

roodvonksyndroom gehandhaafd zien. Beide namen wij scarlatina bij brandwond-patiënten waar, zonder angina. Zouden wij dan moeten gaan spreken van acute tonsillitis met exantheem zonder tonsillitis?

6. Preventie van scarlatina door behandeling van angina met penicilline is niet mogelijk, zegt collega KUYPERS. Dit is juist, want scarlatina is geen complicatie. Behandeling van roodvonk zelf met penicilline is wel noodzakelijk om verwickelingen te voorkomen. Het is onjuist, dit ziektebeeld, dat én in het verleden, én in mijn eigen 20 jaar ervaring dikwijls een ernstige ziekte is gebleken, zonder meer bij acute tonsillitis onder te brengen, waarvoor collega KUYPERS acetosol-behandeling voldoende acht.

7. Tenslotte nog dit: moeten wij van tonsillitis blijven spreken, terwijl $\frac{3}{4}$ van de kinderen — althans in mijn rayon — van hun tonsillen ontdaan zijn?

Amersfoort, 8 juni 1964

J. DRUKKER

BEHANDELING VAN HET ULCUS CRURIS DOOR ONDERBINDEN VAN DE VENAE PERFORANTES

Met dank hebben wij de aanvulling* op ons artikel van de collegae VAN DER LUGT, UBBENS en WIGGERS (1964) ontvangen. Met het in hun opmerking gestelde kunnen wij het geheel eens zijn. Alle in onze kliniek geopereerde patiënten werden gedurende ongeveer acht weken nabehandeld met een comprimerend verband; incidenteel werd bij zeer ernstige huidafwijkingen en cellulitis deze periode nog met enkele maanden verlengd.

Het belang van deze maatregel kan dus door ons alleen maar worden onderschreven; het was slechts de bedoeling te vermelden, dat de vroeger vaak zeer langdurige nabehandeling met comprimerende verbanden, bij het gebruik van onze operatie-methode vaak aanzienlijk is bekort.

Literatuur: LUGT, L. VAN DER (1964) *Ned. T. Geneesk.* 108, 1194.

Utrecht, 8 juni 1964

H. A. HUYSMANS
W. M. OOSTERWIJK

*Bij het ingezonden stuk op bl. 1194 had als mede-ondertekenaar ook vermeld moeten worden: K. WIGGERS.

DE GEVAREN VAN SULFONAMIDEN MET LANGDURIGE WERKING

In uw „Commentaar” (1963) over de gevaren van sulfonamiden met langdurige werking werd gesteld, dat dergelijke sulfapreparaten een geringer bacteriostatisch effect zouden hebben dan uit de bloedspiegel zou kunnen worden afgeleid, aangezien de aan plasma-eiwitten gebonden fracties in dit opzicht onwerkzaam zouden zijn. Blijkens een mededeling van MINKENHOF (1963) is dit echter niet in overeenstemming met de klinische ervaring, die met langwerkende sulfonamiden werd opgedaan en die zeer gunstig genoemd mag worden.

In dit verband zou ik uw aandacht willen vestigen op het artikel van MADSEN e.a. (1963). Deze auteurs verwerpen de oudere stelling omtrent de onwerkzaamheid der gebonden fractie. Anderzijds wordt gewezen op de onwenselijkheid van sulfatherapie tijdens de zwangerschap, daar een teratogeen effect geenszins uitgesloten mag worden geacht. Dit type preparaten is dus gecontra-indiceerd tijdens de gehele zwangerschap en niet alleen aan het einde daarvan.

Overigens hebben volgens bovengeciteerd artikel de sulfonamiden met langdurige werking hun klinisch nut ten volle bewezen.

Literatuur: Commentaar (1963) *Ned. T. Geneesk.* 107, 2052. — MADSEN, S. T., Ø. ØVSTHUS en J. BØE (1963) *Acta med.*

scand. 173, 707. — MINKENHOF, J. E. (1963) *Ned. T. Geneesk.* 107, 2171.

's-Gravenhage, januari 1964

A. J. BOERMAN

MADSEN en medewerkers vonden een nauwe correlatie tussen het gehalte aan niet-geacetyleerd sulfonamide in het bloed en de bacteriostatische titer van dat bloed. Verder bleek de verhouding tussen deze twee waarden bij sulfonamiden, die sterk aan eiwit zijn gebonden (Madribon, Lederkyn) en een minder sterk gebonden sulfonamide (sulfadiazine) ongeveer eender te zijn, hetgeen men niet zou verwachten als alleen het niet-gebonden sulfonamide werkzaam zou zijn.

Op de bepaling van de bacteriostatische titer is echter kritiek mogelijk. Het serum werd nl. verdund met een verdunningsvloeistof, die geen eiwit bevatte. Bij elke volgende verdunningsstap gaan de buisjes dus minder eiwit bevatten. Dit kan dissociatie van het sulfonamide en het eiwit hebben teweeggebracht, zodat er bij sterke verdunning vrijwel alleen ongebonden sulfonamide in de buisjes aanwezig is. Het bovengenoemde bewijs is door deze proeven dan ook niet geleverd.

Wat de opmerking over het mogelijk teratogeen effect van sulfonamiden betreft, dat bezwaar geldt dan toch alleen voor de eerste drie tot vier maanden van de zwangerschap en niet voor de latere periode van de zwangerschap.

Amsterdam, juni 1964

REDACTIE

In uw „Commentaar” (1963) wordt aan de langwerkende sulfonamiden een bepaalde positie toegekend.

De opgegeven literatuur verwijst echter naar bronnen van 3-4 jaar oud (ANTON 1960; NEWBOULD en KILPATRICK 1960); juist in deze spanne tijds heeft het onderzoek naar beide aangerode problemen — eiwitbinding en kernicterus — belangrijke vorderingen gemaakt.

Sulfonamiden hebben vele eigenschappen — zij het in wisselende mate — gemeen; ze tonen echter anderzijds zulke belangrijke verschillen, dat generaliseren bij deze sterk samenhangende groep stoffen niet mogelijk blijkt.

ANTON, en NEWBOULD en KILPATRICK gebruikten o.a. sulfamethoxy-pyridazine (Kynex, Lederkyn) voor hun onderzoek, evenwel geen sulfadimethoxine (Madribon), dat als langwerkende sulfonamide op belangrijke punten van sulfamethoxy-pyridazine afwijkt.

Niet alleen de langwerkende, doch alle sulfonamiden binden zich in wisselende mate aan de plasma-eiwitten; sterke eiwitbinding is echter geen typisch kenmerk voor langwerkende sulfonamiden (RIEDER 1963).

De in uw „Commentaar” aangehaalde publikaties beschrijven resultaten van onderzoeken in vitro. Bij de dierproef en bij de mens liggen de verhoudingen totaal anders, met name komt bij proeven in vitro niet naar voren, dat de eiwitbinding in vivo „los” en reversibel is.

Ook bij het onderzoek naar de werking van sulfonamiden is het knelpunt, dat de in vitro gevonden resultaten slechts voor een klein gedeelte de werking bij de mens verklaren kunnen.

Niet alleen kan de betekenis van de eiwitbinding van langwerkende sulfonamiden in vivo bij de mens dus niet aangegeven worden, doch bovendien moeten er andere criteria — in vivo bepaald — bij de beoordeling van de therapeutische mogelijkheden van deze groep van stoffen gehanteerd worden. RIEDER (1963) en RIEDER en BÖHMI (1963) concluderen dat er minstens twee nodig zijn: de concentratie in het ultrafiltraat van het plasma (plasma-water) en de antibacteriële activiteit, de specifieke antibacteriële werking.

Een hele reeks van eigenschappen: antibacteriële activiteit, resorptie, bloedspiegel, uitscheiding, oplosbaarheid,

dissociatiegraad, toxiciteit, tolerantie, klinisch-therapeutisch effect, enz. moeten — om een zuiver beeld over het „chemotherapeutisch potentieel” van het sulfonamide te vormen — bekend zijn (WALTER 1963).

Bij de indrukwekkende onderzoeken over de ontstaanswijze van kernicterus, die L. JOHNSON in samenwerking met BLANC en anderen (1961) publiceerde, werd een bepaalde rattenstam (de „Gunnstrain”) gebruikt, waarbij aangeboren geelzucht voorkomt. Bij deze ratten neemt de kern-icterus — wanneer de bilirubinemie stijgt — toe, en dit is eveneens het geval, wanneer er van hypoproteïnemie, vroeggeboorte, slechte gezondheidstoestand en blootstellen aan een verhoogde spiegel van anionen van organische aard — waaronder sulfonamiden — sprake is.

BLANC en JOHNSON (1959) vermelden echter nog een andere conclusie uit hun onderzoek; bij proeven met sulfafurazol (Gantrisin) in doses, die drie maal de therapeutische dosering bij de mens bedroegen, zagen zij dat „sulfonamides do not produce kern-icterus in normal newborn rats, nor do they alter the blood-brain barrier”.

SILVERMAN e.a. (1956) komen tot de conclusie, dat profylaxe met een penicilline-sulfisoxazol-combinatie gepaard gaat met toenemende frequentie van kern-icterus. Deze studie handelt dus over een kortwerkend sulfonamide, dat parenteraal als di-etholamine-verbinding toegediend werd.

Vele gynaecologen (LUCEY en DRISCOLL 1959; MULLA 1960; BLACK 1961; KAITZ en HADDER 1961; HELD 1962) bevelen de behandeling van urineweg-infecties bij zwangeren met sulfonamiden aan, hoewel zij op de hoogte zijn van de bevindingen van SILVERMAN. Deze clinici wijzen op het mogelijke risico bij de praematuritas en erythroblastosis, doch zij vermelden het voorkomen van kern-icterus niet.

Bij de vele klinische onderzoeken over het langwerkende sulfadimethoxine werd er geen kern-icterus geconstateerd, zulks in tegenstelling tot de bevindingen bij de proeven van BLANC en JOHNSON (1959) en JOHNSON e.a. (1961) met ratten, die een deficiëntie tonen aan glucuronyl-transferase, welk tekort ook bij prematuren voorkomt.

Tot nu toe is er geen solide brug te slaan tussen de resultaten van de experimenten met dieren en de kliniek, en zal de uitspraak — dat men met het toedienen van langwerkende sulfonamiden bij zwangeren een fout maakt — moeten worden teruggebracht tot een herhaling van de waarschuwing, dat men bij zwangeren terughoudend moet zijn met toediening van pharmaca.

Literatuur: ANTON, A. H. (1960) *J. Pharmacol. exp. Ther.* **129**, 282. — BLACK, M. E. (1961) *J. nat. med. Ass. (N.Y.)* **53**, 499. — BLANC, W. A. en L. JOHNSON (1959) *J. Neuropath. exp. Neurol.* **18**, 165. — HELD, E. (1962) *Praxis* **51**, 102. — JOHNSON, L. e.a. (1961) *Amer. J. Dis. Child.* **101**, 322. — KAITZ, A. L. en E. W. HADDER (1961) *New Engl. J. Med.* **265**, 667. — LUCEY, J. F. en T. J. DRISCOLL (1959) *Pediatrics* **24**, 498. — MULLA, N. (1960) *Obstet. and Gynec.* **78**, 89. — NEWBOULD, B. B. en R. KILPATRICK (1960) *Lancet* **I**, 887. — RIEDER, J. (1963) *Arzneimittel-Forsch.* **13**, 81. — RIEDER, J. en E. BÖHM (1963) III. Int. Kongr. Chem. Ther. Stuttgart, 22-27 Juli. — SILVERMAN, W. A. e.a. (1956) *Pediatrics* **18**, 614. — WALTER, A. M. (1963) *Chemotherapie* **6**, 161. — Commentaar (1963) *Ned. T. Geneesk.* **107**, 2052.

Voorschoten, februari 1964

H. OLTHUIS

Het is duidelijk dat het ontstaan van kernicterus bij pasgeborenen de resultante is van een groot aantal factoren. Een van de belangrijkste factoren daarbij is een hoge spiegel van ongeconjugeerde bilirubine in het bloed. Pas als deze aan-

wezig is, kunnen andere factoren hun gevaarlijke invloed ontvouwen.

Sulfonamiden veroorzaken bij normale, niet-icterische pasgeborenen geen kernicterus; deze ervaring houdt dus in verband met het voorgaande in het geheel geen geruststelling in en doet niets af aan het feit dat sulfonamiden bij een minder hoge bilirubinespiegel dan anders het geval is, reeds tot het ontstaan van kernicterus kunnen stimuleren. Dit is op overtuigende wijze naar voren gekomen uit de klinische waarnemingen van ANDERSON en SILVERMAN.

Van de verschillende verklaringmogelijkheden voor dit verschijnsel — verlaging van de bloed-liquorbarrière, verhoging van de permeabiliteit der celmembranen, verhoogd aanbod van permeabele (ongebonden) bilirubine — is de laatstgenoemde verklaring de meest waarschijnlijke gebleken. Extra steun is nog te vinden in de proeven van JOHNSON en medewerkers die albumine inspotten bij icterische pasgeborenen ratten en constateerden dat deze dieren minder vaak icterus kregen dan niet met albumine behandelde dieren.

Doordat sulfonamiden (ook de kortwerkende) bilirubine uit haar eiwitverbinding verdringen, stijgt de vrije bilirubinefractie, en daardoor neemt de kans op kernicterus toe.

Verder is gebleken dat de neonatus veel langzamer sulfaverbindingen uitscheidt dan een volwassene, zodat zelfs enkele dagen na de geboorte de serumspiegel nog hoog kan zijn. Zoals verwacht kon worden, bleven langwerkende sulfonamiden, toegediend aan de moeder, ook bij de neonatus langer aantoonbaar dan de kortwerkende, terwijl ze in dezelfde mate de placenta konden passeren (KANTOR, SPARR). Het is met zekerheid vastgesteld dat langwerkende sulfonamiden, gedurende de baring aan de moeder toegediend, via de placenta het kind bereiken; soms is zelfs nog op de vierde dag na de geboorte bij het kind een hoge bloedspiegel van het medicament aantoonbaar, dus op een tijdstip waarop over het algemeen het bilirubinegehalte het hoogste is.

Als men al deze gefundeerde waarnemingen, waarbij onderzoeken in kliniek en laboratorium elkaar konden aanvullen, in aanmerking neemt, dan maakt het wel een povere indruk als de inzender aanvoert dat „vele gynaecologen de behandeling van urineweginfecties bij zwangeren met sulfonamiden aanbevelen”. Daar komt nog bij dat de bezwaren in de zwangerschap alleen dan aan den dag treden wanneer onverwachts de baring inzet. Wanneer men met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid kan voorspellen dat dit niet zal gebeuren, is er inderdaad geen bezwaar tegen, deze stoffen voor te schrijven. Wij noemden als contra-indicatie dan ook: het reeds in partu zijn. Niettemin is het ook bij zwangeren veel beter, bij urineweginfecties eerst nitrofurantoïne voor te schrijven, en pas als dit geen resultaat heeft, naar sulfonamiden te grijpen.

Er is dus alle reden om nogmaals met klem te waarschuwen tegen het voorschrijven van sulfonamiden, speciaal de langwerkende sulfonamiden, bij barende vrouwen of bij vrouwen die zeer spoedig de baring verwachten, dus aan het einde van de zwangerschap, of bij partus immaturus imminens, of bij reeds gebroken vliezen. Nitrofurantoïne en penicilline verdienen onder dergelijke omstandigheden de voorkeur.

Literatuur: JOHNSON, L. e.a. (1961) *Amer. J. Dis. Child.* **101**, 322. — KANTOR, H. I. e.a. (1961) *Obstet. and Gynec.* **17**, 494. — SILVERMAN, W. A. e.a. (1956) *Pediatrics* **18**, 614. — SPARR, R. A. e.a. (1958) *Obstet. and Gynec.* **12**, 131.

Amsterdam, juni 1964

REDACTIE