

— Selected papers from the International Conference on Comparability in Epidemiological Studies Princeton, New Jersey, 1964 (1965) *Milbank mem. Fd Quart.* **43**, nr. 2. — GILLIES, R. R. (1965) *Ibid.* *International Comparability in Epidemiological Studies. V. Diarrheal Disease.* 21. Longitudinal Family Studies in Scotland, bl. 224. — RASKA, K. en J. RADKOVSKY (1965). *Ibid.* *Newer, Surveillance Methods in the Control of Communicable Disease. II. Viral Hepatitis.* 38. Basic Principles, with Special Reference to Czechoslovakia, bl. 395.

Leiden, 7 december 1967

H. A. VALKENBURG

DE WERKZAAMHEID VAN ENKELE BRONCHUS-VERWIJDENDE MIDDELEN EN PREDNISON BIJ CARA-PATIËNTEN

In zijn artikel komt KREUKNIET (1967) naar aanleiding van een vergelijkend onderzoek bij een aantal peroraal en parenteraal toegediende geneesmiddelen met bronchodilatatore werking tot de conclusie dat „van de oraal toegediende geneesmiddelen het combinatie-preparaat Vortel Histadyl en thiazinamium het beste bleken te zijn”. Bij parenterale toediening bleek thiazinamium het beste. Als criteria werden gebruikt de verandering in de vitale capaciteit, de één-seconde-waarde, de ongelijkmatige ventilatie met helium en de ventilatie-doorstromingsverhouding met behulp van CO₂-curven uit de uitademingslucht. In verband met de proefopstelling en de dosering van de onderling te vergelijken preparaten willen wij enkele opmerkingen maken en enkele vragen stellen.

1. In onderstaande tabel vergelijken wij de doses die door KREUKNIET werden toegediend in een tijdsverloop van 8 uur (van 8-16 uur) en de gemiddelde doses die in het *Repertorium verpakte geneesmiddelen* worden aanbevolen. Uit de tabel blijkt dat de als best aangeduide preparaten in een beduidend hogere dan de geadviseerde dosis werden verstrekt, afgezien van het feit dat de dosis per 24 uur in een tijdsverloop van 8 uur werd toegediend. Dit geldt ook voor thiazinamium bij de parenterale toediening.

Dosering Kreukniet		Dosering Repertorium verpakte geneesmiddelen
<i>Perorale toediening:</i>		
Thiazinamium	3 dd 600 mg	600 à 1200 mg/24 u. Bij aanvallen: 3 dd 300 à 600 mg
Dibenzheptropine	3 dd 1 mg	1 à 2 dd 1 mg
HCl-efedrine	3 dd 20 mg	3 dd 25 à 50 mg (SIMONART 1950)
Orciprenaline	3 dd 20 mg	4 dd 20 mg
Vortel Histadyl	3 dd 2 caps.	3 dd 1 à 2 caps.
Prednison	3 dd 5 mg	3 dd 5 mg
<i>Parenterale toediening:</i>		
Thiazinamium	50 mg intramusc.	25 mg intramusc. 2 dd
Aminofylline	480 mg intraveneus	240 mg intraveneus
Dibenzheptropine	1 mg intramusc.	2 à 4 mg intramusc. dd

2. Bij de statistische bewerking is van de verschillende waarden van de vitale capaciteit en de één-seconde-waarde evenals de variaties in de helium- en CO₂-curve het gemiddelde vermeld. Dit laatste omvat de waarden van de hele controleperiode van 8 uur. Wij weten o.a. uit het werk van VAN DER STRAETEN (1964) dat er zowel in de vitale capaciteit als in de één-seconde-waarde bij asthmatici in de loop van de dag vrij grote variaties bestaan. Wij zouden het daarom belangrijk vinden indien KREUKNIET zijn zeer waardevolle resultaten op een analoge manier zou weergeven. Hieruit

zouden ook eventueel gegevens geput kunnen worden aangaande de cumulatieve werking van sommige preparaten, vooral als deze in hogere doses werden toegediend.

3. Betreffende de patiënten die bij het onderzoek waren betrokken, werden weinig of geen gegevens verstrekt. De gemiddelde leeftijd wordt niet genoemd. De uitgangswaarde van de vitale capaciteit en de één-seconde-waarde worden niet vergeleken met de berekende normale waarden. Er wordt evenmin vermeld of de patiënten reeds een duidelijk verhoogd residu hadden, hetgeen des te belangrijker is, aangezien hier sprake is van patiënten met een „vrij stationair chronische astmatische bronchitis”. De bijzonder geringe uitwerking van prednison-toediening wijst er echter op, dat er wellicht patiënten bij waren die reeds een gevorderd emfyseem hadden.

4. Het valt tenslotte te betreuren dat bij dit zeer gedegen en uitgebreide onderzoek — waarschijnlijk om praktische redenen — er de voorkeur aan werd gegeven het onderzoek te beperken tot de duur van een „werkdag” (8 uur) in plaats van tot een normale ziektedag (24 uur). Des te meer aangezien het feit dat in de nachtelijke en vroege ochtenduren de waarden van de vitale capaciteit en de één-seconde-waarde lager zijn; uiteraard hebben de patiënten gedurende deze tijd het meeste behoefte aan pharmaca met bronchodilatatore werking.

Literatuur: HEYMANS, C. en A. SIMONART (1950) *Beginselen der farmacologie*. Brepols, Turnhout. — KREUKNIET, J. (1967) *Ned. T. Geneesk.* **III**, 2063. — *Repertorium verpakte geneesmiddelen* (1967) De Toorts, Haarlem. — STRAETEN, M. VAN DER (1964) *Asthmatisch bronchiaallijden en bijniercortexactiviteit*. Arscia, Brussel.

Heerlen, 27 november 1967

H. J. BUYTENDIJK
FR. MAESEN

Naar aanleiding van de opmerkingen van de collegae BUYTENDIJK en MAESEN het volgende:

1. Voor het beoordelen van de werkzaamheid van een geneesmiddel moet in feite het verband tussen verschillende doseringen, de concentratie in het bloed en de werkzaamheid worden onderzocht. Het door ons verrichte onderzoek was bedoeld om een grove scheiding te verkrijgen tussen meer en minder werkzame geneesmiddelen. Er werd één dosering gekozen, nl. de in onze kliniek gebruikelijke. Uiteraard kan deze dosering afwijken van elders gebruikte of in diverse boeken vermelde doseringen. Het door U genoemde *Repertorium verpakte geneesmiddelen* was overigens nog niet verschenen toen het onderzoek al voltooid was.

2. Het omvangrijke cijfermateriaal van het onderzoek maakte voor de presentatie van de gegevens een bepaalde selectie noodzakelijk. Niet alles kon worden vermeld. Een dergelijke beperking komt ten goede aan de duidelijkheid, doch heeft als bezwaar dat niet iedereen datgene vindt, wat hij graag had willen weten. Cumulatieve werking bleek voor de gebruikte geneesmiddelen voor de duur van het onderzoek niet aanwezig. De resultaten van de derde dag van toediening der geneesmiddelen waren gelijk aan die van de tweede dag.

3. Gegevens over het soort patiënten die bij het onderzoek betrokken waren, zijn te vinden in „Criteria of allergy in patients with chronic non-specific lung diseases (CNSLD)” van J. KREUKNIET en E. YOUNG, *Med. Thorac.* **21**, 284. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 45 jaar. Sommigen van hen zullen ongetwijfeld een meer of minder gevorderd emfyseem hebben. Juist voor deze patiënten komt een behandeling met bronchusverwijdende middelen in aanmerking, vaak als enige mogelijkheid om hun klachten wat te

vermindere. Zij werden juist daarom voor het onderzoek gekozen.

4. De beperking van de dagelijkse metingen tot een 8-uurs periode was noodzakelijk gezien de lange duur van het onderzoek (2 maanden per patiënt). Men kan niet 2 maanden lang dag en nacht metingen bij één patiënt verrichten.

Overigens was het doel van het onderzoek, een onderscheid te bepalen welke geneesmiddelen meer en welke minder werkzaam waren. Het is voorshands niet te verwachten dat de geneesmiddelen in dit opzicht 's nachts anders werkzaam zouden zijn dan overdag.

Utrecht, 13 december 1967

J. KREUKNIET

HUISARTS EN ORALE CONTRACEPTIVA

Na de kritiek die door DEFARES (1967) op de werking van de „klassieke” anticonceptie-pil is uitgeoefend, heeft zich een boeiend betoog ontwikkeld. De persoonlijke noot daarin heeft veel tot de leesbaarheid bijgedragen (DEFARES, EVERSE, FREDERIKS en HIDDEMA, MEIJLER, NOACH en VAN REES, TAUSK 1967). De huisarts, op voorlichting uit tijdschriften aangewezen, om zijn adviezen zo verantwoord mogelijk te geven, heeft kunnen ervaren, hoe een zelfde groot aantal feiten aanleiding kan geven tot ogenschijnlijk volkomen tegengestelde interpretaties. Gedwongen toeschouwer in deze zaak, voelt hij zich wel wat van zijn zekerheid beroofd (BEKKERING 1967). Dit temeer omdat de onafzienbare literatuurlijsten niet uitnodigen tot het vormen van een eigen oordeel. Niettemin is het een zeer nuttige ervaring. Ze waarschuwt tegen het bedrijven van geneeskunde op gezag van anderen alléén. Ze legt er nog eens de nadruk op, hoezeer wij persoonlijk verantwoordelijk zijn tegenover onze patiënten (VAN ES 1963; NELEMANS 1963; TRIMBOS 1963; DUPUIS 1965). Tevens dwingt ze ons te overwegen, in welke mate het verantwoord is, zich op uitspraken van anderen te verlaten, wanneer een patiënt zich tot óns richt om advies.

Onder de vele reacties die deze artikelenreeks heeft uitgelokt, miste ik helaas de ervaringen van de huisarts. Naar mijn mening is hij degene, die het vaakst met de pil op de mens experimenteert. Ik meen, met de redactie van dit *Tijdschrift* (1967), dat nauwlettend observeren van de patiënt een eerste vereiste bij het voorschrijven van deze middelen is; doet men dit niet dan kan men de verantwoording voor deze patiënten niet accepteren. De gegevens, waarover ik beschik, stel ik, hoewel ze niet geschikt zijn voor statistische bewerking, gaarne ter beschikking als „voer voor farmacologen”. In mijn praktijk werd sinds 1962 Lyndiol voorgeschreven. Steeds werd een maand na verstrekking gecontroleerd: toucher en onderzoek in speculo, urine-onderzoek op glucose en eiwit, bloeddruk-meting; tevens werd gevraagd naar libido en algemeen welbevinden.

Aanvankelijk werd dit onderzoek iedere 3 maanden herhaald, de laatste tijd echter vanaf de derde controle, om de 6 maanden. Mijn gegevens betreffen thans 93 geslachtsrijpe vrouwen. De gegevens werden geregistreerd op de daartoe speciaal door het Nederlands Huisartsen Genootschap ontworpen gele kaarten, die uniformering en eventuele landelijke verzameling mogelijk maken. De kaarten kwamen in de handel, nadat reeds enige tijd registratie van de gegevens van mijn patiënten plaats had gevonden. Deze gegevens werden toen op deze kaarten overgenomen, zodat zich een continue registratie van de bevindingen bij (in mijn geval) Lyndiol-gebruiksters ontwikkelde.

Bij twee van de 93 patiënten werd met de controle begonnen in 1962, bij 14 in 1964, bij 15 in 1965, bij 25 in 1966, en bij 37 in 1967.

Hieruit blijkt dat de belangstelling voor de pil in deze periode duidelijk is toegenomen. Ongewenste zwangerschappen kwamen tot dusver niet voor tijdens het gebruik van Lyndiol, dat aan alle patiënten in eerste instantie werd verstrekt. Drie patiënten, die een nieuwe zwangerschap wensten, werden resp. na 1, 2 en 2 maanden na het staken van de pil weer zwanger.

Na telling bleken bij 40 van de 93 vrouwen te enigertijd afwijkingen te zijn waargenomen tijdens het gebruik van Lyndiol. Zes maal leidde dit tot het definitief staken van deze vorm van anti-conceptie, éénmaal wegens hypertensie, die ook bij gebruik van andere preparaten bleef bestaan. Eenmaal wegens een chloasma, éénmaal wegens phlebitis, éénmaal wegens een snel groeiende ovarium-tumor, éénmaal wegens gewichtstoename en tweemaal wegens libido-verlies. In de overige gevallen bleek voor de patiënt de klacht acceptabel, of was deze met het gebruik van een andere dosering, of van een ander preparaat te ondervangen. Het voorgaande impliceert niet, dat daarmee dan ook voor de arts de situatie aanvaardbaar behoeft te zijn.

De naar frequentie gerangschikte klachten waren: Bij 9 patiënten prikkelbaarheid en libido-verlies; bij 9 patiënten onregelmatig bloedverlies; bij 9 erosio portionis; bij 7 passagere pijn in de borsten; bij 5 stijging van de bloeddruk; bij 2 afwijkingen aan de aderen (spataderen en phlebitis); bij 1 reducerende urine; bij 1 abnormale gewichtstoename; bij 1 een portio-poliep; bij 1 een snel groeiende ovarium-tumor; bij 1 een chloasma en bij 1 fotosensibiliteit.

Bij sommige patiënten werd een combinatie van bovenstaande afwijkingen waargenomen (vgl. SWAAB 1964).

Om het controle-schema nader te toetsen, heb ik getracht het tijdstip te bepalen waarop tijdens het gebruik van de pil de afwijkingen ontstonden. De psychische afwijkingen ontstonden na resp. 3, 3, 4, 4, 5, 5, 12, 15 en 36 maanden Lyndiol-gebruik. Bij deze 9 was één patiënte die wegens hypertensie moest staken, de overigen — op twee na — wilden ondanks hun libido-verlies deze vorm van anti-conceptie niet missen. Van twee van deze bleken de klachten na verloop van tijd vanzelf te verdwijnen. ondanks voortgezet gebruik. Dat de andere zes de pil wilden blijven gebruiken, geeft te denken ten aanzien van het huwelijk van deze patiënten. Men kan onder zulke omstandigheden m.i. bezwaarlijk Lyndiol alléén als oorzaak voor het libido-verlies in aanmerking laten komen. Wellicht is het alléén moeten dragen van de last van de anti-conceptie juist in dergelijke huwelijken, mede een factor bij het ontstaan van het libido-verlies (zie HART 1964). In een dergelijk geval meende ik wel eens een onderton van wrok jegens de partner te bespeuren. „Spotting” bleek, evenals een gevoel van spanning in de borsten, van voorbijgaande aard te zijn. Deze klachten ontstonden bij 7 vrouwen na 1 maand; „spotting” bij 4 vrouwen na 1 maand, bij 1 na 3 maanden, bij 1 na 5 maanden en bij 1 nog na 8 maanden. Bij allen verdwenen de klachten de maand na het ontstaan, óf — wanneer het tussentijds bloedverlies betrof — na verhoging van de dosis Lyndiol. Van de patiënten met hypertensie kwam er één met een bloeddruk van 200-110 mm kwik onder mijn controle. Elders had zij toen reeds, zonder dat er een onderzoek was verricht, een recept voor 12 verpakkingen Lyndiol gekregen. Haar bloeddruk daalde pas na drie maanden tot 150-80 mm kwik, zonder therapie. Bij twee patiënten wordt thans het effect van Serial op het verloop van de bloeddruk afgewacht. Bij één van de vijf patiënten hielp verandering van medicatie niet; bij haar moest de pil gestaakt worden. Tweemaal bracht Serial uitkomst. Twee (in het onderzoek niet meegetelde) patiënten, bij wie een lichte hypertensie reeds vóór de anti-