

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

## CHLOORHEXIDINE (HIBITANE)

De adviescommissie heeft op verzoek van industriële zijde de literatuur en de verder voor haar bereikbare gegevens bestudeerd betreffende chloorhexidine (bis-(p-chlorofenyl-diguanido)-hexaan), een verbinding welke als „Hibitane“-dihydrochloride en het beter oplosbare -diacetaat en -digluconaat in de handel wordt gebracht. Zij komt tot de volgende conclusie:

Als antisepticum en desinfectans is chloorhexidine voor verschillende doeleinden zeer bruikbaar. Het is een antibacterieel en fungicide werkende stof van een geheel nieuw type, met geringe toxiciteit en gunstige bacteriostatische en bactericide eigenschappen tegen een groot aantal soorten bacteriën zowel gram-negatieve als gram-positieve, met name tegen *Micrococcus aureus* (*Staphylococcus aureus*) en *Ps. pyocyanea*, en is vooral wat de activiteit tegen laatstgenoemde betreft, belangrijk werkzamer dan de quaternaire ammoniumbasen.

Hoewel chloorhexidine zelfs in concentratie van 1 : 2.000.000 de groei van *M. tuberculosis* nog remt, doodt het deze in de gebruikelijke concentratie in water niet, wel echter in alcoholische oplossing. Chloorhexidine heeft een onvoldoende werkzaamheid tegen sporenvormers in de vegetatieve fase.

Chloorhexidine 0,5 pct in water of alcohol geeft een goede huiddesinfectie, de 0,5 pct oplossing in alcohol 50 of 70 pct is even betrouwbaar als jodiumtinctuur. Voor desinfectie van wonden en slijmvliezen moeten lagere concentraties worden gebruikt (1 : 10.000 à 1 : 1.000 in water). Het voordeel boven jodiumtinctuur is de stabiliteit van de alcoholische oplossing.

Bloed remt de activiteit, maar in verdunningen van 1 : 5.000 in 50 pct bloed behoudt chloorhexidine een sterk bactericide werking. Proeven in vivo hebben bewezen, dat het in de gebruikelijke verdunningen bij aanwezigheid van bloed veel werkzamer is dan andere antiseptica. Etter geeft een duidelijke vermindering van de activiteit, eveneens stoffen zoals lecithine, zeep en natrium-carboxy-methylcellulose. De werkzaamheid van chloorhexidine (Hibitane) wordt niet geremd door sulfonamiden en de gebruikelijke antibiotica.

Chemoresistentie heeft zich niet voorgedaan, en men heeft tot nu toe, o.a. bij een langdurige proef met de gebruikelijke concentratie, o.a. omvattende een onderzoek bij 10.000 personen, in verloskunde en gynaecologie, geen irritatie of overgevoeligheid waargenomen.

Chloorhexidine in oplossingen en andere gebruiksvormen (Hibitane, Rotersept, Sterilon) kan worden aanbevolen voor pre-operatieve huiddesinfectie, wondbehandeling (inclusief brandwonden), slijmvliesdesinfectie (gynaecologie, urologie speciaal blaasspoeling), desinfectie in de oor-, neus-, keel- en oogheelkunde, de profylaxe van impetigo bullosa neonatorum, fungusinfecties van de huid en het bewaren van tevoren gesteriliseerde instrumenten.

**Literatuur:** BEEUWKES, H. (1958) *Ned. T. Geneesk.* **102**, 522. — BEEUWKES, H. en H. R. DE VRIES (1956) *Lancet* **II**, 913; (1957) *Ned. T. Geneesk.* **101**, 2193. — CALMAN, R. M. en J. MURRAY (1956) *Brit. med. J.* **II**, 200. — DAVIES, G. E., J. FRANCIS, A. R. MARTIN, F. L. ROSE en G. SWAIN (1954) *Brit. J. Pharmacol.* **9**, 192. — GRANT, J. C. en J. C. FINDLAY (1957) *Lancet* **I**, 862. — LOWBURY, E. J. L. (1955) *Brit. med.*

*J. I.*, 985; (1957) *Practitioner* **179**, 489. — MURRAY, J. en R. M. CALMAN (1955) *Brit. med. J.* **I**, 81. — MYERS, G. E., W. C. MACKENZIE en K. A. WARD (1956) *Canad. J. Microbiol.* **2**, 87.

's-Gravenhage, september 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).

### INTOXICATIES BIJ MAAGBLOEDINGEN

De medische literatuur is zo omvangrijk geworden, dat een arts niet meer alle belangrijke artikelen die op zijn dagelijkse werk betrekking hebben, kan lezen. Men mag daarom niet verlangen, dat hij ook nog de literatuur uit het grensgebied van zijn eigen specialisme bijhoudt. Indien iemand echter wetenschappelijke waarnemingen publiceert, dient hij op de hoogte te zijn van de belangrijkste feiten, die met het onderwerp verband houden; aan deze voorwaarde wordt niet altijd voldaan. Het is niet te verwonderen, dat dit vooral voorkomt, wanneer beoefenaars van zeer verschillende specialismen samen een onderzoek doen.

Een voorbeeld hiervan lijken mij de voordrachten van de chirurg BOUMA en de klinisch-chemicus VAN KAMPEN over intoxicatie bij maagbloedingen (1958), waaruit ik het volgende citeer:

„Reeds 21 jaar geleden heeft onze stadgenoot, de internist MEYLER (1936), voor het eerst gewezen op het voorkomen van uremie bij maagbloedingen. VAN KAMPEN en ik menen aan deze waarneming een uitbreiding te moeten geven in zoverre, dat behalve uremie ook icterus, indicanurie en verstoring van het elektrolytenevenwicht kan ontstaan”.

„VAN KAMPEN opperde de mening dat wij hier met een „vergiftiging” door resorptie uit het met bloed overvulde darmkanaal te maken hadden.

„De grote hoeveelheden afbraakprodukten moeten worden uitgescheiden (ureum, urobiline, indican, enz.)”.

„De zeer hoge Na-concentratie van het bloedplasma suggereert een sterke dehydratie”.

„De urine bevatte zeer weinig Na<sup>+</sup> en Cl<sup>-</sup>. Deze retentie . . . moet o.i. worden opgevat als een compensatiemechanisme”.

Over azotemie met hypernatriëmie bestaat een uitgebreide literatuur, die niet gemakkelijk is te overzien. Veel verwarring is er ontstaan, door onvolledige observatie van de meeste beschreven patiënten. Daar de voordrachten van BOUMA en VAN KAMPEN de verwarring zouden kunnen vergroten, wil ik deze van commentaar voorzien.

1. De verhoging van het ureumgehalte van het bloed na grote maagbloedingen is onafhankelijk van elkaar ontdekt door onderzoekers uit 5 verschillende landen (SANGUINETTI 1933, 1934; CHRISTIANSEN 1935; INGEGNO 1935; SUCIC 1935; MEYLER 1935, 1936). De eerste mededelingen waren van SANGUINETTI (1933); deze begreep, dat het ureum ontstond uit het als voedsel verteerde bloed, en raadde aan, de darm te ledigen door coecostomie. Hij kon het ureumgehalte van het bloed doen stijgen door normale mensen bloed per os toe te dienen. Vele onderzoekers hebben de waarnemingen van SANGUINETTI bevestigd (literatuur o.a. bij BOCKUS 1946). Kort na de bloeding stijgen het ureum- en indicangehalte van het bloed en neemt de uitscheiding van deze stoffen met de urine aanzienlijk toe. De hoeveelheid ureum, die ontstaat, is ongeveer gelijkwaardig aan de hoeveelheid eiwit, die met het bloed in de darm komt. Indien een langer durende, ernstige shock ontstaat, worden de niertubuli

beschadigd; deze herstellen pas na weken; ook de lever toont dan meestal afwijkingen. Hierbij stijgen ureum- en indicangehalte van het bloed aanzienlijk; ook worden vele patiënten icterisch.

2. Over de zouthuishouding van dergelijke patiënten waren aanvankelijk slechts weinig gegevens beschikbaar. CHRISTIANSEN (1935) vermeldt met nadruk, dat de azotemie steeds vergezeld werd door achlorurie; MEYLER (1935, 1936) vond overvloedig zout in de urine. De cijfers voor het chloorgehalte van het bloed, die SUCIC (1935) vermeldt, zijn hoog, zonder dat hij hierop de aandacht vestigt. Deze drie onderzoekers raden toediening van veel zoutsolutie aan. Deze met elkaar in strijd zijnde uitkomsten waren voor ons aanleiding om bijzondere aandacht te wijden aan de elektrolythuishouding van patiënten met maagbloedingen. Geheel onverwacht werd gevonden, dat de nier, die ureum, creatinine, indican, kalium en fosfaat in hoge concentratie uitscheidt, natrium en chloor vasthoudt. Soms was er in de geconcentreerde urine minder zout dan in leidingwater. Het chloorgehalte van het bloed en van alle organen die bij obstructie konden worden onderzocht, was aanzienlijk verhoogd. Uitdroging was er niet, de organen hadden een te hoog vochtgehalte; sommige patiënten hadden zelfs oedeem (BORST 1936). Verder onderzoek leerde, dat er niet alleen retentie is van natrium en chloor doch ook van water; het lichaam houdt dus *zoutsolutie* vast. De waterretentie wordt echter ten dele gemaskeerd door het diuretische effect van het ureum (osmotische diurese). Alleen uit het feit, dat de ureumconcentratie in de urine maximaal is, blijkt, dat de nier het vele ureum niet met minder water had kunnen uitscheiden. De retentie van zoutsolutie na bloedverlies door een goed functionerende nier maakt een compensatoir (homeostatisch) mechanisme waarschijnlijk (BORST 1938). Elders (BORST 1941, 1948; BORST e.a. 1953) werd uiteengezet, dat de water- en zoutretentie waarschijnlijk de normale reactie van de nier is op ontoereikende circulatie. Wanneer de vulling van het arteriële systeem onvoldoende is (te lage bloeddruk of te laag minuutvolume) om in de behoefte van het lichaam te voorzien, worden het opgenomen water en het zout niet uitgescheiden, het bloed wordt verdund en het bloedvolume neemt toe. De circulatie verbetert, maar bij hartpatiënten en bij lijdens aan nefrose geeft dit aanleiding tot oedeem; hetzelfde gebeurde bij onze cachectische patiënten met herhaalde maagbloedingen.

3. Daar water en zout beide worden vastgehouden, ontstaat geen hypernatriëmie, tenzij de patiënten het drinken wordt belet. Dit was het geval bij de lijdens aan maagbloedingen, die wij ruim zoutsolutie toedienden, maar water onthielden, en die bovendien door de osmotische diurese veel vocht verloren.

Schijnbaar eenvoudig is de toestand, wanneer gezonde dieren of mensen niet drinken. De wateruitscheiding met de urine wordt dan wel klein, doch door de perspiratio insensibilis wordt de waterbalans sterk negatief. De zoutuitscheiding neemt af, hetgeen begrijpelijk is, omdat de indikking van het bloed tot een te geringe vaatvulling leidt. Het natriumgehalte van het bloed stijgt. Evenals bij de patiënten met maagbloedingen blijft het kaliumgehalte normaal en neemt de kaliumuitscheiding met de urine toe (ELKINTON en TAFTEL 1942; BLACK e.a. 1944). Bij lijdens aan diabetes insipidus die niet drinken, verlopen deze verschijnselen in versneld tempo (BLOMHERT 1956). Sommige schrijvers verbinden aan deze kenmerkende verandering in de elektrolythuishouding de naam „dehydratiesyndroom”. Dit is verwarrend, omdat ook bij patiënten met aanzienlijke oedemen hypernatriëmie kan ontstaan, als de

waterbalans negatief is of te weinig positief in verhouding tot de hoeveelheid opgenomen zout. Als de circulatie dan verbetert (bv. bij hartlijders door digitalis of bij bloedverlies door transfusie), gaan deze patiënten urine met een hoog zoutgehalte uitscheiden, waarbij het zoutgehalte van het bloed normaal wordt. De ontoereikende circulatie is voor het handhaven van de hypernatriëmie dus essentieel, de dehydratie niet. Wel is voorwaarde, dat de patiënt niet naar believen drinkt, daar hij dan blijft drinken tot het natriumgehalte van het bloed normaal is geworden. Dan ontstaan bij patiënten die niet uitgedroogd zijn, oedemen; reeds bestaande oedemen nemen toe.

De laatste jaren zijn vele gevallen van hypernatriëmie en zoutretentie beschreven (literatuur bij ALLOTT 1957); deze komen niet alleen voor bij maagbloedingen doch ook dikwijls na ernstige hersenletsels zoals na auto-ongevallen. Aanvankelijk dacht men aan beschadiging van een „zoutcentrum” in de hersenen (HIGGINS e.a. 1954). Het betrof echter altijd patiënten, die suf of geheel comateus waren, die niet spontaan dronken en die òf te weinig water òf water met zout toegediend kregen. Het is waarschijnlijk, dat de circulatie insufficiënt was door bloedverlies, door traumatische shock of alleen door uitdroging. In de gevallen waarin het ureumgehalte van de urine was bepaald, werd dit altijd hoog bevonden, de nier hield klaarblijkelijk ook water vast (BORST 1951).

4. De giftigheid, dat de giftige werking van bloedafbraakproducten de hoofdoorzaak van de ernstige „toxische” verschijnselen bij maagbloedingen zou zijn, is ook door de navolgers van SANGUINETTI herhaaldelijk overwogen. Veel aanhang heeft dit standpunt niet gevonden, al meent BOCKUS, dat de koorts door de eiwitafbraakproducten veroorzaakt zou kunnen zijn. Hij raadde daarom aan, de patiënten te laxeren. De concentratie van ureum en indol in het bloed van deze patiënten is echter niet zo hoog als van sommige lijdens aan acute of chronische uremie, die het beschreven ziektebeeld niet tonen. De door VAN KAMPEN eveneens beschuldigde overmaat aan urobiline ontstaat alleen bij afbraak van bloed in de weefsels en niet bij rotting van bloed in de darm.

Uit het feit, dat BOUMA een „treffend effect” zag van oleum ricini, kan men geen conclusie trekken, omdat tegelijkertijd voor ruime, intraveneuze vochttoevoer werd gezorgd. Daar de bloeding operatief was gestelpt, kan de circulatie alleen door vochttoevoer in korte tijd zijn verbeterd. Tenslotte is het de vraag, of men met krachtig laxeren geen kwaad kan doen bij patiënten die in of op de rand van shock verkeren.

5. Het grootste gevaar, dat patiënten met recidiverende maagbloedingen lopen, is de onvoldoende circulatie. De hypernatriëmie is waarschijnlijk ook schadelijk voor het centrale zenuwstelsel. Verschijnselen van shock kunnen de indruk wekken van intoxicatie. Sinds 1938 transfunderen wij bij onze patiënten met maagbloedingen zoveel bloed (onlangs 10 liter in 6 dagen), dat de circulatie op een redelijk peil blijft. De vochttopneming wordt niet beperkt. Braakt de patiënt, dan wordt voldoende vocht met weinig zout toegediend. Een enkele maal, vooral bij oudere zieken, is operatie nodig, niet wegens dreigende intoxicatie, maar omdat de bloeding recidiveert en zo hevig is, dat het circulerende bloedvolume niet op peil kan worden gehouden. Ook tijdens en na de operatie vereist de circulatie de grootste aandacht. Men kan niet altijd volstaan met toediening van bloed en water. Bij patiënten met onvoldoende hartactie moet men naast digitalis soms vochtbeperking, diuretica of zelfs een aderlating toepassen. Hoewel laxantia

en clysmata niet worden gegeven, komen de „toxische” verschijnselen zoals door BOUMA en VAN KAMPEN beschreven, ook bij zeer groot bloedverlies niet meer voor.

*Literatuur:* ALLOTT, E. N. (1957) *Lancet* I, 61. — BLACK, D. A. K., MCCANCE en W. F. YOUNG (1944) *J. Phys.* **102**, 406. — BLOMHERT, G. (1956) *Acta med. scand.* **155**, 101. — BOCKUS, H. L. (1946) *Gastroenterology*. Saunders & Co., Philadelphia. Deel 1, bl. 584. — BORST, J. G. G. (1936) *Ned. T. Geneesk.* **80**, 2310; *Z. klin. Med.* **130**, 74; (1938) *Acta med. scand.* **97**, 68; (1941) *Ned. T. Geneesk.* **85**, 1523; (1948) *Acta med. scand. suppl.* 207; (1951) *Lancet* II, 887. — BORST, J. G. G., H. P. VEENING en E. LOPES CARDOZO (1953) *Ned. T. Geneesk.* **97**, 2604. — BOUMA, N. G. (1958) *Ned. T. Geneesk.* **102**, 1715. — CHRISTIANSEN, T. (1935) *Acta med. scand.* **85**, 333. — ELKINTON, J. B. en M. TAFFEL (1942) *J. clin. Invest.* **21**, 787. — HIGGINS, G. e.a. (1954) *Lancet* I, 61. — INGEGNO, A. P. (1935) *Amer. J. med. Sci.* **90**, 770. — KAMPEN, J. VAN (1958) *Ned. T. Geneesk.* **102**, 1715. — MEYLER, L. (1935) *Acta med. scand.* **87**, 313; (1936) *Ned. T. Geneesk.* **80**, 2058. — SANGUINETTI, L. V. (1933) *Arch. argent. Enferm. Apar. dig.* **9**, 68; (1934) **9**, 264 (geciteerd door BOCKUS en INGEGNO). — SUCIC, D. (1935) *Klin. Wschr.* **14**, 1316.

Amsterdam, 20 september 1958

J. G. G. BORST

Het is een bekend verschijnsel, dat er een lange tijd kan verlopen tussen de theoretische verklaring van een bepaalde toestand en de praktische toepassing daarvan. Bij herhaling is er dan ook sprake van een zg. „her-ontdekking”. Onze praktische mededeling (1958) in een korte voordracht voor de Vereniging van Heelkunde had zelfs niet de pretentie van een „her-ontdekking”; ze werd echter gegeven, omdat ons was gebleken, dat bij ernstige maagbloedingen, met een door bloed overvuld darmkanaal, de zich naast de shock ontwikkelende intoxicatie vaak onvoldoende wordt bestreden.

Op grond hiervan en van de zeer korte spreektijd (10 minuten), hebben wij literatuurvermeldingen achterwege gelaten, mede om deze korte mededeling geen zwaarder karakter te verlenen dan ze heeft. De enige uitzondering was Dr. MEYLER, omdat wij met hem over deze zaak overleg hadden gepleegd.

Niettemin is het verheugend, dat deze korte mededeling Prof. BORST heeft geïnspireerd tot een gedeeltelijk literatuur-overzicht. Dat hij tevens meent te moeten schrijven, dat wij „niet op de hoogte” zouden zijn, zullen wij als een, misschien begrijpelijke, maar toch voorbarige conclusie beschouwen.

Daar het door Prof. BORST gegeven overzicht in grote lijnen overeenkomt met onze gegevens, willen wij slechts op die punten ingaan, waar dit niet het geval is.

In de eerste plaats zal het waarschijnlijk wel altijd een academische vraag blijven, of bij de hier bedoelde gevallen de shock dan wel de intoxicatie het grootste gevaar inhoudt. Wanneer de behandeling van de shock *alléén*, niet tot het gewenste doel leidt (zoals ons bij herhaling is gebleken), dan lijkt het logisch, ook de intoxicatie te bestrijden.

Bovendien willen wij er nogmaals op wijzen, dat het symptomcomplex azotemie-icterus-(sub)coma in aansluiting op massale maag- of duodenumbloedingen tamelijk veelvuldig voorkomt en somtijds ondanks correcte chirurgische bloedstelping en „gebruikelijke” shock-therapie, met de dood eindigt. Deze verschijnselen doen zich *niet* voor bij de operatief behandelde patiënten met leverruptuur, extra-uteriene graviditeit en dergelijke, waarbij bloedverlies en shock op zijn minst even ernstig kunnen zijn, maar waarbij het verloren gegane bloed bij de operatie uit de buikholte

wordt verwijderd.

Wij blijven er dan ook van overtuigd, dat de enorme bloedmassa, die zich bij onze patiënten in het darmkanaal had opgehoopt en daar in vertering was overgegaan, een belangrijke, zo niet beslissende betekenis heeft gehad, en dat snelle verwijdering ervan gewenst was.

Wij blijven daarnaast van mening, dat de *vochttoevoer* (in de door ons bedoelde gevallen), naast de andere maatregelen, bij voorkeur dient te geschieden met een invert-suiker-oplossing en niet met de *on-fysiologische* „fysiologische zoutoplossing” van 900 mg NaCl per 100 ml water!

In punt 4 stelt Prof. BORST vast: „overmaat urobiline ontstaat alleen bij afbraak van bloed in de weefsels en niet bij rotting van bloed in de darm”. Helaas ontbreekt op dit punt literatuur-verwijzing. Juist deze aangelegenheid wordt door ons sinds enige tijd onderzocht — het is een klinisch-chemisch belangrijk onderwerp — en onze bevindingen zullen te gelegener tijd worden gepubliceerd.

Tenslotte, dat de darm *overvuld* met bloed, geen toxische verschijnselen zou geven, blijft in tegenspraak met onze waarnemingen.

Wij zijn gaarne bereid, onze gegevens met die van Prof. BORST uit te wisselen en nader te bespreken om deze tegenstrijdigheid op te lossen.

*Literatuur:* BOUMA, N. G. en J. VAN KAMPEN (1958) *Ned. T. Geneesk.* **102**, 1715.

Groningen, 30 september 1958

N. G. BOUMA,

E. J. VAN KAMPEN

#### ATARACTICA

Naar aanleiding van het artikel van VAN NOUHUYS (1958), waarin op bl. 1969 staat: „Geelzucht is er niet van vermeld” (van promazine), kunnen wij mededelen, dat wij in paviljoen X van het Noodziekenhuis Zeeburg voor Onrustige Bejaarden, twee patiënten hebben behandeld, die icterus hadden gekregen bij gebruik van Largactil. Toen de toediening van het middel was stopgezet, verdween de icterus, maar deze ontstond opnieuw, toen wij begonnen met toediening van promazine. De leverfunctieproeven waren gestoord zoals bij stuwing in de galcapillairen wordt gezien. Bovendien is ons gebleken, dat er van promazine een hogere dosis nodig is dan van chloorpromazine om angst en onrust te doen verminderen. Promazine is dus een middel, dat niet zonder controle mag worden gegeven.

*Literatuur:* NOUHUYS, F. VAN (1958) *Ned. T. Geneesk.* **102**, 1966.

M. C. MACKENZIE-VAN DER NOORDAA

R. M. VAN DER HEIDE

Amsterdam, 13 oktober 1958

Ik ben de collegae MACKENZIE-VAN DER NOORDAA en VAN DER HEIDE erkentelijk voor hun welkome aanvulling op mijn artikel.

's-Gravenhage, 20 oktober 1958

F. VAN NOUHUYS

#### DE BEHANDELING DER GROTE MAAGBLOEDING MET BLOEDTRANSFUSIE, EENVOUDIGE PSYCHOTHERAPIE, DIEET NAAR „VRIJE KEUZE” EN EVENTUEEL OPERATIE

In hun artikel over de behandeling der grote maagbloeding vermelden GROEN en BOERRIGTER (1958), dat „velen” tot de voorstelling waren gekomen, dat maagzuur — hetwelk ook bij voedselonthouding voortdurend wordt afgescheiden — „nadeliger kan zijn voor de genezing van het ulcus dan neutralisatie door voedsel”, dus verantwoordelijk is voor het