

3 g nog 20 minuten na het caloriseren een nystagmus opwekbaar was, komen zij tot de conclusie dat bij een vestibulair calorisch onderzoek ten minste 20 minuten gewacht moet worden tussen de verschillende spoelingen. Met een verhoging van de versnelling van de zwaartekracht tot bv. 5 g zou het best wel eens mogelijk zijn, dat nog veel langer een na-effect van het caloriseren op het labyrint aantoonbaar is. Mocht deze periode van 20 minuten op arbitraire gronden redelijk lijken, geheel onbegrijpelijk is het echter waarom men bij een korter interval tussen de spoelingen niet verantwoord te werk zou gaan, wanneer men daarbij uitgaat van een normaal materiaal waarbij men de dubbele standaarddeviatie heeft berekend. Alles wat buiten plus of min de dubbele standaarddeviatie valt, heeft een kans van minder dan 5 pct om normaal te zijn. Het is een normale zaak om zo'n waarde dan pathologisch te noemen.

Literatuur: OOSTERVELD, W. J. en W. D. VAN DER LAARSE (1968) *Ned. T. Geneesk.* **112**, 1397.

's-Gravenhage, 4 augustus 1968

A. J. PHILIPSOON

Uit ons onderzoek over de invloed van de zwaartekracht op de vestibulaire nystagmus blijkt dat de uitwerking van de calorisatie veel langer aanhoudt dan tot dusverre werd verondersteld. Bij het uitvoeren van een nauwgezet calorisch vestibulair onderzoek moeten de intervallen tussen de verschillende calorisaties niet te kort worden genomen. Op grond van onze bevindingen adviseren wij een interval van minstens 20 minuten te nemen. Dat bij gebruik van kortere intervallen tussen de calorisaties niet verantwoord te werk wordt gegaan, is door ons niet gesteld, hoewel de kans op onzuivere uitkomsten er zeker wel door vergroot wordt. Een interval van 20 minuten houdt een grote veiligheidsmarge in. Wellicht is dit interval bij zieke labyrinten nog niet groot genoeg. Dit laatste maakt echter mede een onderwerp uit van een voortgezet onderzoek.

Amsterdam, 14 augustus 1968

W. J. OOSTERVELD,
W. D. VAN DER LAARSE

ORALE CONTRACEPTIE? WELKE PIL? DE TROMBO-PIL

Dr. COHEN (1968) stelt in zijn recente artikel: „Veel is geschreven over varices en trombo-embolische processen. Eén ding staat daarbij vast: nog nimmer is bewezen dat het gebruik van orale contraceptiva tot een toeneming van het aantal trombo-embolieën leidt.”

Een uiterst geruststellende uitspraak over een uiterst ernstige aangelegenheid. Het valt evenwel te betreuren dat deze apodictische uitspraak volledig in strijd is met de feiten en recente ontwikkelingen. Reeds GEORGE HERBERT (1651) maande „Woe be to him who reads but one book”.

Op 6 mei 1967 werden de resultaten van twee retrospectieve onderzoeken over dit onderwerp (uitgevoerd door de M.R.C. Statistical Research Unit en het Royal College of General Practitioners) en een mortaliteitsstudie, uitgevoerd door de Committee on Safety of Drugs (1967), gepubliceerd (zie ook Royal College of General Practitioners 1967). In haar rapport aan de Medical Research Council (en de Minister of Health) concludeert de subcommissie onder voorzitterschap van Lord PLATT, „the sum of evidence . . . is so strong that there can be no reasonable doubt that some types of thrombo-embolic disorder are associated with the use of oral contraceptives”.

In een Leading article (1967) concludeert de redactie van de *Lancet*: „For the first time therefore, a substantial and thoroughly controlled search (indeed three searches) has

delivered an affirmative answer to the question „can oral contraceptives cause thrombo-embolism”.”

Ruim voor het verschijnen van Dr. COHENS artikel (nl. op 27 april 1968) werden de (volledige) resultaten van de onderzoeken van de Committee on Safety of Drugs en de Medical Research Council's Statistical Research Unit gepubliceerd (INMAN en VESSEY 1968; VESSEY en DOLL 1968).

Uit het rapport van de Committee on Safety of Drugs (INMAN en VESSEY 1968) blijkt de associatie tussen het gebruik van orale contraceptiva en dodelijk verlopende longembolie hoogst significant te zijn ($P < 0,001$). In gevallen zonder bekende predisponerende factoren bleek het aantal pilgebruiksters onder de longembolie-gevallen die ter sectie kwamen, 4 maal groter te zijn dan het verwachte aantal ($P < 0,001$). Het rapport stelt in zijn samenvatting: „A strong relation was found between the use of oral contraceptives and death from pulmonary embolism or cerebral thrombosis in the absence of predisposing factors.”

Uit het rapport van de M.R.C.'s Statistical Research Unit (VESSEY en DOLL 1968) blijkt dat de „annual attack rate of venous thrombo-embolic disease, without evident cause but of sufficient severity to require hospital admission, is about 5 per 100.000 (or 1 in 20.000) women who do not use oral contraceptives and is about 10 times higher (47 per 100.000, or 1 in 2.000) in women who do” (use oral contraceptives; J.G.D.). In de summary stelt dit rapport vast: „These results are not thought to have been produced by bias or by any common factor responsible both for the use of oral contraceptives and the production of thrombo-embolism, and it is concluded that oral contraceptives are a cause of the disease.”

Indien de *British medical Journal* in zijn leading article (1968) concludeert: „DOLL and VESSEY took great care to see that their controls and the patients admitted with thrombosis were comparable and there seems little doubt that their conclusion that oral contraceptives are a cause of non-fatal deep-vein thrombosis and (fatal or non-fatal; J.G.D.) pulmonary embolism is correct”, indien de *Lancet* deze bevindingen en conclusies in een leading article (1968) eveneens als juist onderkent, indien de Medical Research Council, de commissie Dunlop en het Britse Ministerie van Gezondheid deze resultaten als onaanvechtbaar accepteren, indien de Federal Drug Administration op grond van bovengenoemde onderzoeken verklaart dat (deze Britse onderzoeken) „show that these drugs (de „pil”; J.G.D.) sometimes result in thrombo-embolic episodes” (Washington, UPI, 10 May 1968, *New York Times*, 11 May 1968) en op basis van deze bevindingen alle fabrikanten van orale contraceptiva gelast deze waarschuwing met ingang van heden (30 juni 1968) te vermelden op de verpakkingen en met ingang van 1 september in de advertenties, dan vraagt men zich met enige verwondering af, waar collega COHEN zijn categorische uitspraak op waagt te baseren.

Literatuur: COHEN, A. M. (1968) *Ned. T. Geneesk.* **112**, 1214. — Committee on Safety of Drugs (1967) *Brit. med. J.* **I**, 355. — HERBERT, G. (1651) *Jacula Prudentum*, 2e druk. — INMAN, W. H. W. en M. P. VESSEY (1968) *Brit. med. J.* **II**, 193. — Leading article (1967) *Lancet* **I**, 1039; (1968) *Brit. med. J.* **II**, 187; (1968) *Lancet* **I**, 962. — Royal College of General Practitioners (1967) *J. roy. Coll. gen. Practit.* **13**, 267. — VESSEY, M. P. en R. DOLL (1968) *Brit. med. J.* **II**, 199.

Leiden, 30 juni 1968

J. G. DEFARES

Ik ben collega DEFARES zeer erkentelijk voor zijn aanvulling van de literatuurgegevens. Het belangrijkste van de vermelde artikelen werd inderdaad „ruim voor het verschij-

nen" van mijn artikel gepubliceerd — echter ná het schrijven ervan, zoals uit de datering van het *Caput Selectum* blijkt (april 1968). Uit de meest recente publikaties blijkt dus, dat er wél verband gezocht dient te worden tussen „pil"-gebruik en trombo-embolische processen. Fervente tegenstanders van „de pil", die dit als argument zouden willen gebruiken om tegen orale contraceptiva te ageren, dienen echter goed te beseffen, dat het op deze grond onthouden van deze contraceptiewijze aan overigens gezonde vrouwen tot een stijging van morbiditeit en mortaliteit bij deze vrouwen zal leiden, veroorzaakt door de dan tot stand komende (ongewenste) zwangerschappen; een stijging, die de frequentietoename door trombo-embolische processen vele malen overtreft.

Amsterdam, 22 augustus 1968

A. M. COHEN

Gaarne zou ik een vraag willen stellen naar aanleiding van het artikel van collega A. M. COHEN (1968). Bij alle problemen met betrekking tot de bijwerkingen van de „pil" is het lichaamsgewicht van de betrokkenen eigenlijk nooit mee in het geding gebracht. Aangenomen, dat de hoeveelheid werkzame bestanddelen van de diverse „pil"-soorten kwantitatief voldoende zijn voor een bv. 75 kg wegende lange en forsgebouwde gebruikster, dan moet dit toch wel wat veel zijn voor een kleine en tengere vrouw, die nog geen 55 kg weegt. Dit zijn natuurlijk wel uitersten, maar is deze factor dan nooit een zeer wel mogelijke (mede)oorzaak van bijwerkingen gebleken? Eventueel uit vergelijkingen van streken waar de vrouwen een duidelijk verschillend gemiddeld lichaamsgewicht hebben?

Natuurlijk zou het ook nog rekening moeten houden met het gewicht (misschien beter nog het bloedvolume (?)) van de gebruiksters, vele praktische problemen meebrengen, maar deze problemen zou ik even buiten beschouwing willen laten.

Literatuur: COHEN, A. M. (1968) *Ned. T. Geneesk.* **112**, 1214.

Amsterdam, 11 juli 1968

J. M. DALDERUP

Naar aanleiding van de opmerking van collega DALDERUP het volgende: Een vergelijkend onderzoek naar de betrekking tussen hoeveelheden werkzame stoffen en het lichaamsgewicht van de vrouwen die de pil gebruiken, is voorzover mij bekend nimmer uitgevoerd. Uit de verlaging van de hoeveelheid hormonale componenten van de verschillende soorten orale contraceptiva, welke de laatste jaren is doorgevoerd (Lyndiol 5 - Lyndiol 2,5, Anovlar - Gynovlar, Ovulen 2 - Ovulen 1, enz.) blijkt, dat gezocht wordt naar de laagst mogelijke dosering welke voor alle gebruiksters een zo groot mogelijke zekerheid biedt, waarbij een zekere „veiligheids-marge" in acht wordt genomen. Het onderzoek naar de laagst mogelijke effectieve dosis wordt echter bemoeilijkt, doordat de proefnemingen moeten worden gedaan met medewerking van een groep vrouwen die bereid zijn het risico van een zwangerschap te nemen — en die groep is niet groot. Bovendien wordt — zeker bij de combinatiepreparaten — de effectiviteit niet uitsluitend bepaald door ovulatiemremming, doch ook door veranderingen in het cervixslijm, in de motiliteit van de tubae, enz. Ook van een onderzoek naar het verband tussen lichaamsgewicht en het ontstaan van bijwerkingen is mij niets bekend; de collegae die ik ernaar vroeg, hadden evenmin als ik de indruk, dat bijwerkingen méer zouden voorkomen bij kleine, magere vrouwen dan bij zware. Tenslotte heeft collega DALDERUP inderdaad gelijk, wanneer zij stelt, dat — zó er al een verband zou bestaan tussen effectiviteit van de pil en lichaamsgewicht van de vrouw — het invoeren van verschillende soorten orale contraceptiva voor vrouwen van verschillende „gewichtsklasse" op grote praktische bezwaren zou stuiten. Het zou ongetwijfeld tot mislukkingen aanleidingen geven, bv. wanneer een vrouw verzuimde bij gewichtstoename van een „licht-gewicht-pil" op een „zwaar-gewicht-pil" over te gaan.

Amsterdam, 22 augustus 1968

A. M. COHEN

REVACCINATIE TEGEN POKKEN

Naar aanleiding van het ingezonden stuk van collega SCHOLTEN (1968) zou ik op één punt de nadruk willen leggen. Er zijn nog altijd collega's die nadat zij enkele malen zonder resultaat gevaccineerd hebben (primovaccinaties bedoel ik), eenvoudig ophouden en aannemen dat het desbetreffende kind blijkbaar reeds een „weerstand" heeft.

Zou collega SCHOLTEN nu niet beter kunnen nagaan of die 6 kinderen, die kennelijk op de „revaccinatie" als op een primovaccinatie reageerden, niet als bovenvermeld zijn behandeld? (Dus in wezen een primovaccinatie ondergingen.) Deze opmerking is als opbouwende kritiek bedoeld.

Literatuur: SCHOLTEN, H. G. (1968) *Ned. T. Geneesk.* **112**, 1305.

Amsterdam, 16 juli 1968

K. MAY

Van revaccinatie mag men alleen spreken, wanneer vaststaat dat de enteling vroeger een succesvolle primovaccinatie heeft ondergaan. Als criterium voor dit succes geldt het verkrijgen van een duidelijke pokpuist. De 249 kinderen, die ik op de leeftijd van ongeveer 6 jaar heb gerevaccineerd, waren als zuigeling op hetzelfde consultatiebureau — merendeels door mijzelf — met goed gevolg gevaccineerd; de 6 kinderen die bij revaccinatie met een „primaire puist" hebben gereageerd, hadden allen zichtbare littekens van de primovaccinatie. Dat ik verzuimde dit te vermelden, doet bij een kritisch lezer zoals collega MAY een begrijpelijke twijfel rijzen. Inderdaad is het fout om een primovaccinatie na enige mislukte pogingen op te geven. De oorzaak van het mislukken kan bij kinderen van recent gevaccineerde moeders in de eerste levensmaanden zijn gelegen in een transplacentair verkregen passieve immuniteit (in ons land een uitzondering); vaker ligt de oorzaak in het gebruik van onvoldoende virulente vaccine, nog vaker in een verkeerde entetechniek.

Evenals NANNING heb ik nooit gezien, dat bij consequent doorenten een zuigeling negatief bleef reageren.

's-Gravenhage, 30 juli 1968

H. G. SCHOLTEN

WATERFLUORIDERING, FLUORTABLETTEN, MONGOLOÏDE IDIOTIE

Prof. WINKLER (1968) waarschuwt voor het gebruik van fluortabletten als hij opmerkt: „Exacte empirische gegevens over de optimale dosering van fluoride in de vorm van tabletten zijn dan ook niet bekend, terwijl het effect zeker achterstaat bij dat van de waterfluoridering. Voor massale preventie van het tandbederf zijn tabletten dan ook niet geschikt."

Maar wat moet de huisarts doen als een moeder aan hem vraagt of ze fluortabletten kan geven aan haar kinderen? Prof. WINKLER geeft in zijn „Commentaar" regels, uitgaande van de gegevens omtrent de waterfluoridering. Hij verwijst verder naar vragen, die in de jaren 1952, 1954, 1955, 1966 zijn gesteld en door de redactie zijn beantwoord. Ik vraag mij af — en dat doe ik al sedert 21 maart 1967 — waarom een huisarts niet zou kunnen voorschrijven: „Los 4 tabletten à 1/4 mg fluoride (als ion berekend, dus 1 mg fluor, overeenkomende met 2,22 mg natriumfluoride), of 2 tabletten à 1/2