

glionblokkeerders, die, wellicht door hun sensibiliserende invloed voor circulerende (nor-)adrenaline, doorgaans teleurstellende resultaten hebben opgeleverd. De merkwaardige situatie doet zich nu voor, dat elk der drie genoemde groepen van te prefereren pharmacica fervente voor- en tegenstanders bezit. De wisselende waardering spruit hierbij ongetwijfeld niet alleen voort uit persoonlijke ervaringen, opgedaan bij een te klein, voor statistische analyse ontoereikend aantal patiënten, doch wordt mede veroorzaakt door de specifieke eigenschappen der aandoeningen in kwestie en de beoordeling van wat men als „betrouwbaar onderzoek” kan laten gelden, hetgeen in het volgende nader moge worden toegelicht:

A. De perifere vaatziekten worden gekenmerkt door een chronisch verloop met spontane remissies. A priori is dus te verwachten dat het succes van een behandeling moeilijk is waar te nemen tegen de achtergrond van een controlegroep. Daar voorts de klachten 's winters plegen te overwegen, zal een geprolongeerde medicamenteuze behandeling veelal in dit jaargetijde aanvangen. Met het voortschrijden van het seizoen kunnen de klachten verminderen — post aut propter therapiam? De voor de hand liggende oplossing van dit dilemma zou zijn, in de statistiek ook patiënten op te nemen, wier klachten en behandeling in de zomer beginnen. Maar een lijder aan morbus Raynaud die zijn arts voor het eerst in het warme jaargetijde raadpleegt, zal ongetwijfeld in ernstiger mate aan de ziekte lijden en dus wellicht minder gunstig op de therapie reageren dan zijn winterse dode-vinger-lotgenoot. Een egaal over de seizoenen verdeelde statistiek geeft dus geen zuiver beeld.

B. Een moeilijkheid van geheel andere aard betreft de botsing tussen verantwoord objectief onderzoek van de gestoorde circulatie en de bruikbaarheid van de resultaten van dit onderzoek voor de patiënt. Immers, de beoordeling van de bloedvoorziening met moderne technieken, die de toets der wetenschappelijke kritiek kunnen doorstaan, zal methoden zoals oscillometrie en meting der huidtemperatuur omvatten — om te zwijgen van nóg verfijndere analyses. Deze onderzoeken moeten worden verricht onder constante (doch van onderzoeker tot onderzoeker sterk wisselende, dus onderling moeilijk vergelijkbare) omstandigheden van temperatuur en vochtigheid. Dit is maar al te sterk in tegenspraak met de variërende milieu-invloeden waaraan de patiënt in het dagelijks leven is blootgesteld, zodat de waarde van menig op zichzelf betrouwbaar onderzoek voor een beoordeling van het effect van farmacotherapie aanvechtbaar is! Onder inachtneming van de eerder genoemde restricties van statistische aard is dus het helen van ulcera en het verminderen van claudicatio-pijnen veelal een betrouwbaarder criterium dan een verbetering van het lege artis gemeten doorstromingsvolume.

C. Een verdere bedenking houdt in, dat zelfs een duidelijke vaatverwijding — hetzij, bij de ziekte van Raynaud, van het aangetaste gebied zelf, hetzij, bij oblitererende aandoeningen, van gezonde collateralen

— op zichzelf nog geen waarborg biedt voor een therapeutisch succes: de in de slotzin der vraag geopperde kwade kans van een preferentiële betere doorbloeding juist in gezond weefsel blijkt zeer reëel te zijn, zoals in een alleszins lezenswaardig artikel van GILLESPIE (1959) wordt aangetoond. Met name blijkt een gestoorde spiercirculatie, daar de spiervaten notoor minder sterk op vaatverwijders reageren dan huidvaten, na gebruik van vasodilatantia menigmaal nog slechter te worden, daar het bloed gemakkelijker naar elders kan afvloeien. Het gevolg kan dus zijn, dat claudicatiepijnen nog toenemen! Maar zelfs in partieel afgesloten huidvaten vond genoemde onderzoeker soms overeenkomstige resultaten. Zelfs het afgezaagde adagium: „Baat het niet, het schaadt ook niet” gaat dus voor deze vorm van therapie niet steeds op.

D. Het voorgaande betoog kan reeds verklaren, waarom het onmogelijk is, een gefundeerd oordeel te geven over „de” therapeutische waarde van α -sympathicolitica, β -sympathicomimetica en spasmolytica bij perifere doorstromingsstoornissen. Daar komt nog bij, dat de literatuur verrassend weinig onderzoeken vermeldt, waarbij *verschillende* middelen *onderling* worden vergeleken. Een van de weinige uitzonderingen vormt de publikatie van STALLWORTH en medewerkers (1958). Voor de praktijk heeft echter zelfs dit onderzoek, waarbij nylidrine, azapetine (Ilidar), tolazoline en isoxsuprine werden vergeleken, weinig waarde, daar de *acute* effecten na intraveneuze toediening van deze stoffen bij een klein aantal patiënten onder standaardcondities werden nagegaan. Het merendeel der publikaties houdt zich echter slechts bezig met de vraag, of één onderzochte stof al dan niet succes heeft; deze „zwart-wit”-vraagstelling sluit een meer genuanceerd oordeel over eventuele voorkeur bij voorbaat uit. De scepsis, waarmede menige claim op dit gebied — waarlijk niet uitsluitend in de reclameliteratuur — moet worden beschouwd, houdt echter een tolerant standpunt in ten opzichte van de opgesomde middelen van voorkeur, wier waarde slechts van geval tot geval ex iuvantibus kan worden bepaald.

Literatuur: Editorial (1959) *New. Engl. J. Med.* **261**, 1017. — GILLESPIE, J. A. (1959) *Lancet* II, 995. — STALLWORTH, J. M., W. H. LEE, C. BELISLE en D. B. NUNN (1958) *Amer. Surg.* **24**, 700.

INGEZONDEN

ENCEPHALITIS POSTVACCINALIS

Naar aanleiding van het antwoord op Vraag 26 (1962) zou ik het volgende willen opmerken:

Bij de ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen pokken is de beantwoording van de vraag of deze vaccins zullen leiden tot een vermindering van de verkregen postvaccinale encephalitis bijzonder moeilijk, omdat de frequentie van deze encephalitis laag is, en in het ongunstigste geval op ongeveer 1 per 3.000 primo-vaccinaties bij oudere kinderen en volwassenen kan worden gesteld.

Het gebruik van 2 ml vaccinia-gammaglobuline gelijktijdig met de primovaccinatie vermindert de kans op encephalitis postvaccinalis, zoals door de beantwoorder van vraag 26 wordt betoogd, volgens de beste schatting met

77 pct. Volledigheidshalve had hieraan moeten worden toegevoegd, dat de slechtste schatting slechts 28 pct bedraagt. Bij zuigelingen wordt bij primo-vaccinatie tegen pokken vaccinia-gammaglobuline niet toegepast; immers de frequentie van postvaccinale encephalitis bedraagt daar slechts 1 op ongeveer 17.000 en komt hierdoor geheel overeen met de frequentie die bij een onderzoek van ruim 100.000 primo-vaccinaties bij militairen met gelijktijdige toediening van vaccinia-gammaglobuline werd gevonden (NANNING 1961).

Bij de ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen pokken is evenwel het uitgangspunt, de met de vaccinatie verloopende in vele gevallen zeer ernstige vaccinatieziekte te mitigeren of geheel te verminderen zonder te groot verlies van de te verkrijgen immuniteit.

Dat dit kan worden gerealiseerd, is reeds bewezen. Aan de internationaal geldende regels, dat een nationaal geautoriseerde entstof moet worden gebruikt, kan worden voldaan door enige tijd na de primo-vaccinatie een revaccinatie met die erkende entstof te laten volgen.

Over de frequentie van postvaccinale encephalitis bij de toepassing van het geïnactiveerde vaccin of het avirulente vaccin kan op dit ogenblik nog weinig worden gezegd; een totaal van 10.000 op deze wijze verrichte primo-vaccinaties zegt niets, ook al is hierbij geen postvaccinale encephalitis voorgekomen. Hoewel sommige auteurs het verband tussen de ernst van de vaccinatieziekte en de postvaccinale encephalitis ontkennen en er in tegendeel gevallen zijn beschreven waarbij na een zeer licht verloopende vaccinatieziekte toch een post-vaccinale encephalitis ontstond, blijven dit toch uitzonderingen. Op 200 gevallen van postvaccinale encephalitis uit het materiaal van de Nederlandse Encephalitis Commissie zouden 6 van deze gevallen zijn voorgekomen.

Neemt men als frequentie van postvaccinale encephalitis 1 op de 3000 primo-vaccinaties aan, dan moeten er voor deze 200 gevallen 600.000 primo-vaccinaties zijn verricht; de vraag blijft nu: op hoeveel van deze vaccinaties volgde een lichte ent-reactie? In het militaire materiaal zijn hierover voldoende gegevens te vinden en men kan door óf de hoogte van de maximale temperatuur, óf het totaal aantal koortsdagen, óf het aantal dagen van verblijf in de ziekenzaal trachten, dit meer of minder scherp te benaderen.

Voor onze berekening gaan wij uit van een ongunstigste schatting van 10 pct en een gunstigste van 40 pct lichte ent-reacties na primo-vaccinatie. In het eerste geval 10 pct lichte, 90 pct zware ent-reacties vinden wij 6 encephalitis-gevallen op 60.000 lichte ent-reacties (d.i. 1:10.000) en 194 encephalitis-gevallen op 540.000 zware ent-reacties (d.i. 1:2800). In het tweede geval 40 pct lichte, 60 pct zware ent-reacties vinden wij 6 encephalitis-gevallen op 240.000 lichte ent-reacties (d.i. 1:40.000) en 194 encephalitis-gevallen op 360.000 zware ent-reacties (d.i. 1:1800).

Bij de toepassing van het verzwakte vaccin is reeds nu gebleken dat het percentage zwaardere ent-reacties na primo-vaccinaties nog geen 3 pct bedraagt, d.w.z. dat er bijna 100 pct lichte ent-reacties voorkomen. Het wordt aan de lezer overgelaten, te berekenen welke waarde het toedienen van vacciniagammaglobuline hierbij nog heeft. Indien men, zich baserend op de lage encephalitisfrequentie bij de primo-vaccinatie van zuigelingen, de toediening van vaccinia-gammaglobuline niet noodzakelijk acht, dan is bij de theoretisch berekende aanzienlijk lagere frequentie van postvaccinale encephalitis bij gebruik van „verzwakte vaccins”, toediening van deze gammaglobuline zeker niet nodig.

Maakt men bezwaren wegens de verondersteld korter durende immuniteit bij gebruik van „verzwakte vaccins”, dan is hiervoor door middel van tijdig uitgevoerde revaccinatie

met de klassieke kalfvaccine een oplossing te vinden. Men verricht op deze wijze met deze thans zeer virulente vaccine slechts een revaccinatie, waarbij de kans op postvaccinale encephalitis is te verwaarlozen.

Niet te verwaarlozen is de winst, verkregen door een primo-vaccinatie vrijwel zonder enige vaccinatieziekte. Hiertegenover staat de primo-vaccinatie met de klassieke kalfvaccine, gecombineerd met 2 ml vacciniagammaglobuline, in 60 tot 90 pct der vaccinaties gevolgd door zeer ernstige vaccinatieziekte.

Voor leger en luchtmacht zijn de hierboven verkregen argumenten aanleiding geweest de klassieke kalflymfe bij de primo-vaccinatie tegen pokken te vervangen door het verzwakte ei-vaccin, waarbij na een half jaar revaccinatie met de klassieke vaccine volgt, die de reeds ontstane immuniteit kan verhogen en tevens de internationale erkenning van de verrichte vaccinaties mogelijk maakt.

Uit het antwoord op Vraag 26 zou men moeten afleiden, dat men een met verzwakt ei-vaccin geïmmuniseerd persoon gedurende het eerste half jaar volgende op de primo-vaccinatie als niet-immuun moet beschouwen. Dit mist elke grond; immers bij revaccinatie op grote aantallen vrijwilligers is overduidelijk gebleken, dat deze immuniteit gedurende die periode en misschien nog langer ruim voldoende is.

Literatuur: NANNING, W. (1961) *Encephalitis postvaccinalis*. Proefschrift Leiden. — Vraag 26 (1962) *Ned. T. Geneesk.* 106, 1302.

s'Gravenhage, 6 juli 1962

Dr. B. J. W. BEUNDERS,
kolonel-arts,
hoofd Dienst Militaire
Gezondheidszorg en
Gezondheidstechniek

Bij de beantwoording van vraag 26 hebben wij gebruik gemaakt van gepubliceerde gegevens die voor een ieder toegankelijk zijn. Wij verstaan onder ei-vaccine een pokstof die verkregen is door calvine een of meermalen in kippechorio-allantois te passeren. Zulk een entstof werd onder meer door PANDIT en VENKATRAMEN (1949) bij kinderen beproefd, waarbij de groepsimmuniteit tegen vaccinia 2,8 maal zwaker bleek te zijn dan bij normaal gevaccineerden na 4 jaren.

CABASSO e.a. (1954) hebben, om deze verandering te voorkomen, een vaccine bereid waarbij de calvine een minimum-aantal malen in eieren was gepasseerd. Over de immunogeniteit van de laatste entstof zijn niet voldoende bijzonderheden gepubliceerd.

Indien men calvine passeert in weefselkweken van kippecellen, neemt de virulentie van het virus geleidelijk af, en parallel daarmee vermindert het immunogene vermogen: tussen de 50e en 170e passage gaf zulk virus langs intradermale weg nog slechts bij 25 pct der gevaccineerden gedurende 6 maanden immuniteit tegen vaccinia (RIVERS e.a. 1939). Onze mening dat dergelijke vaccines in immunogeen opzicht minder werkzaam zijn, is dus op aanwijsbare feiten gegrond. Overigens mag men vaccinia-immuniteit niet gelijk stellen aan variola-immuniteit. De pathogenese van beide infecties is principieel verschillend.

De door inzender gevolgde berekening van het encephalitisrisico gaat uit van een aantal premissen en heeft betrekking op calvine, niet op bovenbedoelde veranderde vaccines. Wij nemen dan ook gaarne met de inzender aan, dat het encephalitisrisico van zulke vaccines onbekend is. Dit is de reden waarom wij het gebruik van gammaglobuline bij noodzakelijke primaire entingen van oudere kinderen en volwassenen hebben aanbevolen.

De inzender doet een aantal mededelingen over een eigen entstof tegen pokken, die wordt omschreven als „verzwaakt ei-vaccin”. Bijzonderheden over de bereiding daarvan staan ons niet ter beschikking. Deze entstof zou volgens inzender voldoende immuniteit geven; de kans op encephalitis, hoewel niet bekend, zou te verwaarlozen zijn; om formele redenen zou, ter verkrijging van een internationaal vaccinatiebewijs, na enige tijd een revaccinatie met een erkende entstof noodzakelijk en afdoende zijn; tenslotte zouden het leger en de luchtmacht deze entstof reeds hebben ingevoerd.

Met voorbehoud nemen wij van al deze mededelingen kennis. Zolang de cijfers en onderzoekuitkomsten waarop ze moeten worden gegrond voor ons niet toegankelijk zijn, is discussie hierover op deze plaats onvruchtbaar. Wij willen daarom volstaan met slechts enkele opmerkingen naar aanleiding van het ingezonden stuk.

Het is niet duidelijk bij welke graad de inzender een vaccinatiereactie een „zeer ernstige ziekte” gaat noemen. Ook blijkt niet, tot welke graad een verlies aan immuniteit door inzender nog toelaatbaar wordt geacht. Om deze zaken tegen elkaar te kunnen afwegen, is echter een definitie van beide grenzen noodzakelijk.

Wij verwonderen ons dat er in het leger bij 60 tot 90 pct der primovaccinaties een zeer ernstige ziekte zou ontstaan. Dit zou moeten blijken uit cijfers die aangeven enerzijds de ziektefrequentie (morbidity-rate) en anderzijds de frequentie van „ernstige” gevallen onder de zieken. Ter benadering van het laatstgenoemde zou men aan de bepaling van een high-fever-rate kunnen denken. Wij zijn benieuwd naar publicatie van zulke waarden voor leger en luchtmacht.

De beste schatting van de encephalitis-reductie door gammaglobuline is 77 pct. Dit is niet de hoogste of gunstigste schatting, maar de best mogelijke of meest verantwoorde benadering van de werkelijkheid op grond van beschikbare onderzoekresultaten. Bij herhaling van de proef zou men door louter toeval zowel hogere als lagere waarden kunnen vinden. Voor het T.N.O.-onderzoek werd door Dr. NANNING als benedengrens van het (eenzijdige) 95 pct-vertrouwensinterval, 28 pct genoemd. Zolang er geen gegevens zijn die betere schattingen mogelijk maken, doet men verstandig, uit te gaan van de thans meest verantwoorde, dus beste schatting. Invoering van een andere levende entstof zonder gammaglobuline veronderstelt het vóóruit weten van de encephalitisfrequentie en de nutteloosheid van gammaglobuline hierbij. In het algemeen verkrijgt men zulke kennis door proefneming met inschakeling van een vergelijkbare controlegroep of een groep die volgens een gangbare methode met bekend gunstig effect wordt behandeld.

De formele zijde mag uit medisch oogpunt misschien weinig interessant schijnen, deze is toch gegrond op hygiënische garanties die men bij de internationale uitwisseling over en weer wenst te ontvangen. Men zal bij enigerlei voorbehandeling het verstrekken van internationale vaccinatiebewijzen uitstellen, totdat vaccinatie met bekende pokstof in de voorbehandelde personen een primaire pokpuist heeft doen ontstaan. Deze verrichting zou dan onder primovaccinatie kunnen worden genoteerd als succesvol. Indien de reactie anders uitvalt, kan niet zonder meer van revaccinatie worden gesproken. Wordt de gevaccineerde voorbehandeld met een entstof die, zoals de inzender verzekert, een aanvaardbare immuniteit tegen vaccinia opwekt, dan voorspellen wij evenredig hiermede moeilijkheden bij de verkrijging van de gewenste reactie op de normale enting in tweede instantie.

Aangezien de bescherming tegen variola het uitgangspunt blijft en de immuniteit hiertegen niet eenvoudig kan worden getoetst, moet vaccinatie met minder immunogene stammen

als onzeker worden gekenmerkt. Gelukkig wordt het gestelde dilemma tussen bescherming en tijdelijk ongemak voor het leger binnenkort tot kleine proporties teruggebracht. Onder de lichten van 1946 of later zullen immers veel minder ongevaccineerden voorkomen.

Literatuur: CABASSA, V. J. e.a. (1954) Primary response to glycerinated or dried smallpox vaccines of calf lymph or chick embryo origin. *Amer. J. publ. Hlth.* **44**, 194. — PANDIT, C. G. en K. V. VENKATRAMAN (1949) On reactions following revaccinations with vaccinia virus preparations. *Indian J. med. Res.* **37**, 365. — RIVERS, TH. M., S. M. WARD en R. D. BAIRD (1939) Amount and duration of immunity induced by intradermal inoculation of cultured vaccine virus. *J. exp. Med.* **69**, 857.

Amsterdam, 31 juli 1962

REDACTIE

BOEKAANKONDIGINGEN

W. BRÜHL, *Leitfaden der Gastroskopie*. Gastrophotographie und Magenbiopsie. 2e druk. 95 bl., 52 fig. (waaronder gekleurde). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962. Prijs: ing. DM. 19,80.

Dit boek is de uitwerking van het gastroscopische gedeelte van de in 1951 door H. KALK en W. BRÜHL uitgegeven *Leitfaden der Laparoskopie und Gastroskopie*. Het behandelt op beknopte wijze (95 bl.) de apparatuur, de methodiek en de belangrijkste bevindingen van het gastroscopisch onderzoek. De nadruk wordt gelegd op de mogelijkheden van dit onderzoek bij de vroege diagnose van maagkanker. De schema's zijn duidelijk; het boek bevat een aantal goed geslaagde gastroscopische kleurenfoto's. Bij de bespreking van de apparatuur worden de buiten Duitsland vervaardigde apparaten slechts terloops genoemd. Zo mist men een bespreking van de fiberscoop, terwijl omgekeerd nog merkwaardig veel aandacht wordt besteed aan het onderzoek met de starre, rechte gastroscop van Korbsch. De ongerichte zuigbiopsie van het maagslijmvlies heeft de endoscopist geleerd, bij het stellen van de diagnose „gastritis” voorzichtig te zijn. Het is daarom juist, dat hieraan de nodige plaats is ingeruimd. De gevaren van het gastroscopisch onderzoek en van de hierbij gebruikelijke anesthesie van de keel worden mijns inziens voor een boek dat zich tot beginners richt, te veel gebagatelliseerd.

Voor wie zich in kort bestek omtrent de klassieke gastroscopie wil oriënteren, kan dit heldere boekje zeker worden aanbevolen.

O. J. TEN THIJJE, *Utrecht*

Progress in hematology. Vol. III. Onder redactie van L. M. TOCANTINS. 384 bl., figuren. Grune & Stratton, New York, Londen 1962. Prijs: geb. \$ 16,50.

Het derde deel van dit boek bezit dezelfde goede kwaliteiten als de vorige delen. Het geeft in 15 artikelen een panorama van de verschillende facetten in de hematologie, waarvan nieuwe aanwinsten of andere gezichtspunten zijn te vermelden. Het beantwoordt dus volkomen aan hetgeen de titel belooft. Het boek is geen vervolg op de beide eerste delen, doch een nieuwe en zeer waardevolle verzameling opstellen. De uitgebreide literatuurlijst na elk artikel maakt het mogelijk, uitgaande van het overzichtsartikel, de desbetreffende literatuur na te slaan en zich meer te verdiepen in de vraagstukken.

Ook in dit boek is weer gezorgd voor een verantwoorde spreiding over het steeds groter wordende terrein van de hematologie. Ik juich de periodieke verschijning van deze bundels toe en wens de redacteur TOCANTINS geluk met deze nieuwe selectie.

S. I. DE VRIES