging van het leverweefsel geheel is genezen, is de bepaling van het tien-minutenpercentage zeer belangrijk. Aan het eind van het ziektebeloop, bv. van hepatitis, kan het bilirubinegehalte van het bloed vrijwel tot de norm zijn gedaald; het verhoogde tien-minutenpercentage is dan het teken, dat de samenstelling van de bloedsbilirubine nog niet normaal is en er nog steeds bilirubineglucuronide in het bloed voorkomt. Dit duidt er dus op, dat het herstel nog niet volledig is.

4. Het vinden van een matig verhoogd bilirubinegehalte met verhoogd tien-minutenpercentage bewijst een pathologische toestand en maakt het mogelijk deze te onderscheiden van constitutionele hyperbilirubinemie, waarbij de bilirubine gekenmerkt is door een normaal, dus laag tien-minutenpercentage (SCHALM en SCHULTE 1953).

Met behulp van de bepaling van de diazoteringsnelheid zijn dus klinisch belangrijke gegevens te verkrijgen, waartoe de klassieke methode niet in staat was. Uitdrukkelijk zij echter vermeld, dat bovenstaande conclusies berusten op ervaringen met de door ons toegepaste methode van bilirubinebepaling en dat deze conclusies niet zo maar mogen worden overge-

bracht op bepalingen en in getallen uitgedrukte uitkomsten, waarbij een andere methode is gevolgd.

#### Literatuur:

- BILLING, B. H. (1954) *Biochem. J.* **56**, XXX; (1955) *J. clin. Path.* **8**, 126 en 130.  
 BILLING, B. H., P. G. COLE en G. H. LATHE (1957) *Biochem. J.* **65**, 774.  
 BILLING, B. H. en G. H. LATHE (1956) *Biochem. J.* **63**, 6.  
 COLE, P. G. en G. H. LATHE (1953) *J. clin. Path.* **6**, 99.  
 COLE, P. G., G. H. LATHE en B. H. BILLING (1954) *Biochem. J.* **57**, 514.  
 DUCCI, H. en C. J. WATSON (1945) *J. Lab. clin. Med.* **30**, 293.  
 GRODSKY, G. M. en J. V. CARBONE (1957) *J. biol. Chem.* **226**, 449.  
 HARTOGH, H. A. PH. (1935) Proefschrift Utrecht.  
 HIJMANS VAN DEN BERGH, A. A. en H. A. PH. HARTOGH (1936) *Bull. Acad. Méd. Roum.* **1**.  
 HIJMANS VAN DEN BERGH, A. A. en P. MULLER (1916) *Biochem. Z.* **77**, 90.  
 LATHE, G. H. (1954) *Bioch. Society Symposia* **12**, 34.  
 MALLOY, H. T. en K. A. EVELYN (1937) *J. biol. Chem.* **119**, 481.  
 RICH, A. R. (1930) *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **47**, 338.  
 SAKAMOTO, T., K. KOMUTA, T. KONDO, H. HIRANO, T. MONOBE en K. KADENA (1957a) *Acta Med. Okayama* **11**, 81.  
 SAKAMOTO, T., S. YAMAMOTO, K. YAHATA en T. KONDO (1957b) *Acta med. (Igaku Kenkyu)* **27**, 121.  
 SCHACHTER, D. (1957) *Science* **126**, 507.  
 SCHALM, L. (1952) *Lancet* II, 1153.  
 SCHALM, L. en W. A. H. HOOGENBOOM (1952) *Amer. Heart J.* **44**, 571.  
 SCHALM, L. en M. J. SCHULTE (1950) *Amer. J. med. Sci.* **219**, 606; (1953) *Ned. T. Geneesk.* **97**, 1013 en 1075.  
 SCHMID, H. R. (1956) *Clin. Chem.* **2**, 245.  
 VERSCHURE, J. C. M. (1957) *Ned. T. Geneesk.* **101**, 1651.

Februari 1958

## VRAAG EN ANTWOORD

(De beantwoording van de in deze rubriek gestelde vragen berust op gegevens door deskundigen verstrekt; de verantwoordelijkheid der Redactie bepaalt zich tot de keuze der raadgevers).

### ACIPEN (ORALE PENICILLINE)

In het *Tijdschrift* van 8 maart jl. werd een vraag (No. 17) over orale penicillinetherapie beantwoord. Om de grote praktische betekenis van het onderwerp, waarover verschillende meningen mogelijk zijn, vroegen wij twee adviseurs hun oordeel te geven. Beiden gaven zich daarvoor zeer veel moeite; hun inzichten bleken op sommige punten te verschillen. Door een nalatigheid onzerzijds, die wij zeer betreuren, kreeg de adviseur die het eerste antwoord opstelde niet de gelegenheid, vóór de publikatie kennis van het tweede antwoord te nemen. Het is daarom gewenst, dat hij zijn zienswijze, voorzover die afwijkt van die van de tweede adviseur, nader toelicht.

#### REDACTIE

De variatie welke men bij de resorptie van fenoxymethyl-penicilline aantreft, wordt ook bij de tetracyclines en erytromycine gevonden. Zo vermeldde SWEENEY e.a. (1957) bij de resorptie van één dosis van 250 mg HCl-tetracycline, nuchter gegeven, reeds bij 4 personen een grote variatiebreedte van de

bloedspiegel. Bij 1 persoon was bv. na 1 uur, 3 uur en 6 uur 0,12 resp. 0,21 en 0,14  $\gamma$ /ml in het bloed aanwezig, bij een ander persoon op dezelfde tijdstippen 0,23 resp. 2,35 en 1,30  $\gamma$ /ml. De urinesecretie, die een zekere maat vormt voor de resorptie van de tetracyclines, varieerde bij 8 personen van 4,1 tot 67,0 pct van de toegediende dosis; de in de faeces aangetroffen hoeveelheid antibioticum, die omgekeerd enigszins een maat vormt voor het niet geresorbeerde gedeelte, wisselde tussen 4,7 en 90,3 pct. Wel is er bij voortgezette toediening van tetracycline cumulatie in het bloed (MINSKY c.s. 1954-1955), waardoor de minimumspiegel minder ongunstig wordt; maar deze cumulatie komt pas in de periode van 12-24 uur na het begin van de therapie tot uiting.

Bij erytromycine kunnen dezelfde sterke wisselingen in resorptie worden aangetroffen. CORIELL e.a. (1954-1955) vonden bij 5 proefpersonen van 4-18 jaar met een dosering van 3,7-5 mg/kg, dat is ongeveer 300 mg voor een volwassene, bij één proefpersoon 1, 3, 5 en 7 uur na de toediening bloedspiegels van 0, 0, 0 en 1,1  $\gamma$ /ml, bij een ander van resp. 1,7, 3,0 en 4,2; die na 7 uur werd niet bepaald. SMITH e.a. (1953) vonden bij toediening van 500 mg erytromycine in capsulevorm

op nuchtere maag bij 7 personen 1, 3 en 6 uur na de toediening bij één persoon waarden in het bloed van  $<0,04$ ,  $0,16$  en  $0,04$   $\gamma/ml$ , tegen  $2,56$ ,  $2,56$  en  $0,64$   $\gamma/ml$  bij een ander persoon op dezelfde tijdstippen. Bij toediening van deze hoeveelheid als „coated tablets” (om destructie door het maagsap zoveel mogelijk te verhinderen) kon men bij een gift op nuchtere maag curven aantreffen, die bij één persoon op 1, 2, 4, 6 en 8 uur waarden lieten zien van  $<0,04$ ,  $<0,04$ ,  $<0,04$ ,  $0,08$  en  $0,16$   $\gamma/ml$  tegen andere, waarbij op deze tijdstippen waarden van  $<0,04$ ,  $5,12$ ,  $5,12$ ,  $1,28$  en  $0,64$   $\gamma/ml$  werden aangetroffen. Bij erytromycine vindt er geen cumulatie in de bloedspiegels plaats, in tegenstelling met tetracycline en in overeenstemming dus met fenoxymethyl-penicilline (SMITH c.s.). Ook bij voortgezette toediening kunnen daarom de bloedspiegels zeer variëren.

Bovendien wordt erytromycine, evenals fenoxymethyl-penicilline, bij toediening op volle maag trager geresorbeerd, waardoor pas op een later tijdstip de topwaarden worden bereikt.

Ondanks deze variaties in de bloedspiegels bij deze antibiotica, die door het maagdarmkanaal slechts ten dele en bij verschillende mensen zeer wisselend worden geresorbeerd en waarvan de wijze van resorptie afhankelijk is van de snelheid van passage door de maag, wordt toch voor deze antibiotica aan vrij vaste doserings-schemata vastgehouden, zonder dat de toediening gecontroleerd wordt door bloedspiegelbepalingen.

Bovendien moet men zich blijven realiseren, dat niet de absolute getallen van de bloedspiegel beslissend zijn, maar dat behalve de diffusie-verschillen in de weefsels, ook de verhouding tussen de bloedspiegel en de gevoeligheid van de bacteriën van grote betekenis is. In dit opzicht bedenke men, dat de gevoeligheid voor penicilline meestal in honderdsten van een gamma kan worden gemeten, die voor tetracycline en erytromycine in tienden van een gamma of in hele gamma's.

Hoewel de gunstige ervaringen met fenoxymethyl-penicilline voorzover in de literatuur beschreven, voornamelijk zijn verkregen bij patiënten in ziekenhuizen, kan de nauwkeurige observatie, die bij de invoering van elk nieuw geneesmiddel natuurlijk in het begin geboden is, toch geen invloed uitoefenen op het effect van de antibacteriële werking van het geneesmiddel. Gunstige resultaten uit de kliniek mogen en moeten altijd op een zeker ogenblik worden uitgedragen naar de algemene praktijk, wanneer het is gebleken, dat de uitkomsten in de kliniek weliswaar gelijkwaardig zijn aan die van andere behandelingsmethoden, maar dat aan de toedieningsvorm onder bepaalde omstandigheden voordelen zijn verbonden, bv. orale therapie. Vooral bij kinderen is de „spuitangst” als psychische factor niet te verwaarlozen.

Ook aan de toediening van tweemaal per dag 250.000 E penicilline in water zijn bij de behandeling van pneumococcus-pneumoniën gevaren verbonden. Men mag toch wel stellen, dat hierbij gedurende twee

maal 6 uur geen penicilline in het bloed aanwezig is, hoewel een zekere nawerking op de bacterie natuurlijk niet te ontkennen is. Toch kan gedurende deze „penicilline-vrije” tijd de pneumococcus terecht komen op therapeutisch moeilijker bereikbare plaatsen, van waaruit na het stoppen van de therapie of de overgang op één injectie na koortsdaling een ernstige opvlaming mogelijk is. Zo zagen HAMBURGER e.a. (1949), die na de derde injectie van 300.000 E, op één injectie per dag overgingen, bij 2 van 39 patiënten meningitis ontstaan, bij de een op de derde dag, en bij de andere op de zesde dag toen er de vijfde dag per vergissing geen penicilline meer was gegeven. Ook TUMULTY e.a. (1948), die twee maal per dag 300.000 E gaven, vermeldden één geval van meningitis, na 16 uur ontstaan. Aan elke therapie buiten het ziekenhuis gegeven, zullen grotere gevaren verbonden zijn dan aan die er binnen, aangezien de constante, deskundige observatie ontbreekt en dus afwijkingen minder spoedig tot uiting zullen komen. Het is daarbij mogelijk, dat de gunstige werking van orale penicilline mede berust op de multipale toediening; volgens de bekende proefnemingen van EAGLE kan men bij meer doses per dag, in totaal met een kleinere hoeveelheid penicilline volstaan dan bij toediening met langer tussenpozen, mits de bereikte bloedspiegel voldoende is voor een bactericide werking. Ter meerdere zekerheid raden echter ook de voorstanders van orale penicilline aan, bij enigermate ernstige vormen van pneumonie de behandeling te beginnen met een injectiepreparaat om snel de gewenste bloedspiegel te bereiken.

Bij staphylococcus-infecties mag men dan in de grote steden, waar een (te) intensief contact met ziekenhuizen en grote poliklinieken bestaat, een zekere stijging aan penicilline-resistente stammen hebben aangetoond, welke echter niet uitgaat boven een stijging van 15 tot 25 pct, voor kleinere steden of het platteland geldt dit zeker niet. Penicilline-therapie blijft door de bactericide werking tegenover deze micro-organismen in de algemene praktijk nog altijd de eerste keus bij niet direct levensgevaarlijke toestanden. Het verwerpen van antibacteriële therapie bij staphylococcus-infecties die op het tijdstip zelf nog niet het leven bedreigen, maar dit wel kunnen gaan doen, lijkt onjuist. Staphylococcussepsis en osteomyelitis bij kinderen ontstaan voor een deel zeker uit furunkels en folliculitides, welke op zichzelf niet zeer ernstig behoeven te zijn. Ernstige panaritria en peeschede-ontstekingen kunnen zeer onaangename gevolgen hebben. Bij goede dosering kan ook dus bij deze indicatie speciaal bij kinderen voor orale penicilline-therapie een plaats zijn. Een goed gerichte penicilline-prophylaxis na operatie en bij wonden (dit laatste zeker ook in de algemene praktijk) bij bepaalde daarvoor in aanmerking komende groepen van patiënten, heeft nog steeds zin. De onder antibiotische therapie geziene toeneming der wondinfecties met resistente staphylococci berust op onvoldoende hygiëne bij de verbandwisseling en zelfs ook op onvoldoende hygiënische discipline bij de operatie. Dit

probleem heeft echter te veel facetten om hierop te uitgebreid in te gaan.

Hoewel ook bij orale toediening van penicilline (zowel -G als -V) zich ernstige overgevoeligheidsreacties voordoen, lijken deze in het algemeen toch een minder ernstig verloop te hebben dan die na parenterale therapie. Op het laatste, in 1957 gehouden Symposium on Antibiotics te Washington vermeldde WELCH e.a. een onderzoek, waarbij was gebleken, dat op 661 gevallen van ernstige reacties op intramusculair toegediende penicilline 63 patiënten waren gestorven, terwijl op 49 gevallen, waargenomen na orale toediening van penicilline (alle vormen, zowel gebufferde penicilline-G als benzathine-penicilline-G, penicilline-V, enz.) geen enkele patiënt overleed. Hierbij moge de aandacht erop worden gevestigd, dat deze zeer hoge absolute cijfers moeten worden gezien tegen het enorme verbruik (vaak misbruik) van antibiotica in Amerika (in totaal voor alle antibiotica 600.000 kg per jaar, waarvan meer dan de helft penicilline).

Tenslotte moge nog worden opgemerkt, dat al moge Amerika met zijn „wilde” antibiotische therapie geen goed voorbeeld zijn ter beoordeling van het nut van een geneesmiddel, het toch ook wel iets zegt, dat in het nuchtere Engeland de National Health Service de toediening van fenoxymethyl-penicilline ook voor de algemene artsen heeft vrijgegeven.

*Literatuur:* Vraag no. 17 (1958) *Ned. T. Geneesk.* 102, 492. — CORIELL, L. L., M. E. POTTER, R. M. McALLISTER en T. F. McKAIR SCOTT, *Antibiot. Ann.* 1954-1955, 254. — HAMBURGER Jr., M., J. R. BERMAN, R. T. THOMPSON en M. A. BLANKENHORN (1949) *J. Lab. clin. Med.* 34, 59. — MINSKY, A. A., S. SCHWARZER en M. B. MILBERG, *Antibiot. Ann.* 1954-1955, 589. — SMITH, J. W., R. W. DYKE en R. S. GRIFFITH (1953) *J. Amer. med. Ass.* 151, 805. — SWEENEY, W. M., H. M. HARDY, A. C. DOMBUSH en J. M. RUEGSEGGER (1957) *Antibiot. Med.* 4, 642. — TUMULTY, P. A. en G. ZUBROD (1948) *New. Engl. J. Med.* 239, 1033. — WELCH, H., C. N. LEWIS, H. J. WEINSTEIN en B. B. BOECKMAN (1957) *Antibiot. Med.* 4, 800.

#### BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN BESNIER-BOECK

*Vraag No. 56.* Welke behandeling wordt op het ogenblik als de beste voor de ziekte van Besnier-Boeck beschouwd?

*Antwoord.* De oorzaak van de ziekte van Besnier-Boeck is onbekend, en dus ook een oorzakelijke behandeling. Sommigen beschouwen de ziekte als een ongewone vorm van tuberculose, anderen ontkennen dit. In ieder geval kan tuberculose een ziektebeeld geven, dat zeer veel erop lijkt. Een krachtige proefbehandeling met tuberculostatica komt dan ook zeker in aanmerking, vooral als vroege behandeling. Aanbevolen wordt, in verder gevorderde gevallen bijnierticoiden of ACTH toe te dienen. Daarbij zijn echter herhaaldelijk acute vormen van tuberculose tot ontwikkeling gekomen. Men heeft dan ook aangeraden, deze behandeling te combineren met de toediening van tuberculostatica. Het resultaat was bij

een beperkt aantal lijdens bevredigend. In het fibrotische eindstadium kan men beter ervan afzien. Ongetwijfeld is het niet ongewoon, dat de verschijnselen bij de ziekte van Besnier-Boeck vanzelf verdwijnen. Een progressief beloop komt echter herhaaldelijk voor en is niet te voorspellen. Er ontstaat dan ernstige invaliditeit en tenslotte sterft de patiënt aan longinsufficiëntie. Om deze reden komt de aangegeven rigoureuze behandeling in aanmerking. Of het „de beste” is, zal nog moeten blijken. Ook over de kans op recidief is men nog onvoldoende ingelicht.

#### ZWANGERSCHAPSTOXICOSE EN NIERBESCHADIGING

*Vraag no. 57.* Zuivere zwangerschapstoxicose, dat wil zeggen toxicose zonder voorafbestaande nieraandoening, zou, indien langer dan zes weken bestaande, aanleiding kunnen geven tot blijvende nierbeschadiging. Men moet daarom de baring inleiden, vóórdat deze zes weken zijn verstreken. Na de bevalling verdwijnen de symptomen van de toxicose echter niet altijd. Moet men aannemen, dat de nieren desondanks toch zijn beschadigd? Hoe moet de behandeling worden voortgezet en hoe lang?

*Antwoord.* Sommige onderzoekers nemen inderdaad aan, dat zwangerschapstoxicose aanleiding zou kunnen geven tot blijvende vaat- en (of) nierbeschadiging. De belangrijkste argumenten, die zij opgeven om deze veronderstelling te staven, zijn: *a.* Bij vrouwen, die een toxicose hebben doorgemaakt, kan men na de zwangerschap een blijvende verhoging van de bloeddruk vinden, soms gepaard gaande met albuminurie, verminderde nierfunctie, retina-afwijkingen, enz. *b.* Deze blijvende afwijkingen vindt men vaker, naarmate de toxicoseverschijnselen vroeger in de zwangerschap tot uiting zijn gekomen en zorgwekkender zijn geweest.

Hiertegenover staan andere argumenten.

1. In de meeste gevallen van toxicose verdwijnen de verschijnselen enkele dagen tot weken na de baring geheel en al.

2. Toxicoseverschijnselen ontwikkelen zich vroeger in de zwangerschap en maken meer indruk als de vrouw reeds vóór de zwangerschap verschijnselen toonde van hypertensie, albuminurie, nierfunctiestoornissen enz., en de afwijkingen na de bevalling, na een tijdelijke verergering tijdens de zwangerschap, afnemen zonder te verdwijnen. Meestal keren ze tot het uitgangspunt van vóór de zwangerschap terug. In die gevallen behoeven de (schijnbare) restverschijnselen niets anders te zijn dan reeds tevoren bestaande, en niet dóór de zwangerschap veroorzaakte beschadigingen.

3. Wanneer de symptomen van bloeddrukverhoging enz. na de bevalling ernstiger blijken te zijn dan vóór de zwangerschap kan men meestal ook na de bevalling een geleidelijke toeneming van de ernst dezer symptomen waarnemen. In deze zeer zeldzame gevallen is het aannemelijk, dat het proces van vaat-sclerose voortgaat, onafhankelijk van de doorgemaakte zwangerschap. De verergering, die men in die gevallen waarneemt tussen het begin van de zwangerschap en