

# MEDEDELINGEN ADVIESCOMMISSIE T.N.O. VOOR KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK

## PYRROLIDINO-METHYLTETRACYCLINE (REVERIN)

Op verzoek van een industrie heeft de adviescommissie het antibioticum pyrrolidino-methyltetracycline (Reverin) bestudeerd.

Volgens de literatuur is het een amfotere verbinding, welke in 1 ml H<sub>2</sub>O bij 18° C tot 1250 mg oplost. De LD<sub>50</sub> intraveneus bedraagt voor de muis 160 mg per kg lichaamsgewicht. Intracutane applicatie in de huid van konijnen of caviae geeft geen necrose.

In vitro heeft pyrrolidino-methyltetracycline dezelfde werkingsomvang en dezelfde werkingssterkte als tetracycline-HCl.

Op grond van de literatuur en van gegevens die de industrie ter beschikking heeft gesteld, omvattende de ervaring over meer dan 1700 patiënten en meer dan 25.000 injecties, is het duidelijk, dat een intraveneuze injectie van 250 mg (in 10 ml aq. bidest.) vrijwel zonder bijverschijnselen wordt verdragen, wanneer men ten minste één minuut over de injectie doet. De bloedspiegel bedraagt bij deze dosering na 1 uur ongeveer 5 microgram per ml, na 8 uur ongeveer 1,75 microgram per ml en na 24 uur ongeveer 0,5 microgram per ml.

Gastro-intestinale stoornissen vindt men in kleiner aantal dan bij toediening per os van tetracycline-HCl. Dit kan worden verklaard door het feit, dat men na intraveneuze toediening van 250 mg pyrrolidino-methyltetracycline in de ontlasting slechts een tiende deel vindt van de therapeutisch bij orale toediening gelijkwaardige hoeveelheid van 1000 mg tetracycline-HCl.

Gezien hetgeen de adviescommissie over pyrrolidino-methyltetracycline te weten is gekomen, is zij van mening, dat dit antibioticum dezelfde indicaties heeft als andere tetracycline-verbindingen. Dat deze verbinding intraveneus kan worden gegeven met een minimum aan bijverschijnselen, kan onder bepaalde omstandigheden nuttig zijn.

*Literatuur:* BOHN, H. en E. KOCH (1958) *Münch. med. Wschr.* **100**, 671. — DIMMLING, TH., H. HÜHNER, W. LUTZEYER en G. SIMON (1958) *Münch. med. Wschr.* **100**, 676. — FUSSGÄNGER, R. (1958) *Münch. med. Wschr.* **100**, 665. — HERGOTT, J. en L. THER (1958) *Münch. med. Wschr.* **100**, 663. — MARWIJCK, CH. VAN (1958) *Münch. med. Wschr.* **100**, 684. — SIEDEL, W. A. SÖDER en F. LINDNER (1958) *Münch. med. Wschr.* **100**, 661. — STRAUCH, D. en E. KOCH (1958) *Münch. med. Wschr.* **100**, 668.

's-Gravenhage, juli 1958

F. A. NELEMANS

## INGEZONDEN

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

### MOET DE SALPINGITIS BEHANDELD WORDEN OF DE VROUW DIE AAN SALPINGITIS LIJDT?

Het artikel van collega J. A. DE WIT over „Voldragen intrauteriene zwangerschap na behandelde tuberculose der geslachtsorganen” noopt mij tot enkele vragen en opmerkingen. DE WIT heeft mij er namelijk niet van overtuigd, dat de beschreven patiënte werkelijk aan tuberculose leed. Volgen wij het verslag, dan lezen wij:

29 maart 1955: Operatie: linker tuba in adhesies, dus oude ontsteking. Was hier een specifieke éénzijdige ontsteking?

22 november 1955: In menstruerend slijmvlies geen tekenen van tuberculose. De caviaproef was echter positief.

9 februari 1956: Anamnestic noch bij onderzoek tekenen van vroegere tuberculose. Was ook de reactie van Mantoux negatief?

24 augustus 1956: Op deze datum was ten hoogste 14 dagen PAS en INH gebruikt en was de caviaproef negatief.

Mag aan de ene positieve caviaproef van 22 november nu zoveel betekenis worden toegekend, dat hierop de diagnose tuberculose met zekerheid kan worden gesteld? Is hier verontreiniging of laboratoriumfout uitgesloten? Bovendien werd de adnexazwelling na drie weken behandeling met tuberculostatica niet kleiner, maar verdween na 10 dagen warme irrigaties. Wijst dit niet op een niet-specifiek infiltraat? Naar mijn mening is de diagnose tuberculose allerm minst zeker. Zijn hier niet te lichtvaardig bedrust en antibiotica voorgeschreven?

De mening, dat de vrijheid van patiënte wat lichtvaardig is beknot, wordt nog versterkt door de mededeling, dat zij zes weken zwanger zijnde, wegens een bloeddruk van 160-100 mm (waarbij waarschijnlijk nerveuze factoren van invloed waren) het advies kreeg bedrust te houden en zoutloos dieet te gebruiken. Of de bedrust tot het einde der zwangerschap werd volgehouden wordt niet vermeld, maar misschien ligt hierin de oorzaak van de serotiniteit. Tenslotte moest patiënte ook na de bevalling nog zes weken rust houden en PAS en INH gebruiken.

Het spreekt vanzelf, dat de arts zijn patiënten zo goed mogelijk raad geeft en het is bekend, dat vele vrouwen er zeer veel voor over hebben om een gezond kind ter wereld te brengen, maar men twijfelt er wel eens aan of alle artsen zich wel altijd goed bewust zijn van de draagwijdte van hun adviezen. Besef men wat het betekent voor een jonge huisvrouw die zich gezond voelt, maanden te moeten rusten en daarbij PAS en INH gebruiken, terwijl het smakeloze voedsel geen afwisseling brengt in het eentonige bestaan? Hierbij laat ik het kostenvraagstuk van medicamenten, dieet en huishoudelijke hulp, en de psychologische factoren nog buiten beschouwing.

Tenslotte nog een opmerking over de kuur van Stein. Ik kan me voorstellen, dat er artsen zijn, die aan de waarde van deze kuur geloof hechten, maar het is m.i. absoluut onjuist, bij de tweede kuur te stellen: Deze kuur gelukte wel. Wie zegt, dat de vrouw ook zonder de kuur niet op 16 juli zou zijn bevallen?

Deze beschouwing heb ik niet gegeven om afbrekende kritiek te leveren op het overzichtelijke artikel van DE WIT; aangezien ik de patiënte niet heb gezien en geen longspecialist ben, heb ik hiertoe het recht niet. Maar wel geloof ik, dat het goed is, dat artsen die de algemene praktijk kennen en door het contact met patiënten en gezinnen hebben geleerd, welke verregaande consequenties sommige adviezen en uitlatingen van specialisten kunnen hebben, een waarschuwing laten horen tegen een wijze van behandelen die, hoe goed ook bedoeld, soms een wat onpersoonlijk karakter lijkt te hebben.

Zelfs al zou ik in het onderhavige geval volkomen ongelijk hebben en zou iedereen ervan overtuigd zijn, dat de beschreven therapie de beste is, dan nog kan het zijn nut hebben dit vraagstuk in zijn algemeenheid eens te overdenken. Want zowel als huisarts als in mijn ambtelijke functie is mij herhaaldelijk gebleken, dat het euvel van de

behandeling van organen met een mens eromheen in plaats van behandeling van een mens met soma en psyche geen uitzondering is, hetgeen ten nadele van de patiënt is en het aanzien van de geneeskundige stand schaadt.

*Literatuur:* WIT, J. A. DE (1958) *Ned. T. Geneesk.* 102, 1462.

Leiden, augustus 1958

H. DOELEMAN

Collega DOELEMAN is er niet van overtuigd, dat de vrouw aan tuberculose leed. Het bewijs werd ons geleverd door de positieve caviaproef. Uiteraard worden in het laboratorium verontreinigingen en vergissingen zo veel mogelijk tegengegaan. Of die in het onderhavige geval toch hebben plaats gevonden, kan niet meer worden nagegaan. Dat het pathologisch-anatomisch onderzoek negatief uitviel, is niet in strijd met de diagnose. Een dergelijke tegenstelling tussen pathologisch-anatomisch en bacteriologisch onderzoek komt dikwijls voor (JOHANNIS 1957). Men bedenke, dat er slechts twee coupes werden onderzocht uit het materiaal, dat door aspiratie was verkregen. Dat er noch klinisch, noch anamnestic andere verschijnselen van tuberculose werden gevonden, is evenmin in strijd met de diagnose. Ook dat komt bij tuberculose van de genitalia dikwijls voor. De reactie van Mantoux is niet verricht. Het is wellicht aan te bevelen, dit te doen, maar de positieve caviaproef was voor ons voldoende bewijs.

Dat de kweek en de caviaproef evenals het pathologisch onderzoek twee weken na het begin van de therapie negatief waren, is niet verwonderlijk. Endometritis tuberculosa is meestal gezeteld in de oppervlakkige laag van het endometrium, welke bij de menstruatie worden afgestoten. Alleen wanneer tijdens de volgende cyclus herinfectie van het endometrium plaatsvindt, kunnen er weer tuberkelbacillen uit dit endometrium worden gekweekt. Dit is de verklaring van de ervaring, dat dikwijls pas na herhaalde kweek en caviaproef een positieve uitslag wordt verkregen (JOHANNIS 1957). Worden de tubae weggenomen, dan zal een dergelijke herinfectie niet plaatsvinden (SEELEN en STOLTE 1956). In ons geval werden bovendien tuberculostatica gegeven, wat de kans op een positieve uitslag nog verminderde. De zwelling in de linker adnexa, die tien dagen later, na het geven van warme irrigaties was verdwenen, is waarschijnlijk niet van specifieke aard geweest. Het is niet aan te nemen, dat een tuberculeus infiltraat van een dergelijke grootte zo snel verdwijnt. Het lijkt mij het meest aannemelijk, dat de zwelling bestond uit een kysteus gedegenereerd ovarium. Dat er bij de operatie slechts aan een kant afwijkingen werden gevonden, behoeft nog niet te betekenen, dat de infectie enkelzijdig was. Uit het ziektebeloop wordt het waarschijnlijk, dat de infectie aan de rechterkant niet zodanig was, dat er een blijvende totale functiebeschadiging door werd veroorzaakt. Als belangrijk argument voor de diagnose mag, meen ik, de langdurige, secundaire steriliteit gelden.

De tweede moeilijkheid, welke collega DOELEMAN opwerpt, betreft de behandeling van patiënten met tuberculose der genitalia wier enige klacht steriliteit is. In de Utrechtse Universiteitskliniek voor verloskunde en vrouwenziekten wordt de opvatting gehuldigd, dat vrouwen met genitalia-tuberculose alleen worden behandeld, als zij klachten hebben. Een van deze klachten kan steriliteit zijn. Opgemerkt moet worden, dat er in Nederland en elders talrijke vrouwenartsen zijn, die elke vrouw met genitaliatuberculose behandelen, ook als er geen klachten zijn. Zij menen, dat de kans op succes in deze lichte gevallen groter is, en verder, dat er altijd kans bestaat, dat het proces verergert als er geen therapie wordt toegepast (JOHANNIS 1957). SUTHERLAND (geciteerd door JOHANNIS) zag bij een groep van 52 niet be-

handelde vrouwen met latente tuberculose, in 10 gevallen een exacerbatie ontstaan, welke onmiddellijke behandeling vereiste.

De therapie heeft inderdaad ernstige consequenties voor de vrouw. Hetzelfde geldt echter voor de behandeling van elke andere tuberculeuze infectie. Het is, meen ik, daarom niet juist het alternatief te stellen, zoals collega DOELEMAN dit doet in de aanhef van zijn wederwoord. Dit alternatief bestaat immers niet, omdat het in het belang van de vrouw is, dat zij wordt behandeld.

Wat de bedrust betreft, welke aan onze patiënte werd geadviseerd tijdens haar zwangerschap, deze heeft slechts twee weken geduurd. Daarna werd zij onder voortdurende controle lopend behandeld. Dat wij bij een, na zoveel moeite verkregen zwangerschap, zo min mogelijk risico wilden lopen, moet iedereen toch als redelijk voorkomen.

Wat de kuur volgens Stein betreft, is het uiteraard niet te bewijzen, dat de vrouw niet spoedig zou zijn bevallen, wanneer de tweede kuur niet was gegeven. Als men echter meent, dat een zwangerschapsduur van 43 weken een indicatie is om de baring in te leiden, is men ook verplicht deze consequentie te aanvaarden en de middelen te gebruiken, die zonder te grote gevaren tot het gewenste doel leiden.

Ik moge tenslotte nog een verzuim goed maken. In mijn overzicht van gevallen uit de literatuur van functioneel genezen tuberculose der genitalia is niet genoemd het door collega VAN DER HOEK in 1955 beschreven geval van een vrouw met genitalia-tuberculose die, twee jaar na een kuur met PAS, zwanger werd en een gezond kind ter wereld bracht.

*Literatuur:* HOEK, W. D. VAN DER (1955) *Ned. T. Geneesk.* 99, 621. — JOHANNIS, I. D. (1957) Proefschrift Groningen. — SEELEN, J. C. en L. A. M. STOLTE (1956) *Ned. T. Geneesk.* 100, 1912.

Eindhoven, 28 augustus 1958

J. A. DE WIT

## BERICHTEN

### BUITENLAND

CANADA. — EEN PSYCHOSOMATISCHE BESCHOUWING VAN VERKOUDEHEID. Een psychiater, werkzaam in de afdeling „psychodynamic research” van de Universiteit te Toronto, is van mening, dat de verschijnselen van verkoudheid gedurende een „abreactive and interpretative psychotherapeutic interview” kunnen verminderen, zelfs verdwijnen. Verkoudheden zijn frequenter en langduriger bij emotionele beweging. Psychotherapie heeft hierop gunstige uitwerking. In het algemeen berusten lichte lichamelijke stoornissen op emotionele stoornissen. Het neusslijmvlies zwelt op bij „emotional stress”, zoals bij wenen blijkt. De zwelling van het slijmvlies opent de kans op infectie. „This provides a psychosomatic pathway to the upper respiratory system, being the „target organ” for emotional upsets” (*Canad. med. Ass. J.*, 1 aug. 1958, blz. 173).

— LOBOTOMIE-STATISTIEK. Twee psychiaters te London (Ontario) geven een overzicht van de uitkomsten van lobotomie toegepast bij 200 patiënten. De duur der observatie bedroeg ten minste drie jaar. De gunstigste ervaringen betroffen manisch-depressieve psychosen: van 56 patiënten konden 45 huiswaarts keren en 21 waren volledig hersteld. De cijfers van de behandeling van schizofrenie waren minder gunstig. Van 108 patiënten gingen 50 naar huis; van hen waren 17 volledig hersteld (*Canad. med. Ass. J.*, 1 aug. 1958, blz. 168).

— NIET-PARALYTISCHE POLIOMYELITIS. Een werkgroep geeft in het *Canadian Medical Association Journal* (1 augustus 1958,