

**De invloed van chloortetracycline op het epitheel van de vagina.** — Het was MIKLAW en HILGARTH (1965) opgevallen, dat na intravaginale toediening van suppositoria met chloortetracycline (Aureomycine) aan kraamvrouwen het vaginale uitstrijkpreparaat een hogere graad van proliferatie van het epitheel toonde dan overeenkwam met de tijdsduur na de partus. Ten einde dit verschijnsel nader te bestuderen, deden zij de volgende dierproeven. Bij 15 vrouwelijke albino-ratten van 16 tot 20 weken oud, die door beiderzijdse ovariëctomie waren gecastreerd, werd met een platina-lus 20 mg van een suppositorium met chloortetracycline in de vagina gebracht. Het vaginale uitstrijkpreparaat, dat eerst een atrofisch aspect had, toonde 48 uur na de toediening bij alle behandelde dieren duidelijke tekenen van proliferatie van het epitheel. Daarna werd deze verandering geleidelijk minder. Bij vijf onbehandelde, eveneens gecastreerde controle-dieren werd deze proliferatie niet waargenomen.

Aangenomen moet worden, dat chloortetracycline een lokale werking heeft op het vagina-epitheel, die gelijk is aan die van oestrogenen. Over het werkingsmechanisme kan nog niets gezegd worden. Het zou mogelijk kunnen zijn, dat niet het antibioticum, maar de bijgevoegde stoffen in het preparaat de oorzaak zijn van de proliferatie.

*Literatuur:* MIKLAW, H. en M. HILGARTH (1965) *Zbl. Gynäk.* **87**, 1313.

W. P. PLATE

#### DIVERSEN

**Diabetes insipidus na langdurig gebruik van demethylchloortetracycline.** — CASTELL en SPARKS (1965) beschrijven een goed gedocumenteerde ziektegeschiedenis van een 26-jarige luitenant, die tijdens het gebruik van demethylchloortetracycline (wegens urethroprostatitis) verschijnselen van diabetes insipidus kreeg. Uitvoerig laboratoriumonderzoek leerde, dat uitsluitend het concentratievermogen van de nieren gestoord was. Het soortelijk gewicht van de urine varieerde tussen 1005 en 1009, de diurese bedroeg omstreeks drie liter per dag, een infusie met hypertone zoutoplossing had hierop geen invloed en een injectie van 20 E vasopressine evenmin.

Enkele dagen na het beëindigen van de toediening van demethylchloortetracycline, die vier weken had geduurd in een dosering van 600 mg per dag, ging het concentratievermogen van de nieren weer toenemen. Na vier weken was ook het effect van een zoutbelasting en de reactie op vasopressine normaal.

De schrijvers menen dat deze waarnemingen nog niet eerder beschreven zijn. De pathogenese van de diabetes insipidus is niet bekend, hoewel een passagere vorm van het syndroom van Fanconi na het gebruik van verouderde tetracycline-preparaten is beschreven (FRIMPTER c.s. 1963), waarbij een toxische werking van ontledingsprodukten op de niertubuli is vastgesteld. MAVROMATIS (1965) vond bij een dergelijke patiënt belangrijke afwijkingen van de tubuli in een nierbiopt.

In hoeverre het van belang geweest kan zijn, dat de hierboven besproken luitenant aanvankelijk ernstige verschijnselen van foto-sensitiviteit heeft getoond, blijft onbesproken.

*Literatuur:* CASTELL, D. O. en H. A. SPARKS (1965) *J. Amer. med. Ass.* **193**, 237. — FRIMPTER, G. W., A. E. TIMPANELLI, W. J. EISENMENGER, H. S. STEIN en L. I. EHRLICH (1963) *J. Amer. med. Ass.* **184**, 111 (referaat *Ned. T. Geneesk.* (1964) **108**, 421). — MAVROMATIS, F. (1965) *J. Amer. med. Ass.* **193**, 191.

F. K.

## INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; deze behoudt zich het recht voor, de stukken te bekorten)

### TETANUS, PROFYLAXE EN BEHANDELING

De mededeling van BUSS en HANDELS (1965) noopt tot een aantal opmerkingen:

De schrijvers hebben in het eerste deel van hun artikel, dat gaat over het immunisatieschema tegen tetanus en de tetanusprofylaxe bij verwonding blijkbaar gemeend zich te moeten beperken tot het schema dat begin 1964 gepubliceerd is door de Geneeskundig Hoofdspecteur van de Volksgezondheid. Zij hebben zich daarbij waarschijnlijk in onvoldoende mate gerealiseerd dat dergelijke aanbevelingen dikwijls geruime tijd achter nieuwe ontwikkelingen aankomen. De schrijvers hebben blijkens hun literatuuropgave geen rekening gehouden met belangrijke publikaties die de laatste twee jaren op dit gebied zijn verschenen. Dit is des te meer te betreuren, omdat daardoor geen gebruik is gemaakt van de mogelijkheid om de lezers te confronteren met het feit dat de laatste tijd de inzichten in deze materie aanzienlijk zijn gewijzigd. De gegeven voorlichting is dientengevolge, hoewel formeel nog in overeenstemming met officiële schema's, toch reeds door nieuwe ontwikkelingen achterhaald. Het is daarom noodzakelijk regels van oudere datum te corrigeren en aan te vullen.

#### 1. Immunisatieschema

Onvermeld bleef, dat uit verschillende nieuwe onderzoeken (zie SKUDDER en Mc.CARROLL 1964; ECKMANN 1964) is gebleken, dat een optimale immunisatie tegen tetanus drie injecties vergt, waarbij de derde injectie na een interval van ten minste zes maanden moet worden toegediend. Het heeft in verband hiermede dus ook geen zin, bij onderbreking van de injectiereeks vroegere injecties als vervallen te beschouwen indien deze langer dan zes maanden geleden zijn gegeven.

#### 2. Duur van de immuniteit

De laatste jaren is het inzicht gegroeid dat de geldigheidsduur van een vaccinatie aanzienlijk langer kan worden gesteld dan de schrijvers hebben aangegeven.

De meest voorzichtige onderzoekers (ECKMANN 1964) menen dat men voorlopig nog een boosterinjectie om de vijf jaar moet toedienen, terwijl anderen een veel langere termijn accepteren. Het is gebleken dat gevaccineerden na ongeveer 15 jaar nog reageren met een typisch boostereffect op een enkele rappelinjectie (GOTTLIEB e.a. 1964; VOLK e.a. 1964). Men moet dus tegenwoordig aannemen dat in geval van verwonding steeds met een rappelinjectie kan worden volstaan, zelfs indien de laatste injectie 15 jaar geleden heeft plaatsgevonden (SKUDDER e.a. 1964).

#### 3. Tetanusprofylaxe bij ongevallen

De indeling in vier behandelingsgroepen die de auteurs maken, is onnodig gecompliceerd. Men kan volstaan met de beschouwing van twee mogelijkheden:

a. De patiënt is in de voorafgaande 15 jaren gevaccineerd. In dit geval kan worden volstaan met een rappelinjectie van het vaccin. Volledige vaccinatie is dan niet noodzakelijk.

b. Er is geen zekerheid omtrent voorafgaande vaccinatie van de patiënt. In dit geval is simultane immunisatie met dierlijk serum en vaccin noodzakelijk.

Indien de patiënt allergisch is, kan een subcutane proef-dosis worden gegeven met 0,2 ml serum in de verdunning 1:10. Valt deze proef ongunstig uit, dan geve men in het geheel geen serum, omdat de antitoxineglobulinen bij deze

patiënten toch zeer snel worden afgebroken (SKUDDER e.a. 1964). Er wordt dan vertrouwd op het wondtoilet en het toedienen van antibiotica. De besredka-techniek die de schrijvers in dergelijke gevallen toepassen, waarbij het serum gefractioneerd wordt toegediend om ernstige nevenreacties te voorkomen, kan wel ernstige reacties tegengaan, maar niet de snelle afbraak van de antitoxinen voorkomen.

Gevallen van overgevoeligheid door voorafgaande serum-injecties ontmoet men in Nederland betrekkelijk weinig, omdat de Nederlandse arts zich in tegenstelling met zijn Engelse collega bij de toepassing van dierlijke tetanusantitoxine blijkbaar beperkingen oplegt (SHARRARD 1965).

Voor de toekomst kan worden verwacht dat in ons land menselijke tetanusantitoxine in de vorm van gammaglobuline ter beschikking zal komen, voldoende om in die gevallen te geven waarin moeilijkheden met dierlijke antitoxine kunnen worden verwacht. De noodzaak om schapeserum te gebruiken, kan dus in de toekomst hopelijk geheel vervallen.

#### 4. Therapie

De dosis 80.000-100.000 AE antitoxisch serum die voor behandeling van tetanus wordt aangeraden, is inmiddels onnodig hoog gebleken. Op grond van het statistisch goed bewerkte onderzoek van VAKIL e.a. (1964) kan worden volstaan met intraveneus toedienen van bijvoorbeeld 50.000 eenheden.

Bij gebruik van menselijke antitoxinen zou wellicht met minder, mogelijk 3.000-6.000 IE, kunnen worden volstaan. Dit laatste is echter nog niet voldoende gefundeerd (*Council on drugs*, 1965).

*Literatuur:* BUSS, R. E. H. en J. J. A. M. HANDELS (1965) *Ned. T. Geneesk.* **109**, 2072. — *Council on drugs* (1965) *J. Amer. med. Ass.* **192**, 471. — ECKMANN, L. (1964) *New Engl. J. Med.* **271**, 1087. — GOTTLIEB, S., F. X. McLAUGHLIN, L. LEVINE, W. C. LATHAM en G. EDSALL (1964) *Amer. J. publ. Hlth.* **54**, 961. — SHARRARD, W. J. W. (1965) *Proc. roy. Soc. Med.* **58**, 221. — SKUDDER, P. A. en J. R. MC. CARROLL (1964) *J. Amer. med. Ass.* **188**, 625. — VAKIL, B. J., T. H. TULPUL, P. ARMITAGE en D. R. LAURENCE (1964) *Clin. Pharmacol. Ther.* **5**, 695. — VOLK, V. K., R. Y. GOTTSCHALL, H. D. ANDERSON, F. H. TOP, W. E. BUNNEY en R. E. SERFLING (1964) *Publ. Hlth Rep. (Wash.)* **79**, 424.

Utrecht, 30 november 1965

H. COHEN

In het artikel van BUSS en HANDELS (1965) worden gedetailleerde voorschriften gegeven voor de tetanus-profylaxe bij accidentele verwondingen. Zeer terecht wordt daarbij gewezen op de onbetrouwbaarheid en de risico's van het gebruik van antitetanusserum als prophylacticum.

Wij willen daaraan toevoegen, dat per definitie de anafylactische reacties optreden na de eerste toediening van een lichaamsvreemde stof (i.c. het antitetanusserum) en dat na herhaalde enting de overgevoeligheidsreacties ontstaan in de zin van de diverse uitingen van de serumziekte, o.a. een eventuele shocktoestand. Het is daarom begrijpelijk, dat BUFF (1960) een dodelijke anafylactische shock kon waarnemen reeds na het voor de eerste maal toedienen van antitetanusserum als intracutane testdosis.

Uitgaande van titerbepalingen in het serum bij passief geïmmuniseerden is men algemeen ertoe gekomen een serumspiegel van 0,01 E antitoxine per ml serum veilig te achten ter bescherming van een met *Clostridium tetani* besmette patiënt. Daarom wordt ook een termijn van vier jaar na volledige actieve immunisatie aangegeven als maximum voor het toedienen van een booster-dosis ten tijde van een ongeval: na vier jaar is er geen aantoonbare titer meer! Dit is een gedachtenfout!

ECKMANN (nr. 6 in de literatuurlijst van BUSS en HANDELS)

toonde in 1960 overtuigend aan, dat na actieve immunisatie een cellulair gebonden immuniteit ontstaat, die voorzover bekend is — door het geven van een booster-dosis — na meer dan 20 jaar (levenslang?) afdoende beschermt tegen het ontstaan van tetanus, ook al kan men de eerste dagen na de booster nog geen antitoxine in het serum aantonen. Hetzelfde nam IPSEN (1961) bij dierproeven waar.

Eerder is betoogd, dat het actief immuniseren van de gehele bevolking en het onderhouden van deze actieve immuniteit een ondoenlijke zaak is (HOOGENDOORN 1961). Dit komt echter anders te liggen, als inderdaad juist zou zijn, wat SCHEIBEL e.a. (1962) veronderstellen, dat na een volledige immunisatie (2 injecties met een tussenpoos van 4 weken) en 2 routine boosters (na 1 jaar en na ongeveer 4 jaar) een levenslange immuniteit ontstaat, die wellicht niet te méten is, maar bij toedienen van een „ongevals”-booster absolute bescherming verleent. Er zijn in de wereldliteratuur géén tetanusgevallen beschreven bij personen, die in hun leven 4 maal een toxoidinjectie hebben gekregen!

Veel tetanus ontstaat als gevolg van een bagatelverwonding, waarvoor geen behandeling door een arts wordt ingeroepen. Het aantal van deze gevallen is alleen te drukken wanneer elke gelegenheid wordt aangegrepen om een zich onder behandeling stellende ongevalspatiënt actief te immuniseren. Daarin gaan wij geheel met BUSS en HANDELS mee. Het onderhouden van die immuniteit is op grond van de bovenbeschreven overwegingen van minder belang.

Wij achten de gevaren van de antitoxine-toediening (in de vorm van gezuiverd heteroloog serum) echter zo groot, en het gevoel van veiligheid erdoor veroorzaakt zulk een rem voor het consequent doorvoeren van de actieve immunisering, dat wij de volgende richtlijnen voor de tetanus-profylaxe bij de behandeling van ongevalspatiënten willen voorstellen:

I. Alle patiënten ontvangen ten tijde van hun wondbehandeling  $\frac{1}{2}$  ml tetanusfosfaattoxide in de musculus deltoideus. Deze enting wordt zo nodig vier weken en een jaar later herhaald.

II. De nooit-geïmmuniseerden worden onderverdeeld naar de aard van hun verwonding voor de aanvullende maatregelen:

a. De wond is radicaal te excideren: geen verdere tetanus-profylaxe.

b. De wond is niet radicaal te excideren, doch er is geen reden om besmetting met tetanusbacillen aan te nemen: penicilline of tetracycline gedurende 7 dagen als tetanus-profylaxe.

c. De wond is niet radicaal te excideren en besmetting met tetanusbacillen is mogelijk of waarschijnlijk:

1. Penicilline of tetracycline als tetanusprofylaxe.

2. Passieve immunisatie, liefst met 250 E humaan hyperimmuun serum, en indien dit niet beschikbaar is met 3000 E antitetanusserum na intracutane testdosis. Als deze testdosis positief is wordt geen gefractioneerde toediening toegepast (dit geeft immers een zeer dubieuze bescherming door de snelle afbraak), maar de patiënt wordt ter observatie opgenomen in de kliniek.

*Literatuur:* BUFF, B. H. (1960) *J. Amer. med. Ass.* **174**, 1200. — BUSS, R. E. H. en J. J. A. M. HANDELS (1965) *Ned. T. Geneesk.* **109**, 2072. — ECKMANN, L. (1960) *Tetanus: Prophylaxe und Therapie*. Benno Schwabe & Co., Basel, Stuttgart; (1964) *New Engl. J. Med.* **271**, 1087. — HOOGENDOORN, D. (1961) *Ned. T. Geneesk.* **105**, 121. — IPSEN JR., J. (1961) *J. Immunol.* **86**, 50. — SCHEIBEL, I., M. W. BENTZON, S. TULMIUS en K. BOGLEN (1962) *Acta path. microbiol. scand.* **55**, 483.

Amsterdam, 4 december 1965

S. G. LOOIJEN  
C. C. VERHAGE