

bleken is, dat het klinische beeld van de beide ziekten vaak zeer incompleet kan zijn, waaraan de verwarring omtrent de oorzaak van beide ziekten naar onze mening moet worden toegeschreven.

Literatuur: GISPEN, R. en B. BRAND-SAATHOF (1969) *Ned. T. Geneesk.* **113**, 283. — MINKENHOF, J. E. (1967) *Huisarts en Wetenschap* **10**, 93.

Amsterdam, 6 maart 1969 A. L. NOORDAM
Afdeling Volksgezondheid C. VAN DER HEIDE-WESSEL
van de G.G. en G.D. A. M. SCHRICKX

Wij hebben in ons artikel verwezen naar het onderzoek van Dr. M. WABEKE (1964). Er zijn geen redenen te twijfelen aan het feit, dat deze auteur rubellavirus heeft geïsoleerd uit materiaal van patiënten met een beeld van erythema infectiosum. Men kan hieruit slechts concluderen dat rubella soms verloopt op een wijze die leidt tot de klinische diagnose erythema infectiosum. Het omgekeerde, dat erythema infectiosum als zuiver klinische en epidemiologische entiteit zou worden veroorzaakt door rubellavirus, is een gevolgtrekking die wij niet voor onze rekening zouden willen nemen. De bovenstaande mededeling van Dr. NOORDAM c.s. is een nuttige aanvulling. Met de conclusies hiervan kunnen wij volledig instemmen.

Literatuur: WABEKE, M. (1964) *De isolatie van virus bij patiënten met rode hond en vijfde ziekte*. Proefschrift Amsterdam.

Utrecht, 18 maart 1969 R. GISPEN
B. BRAND-SAATHOF

VERWACHTE EN ONVERWACHTE REACTIES BIJ COMBINATIES VAN GENEESMIDDELEN

Het belangwekkende artikel van professor ARIËNS (1969) in dit *Tijdschrift* geeft mij aanleiding de volgende opmerkingen te maken:

„Niet alleen geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de distributie en de afbraak in het organisme van andere geneesmiddelen, maar ook stoffen die niet als geneesmiddel gelden, brengen dergelijke effecten teweeg. Zo blijkt bij voorbeeld dat DDT en verwante insecticiden het metabolisme van een groot aantal geneesmiddelen versnellen” zegt ARIËNS. Dat is juist. Echter zou de ongewijde lezer misschien hieruit de indruk krijgen dat dergelijke effecten bij de mens in het dagelijks leven van invloed zijn. Dat is niet zo.

Aangetoond is dat DDT boven een bepaald niveau van opname de activiteit van epoxidase-enzymen in de rat verhoogt (GILLET e.a. 1966). Een niveau van 0,2 ppm (d.i. 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag) DDT in het dieet had geen meetbare invloed op de onderzochte microsomale enzymen in de rat. Een niveau van 1 ppm in het dieet (d.i. 0,05 mg/kg lichaamsgewicht) had een nauwelijks meetbare invloed; hogere doseringen hadden naar verhouding grotere uitwerking. KINOSHITA toonde aan dat jongere dieren ten aanzien van dit effect gevoeliger waren dan oudere (KINOSHITA e.a. 1966). Deze doseringen behoren te worden beschouwd in vergelijking met de dagelijkse opname van de mens. Volgens de meest recente gegevens uit de Verenigde Staten (DUGGAN 1968) bedraagt deze 0,0008 mg/kg lichaamsgewicht per dag. In Nederland zal de dagelijkse opname nog geringer zijn, daar hier (WIT 1964) de concentratie van DDT in het vetweefsel van de bevolking lager is dan in Amerika (HOFFMAN e.a. 1967).

Literatuur: ARIËNS, E. J. (1969) *Ned. T. Geneesk.* **113**, 344. — DUGGAN, R. E. (1968) *Pesticides monitoring Journal* **2**, 2. — GILLET, J. W., T. M. CHAN en L. C. TERRIERE (1966) *J. Agric. Food Chem.* **14**, 540. — HOFFMAN, W. S., H. ADLER, W. I. FISHBEIN en F. C. BAUER (1967) *Arch. environ. Hlth* **15**, 758. — KINOSHITA, F. K., J. P. FRAWLEY en K. P. DUBOIS (1966) *Toxicol. appl. Pharmacol.* **9**, 505. — WIT, S. L. (1964) *Voeding* **25**, 609.

's-Gravenhage, 3 maart 1969 H. G. S. VAN RAALTE

Met belangstelling nam ik kennis van de kanttkening bij mijn artikel „Verwachte en onverwachte reacties bij combinatie van geneesmiddelen”. Inderdaad is bij mijn weten voor de mens niet, of nog niet, aangetoond dat blootstelling aan gangbare doseringen DDT een duidelijke invloed heeft op het pharmacon-metabolisme. Anderzijds echter geeft het feit, dat het behandelen van dierverblijven met insecticiden duidelijk waarneembare veranderingen in de omzetting van geneesmiddelen door de erin gehuisveste dieren tot gevolg heeft, te denken. In dit verband verwijs ik naar de publikatie van BURNS en CONNEY (1965). Het betreft een symposium onder de titel: „Clinical effects of interaction between drugs”, waarin te lezen staat:

„Not only drugs, but also substances present in the environment, stimulate drug-metabolizing enzymes in liver microsomes. Exposure of rodents to insecticides, such as chlordane and DDT, stimulated drug-metabolizing enzyme activity and shortened the duration of action of hexobarbital (HART et al. 1963). This effect was discovered accidentally in two different laboratories after animal quarters were sprayed with these insecticides.”

De opmerking van Dr. H. G. S. VAN RAALTE, dat in de Verenigde Staten de gemiddelde dosering per dag ver ligt beneden de dosering waarvoor in het dierexperiment een werkzaamheid is aangetoond, houdt in dit verband geen steek. Men dient rekening te houden met die, weliswaar exceptionele, gevallen waarbij blootstelling aan hoge doseringen plaatsvindt. In dit verband zou ik willen verwijzen naar gegevens, gepubliceerd door W. J. HAYES (1956, 1963), waarin wordt meegedeeld dat als gemeten hoeveelheden DDT per kg vetweefsel gevonden werd voor: spuiters, 1 jaar of langer geleden DDT-contact 23,7 mg/kg; spuiters met recent DDT-contact 41,9 mg/kg; formuleerders 263-1131 mg/kg.

Het is zonder meer duidelijk dat de genoemde formuleerders hun DDT niet hebben opgezameld via de door VAN RAALTE genoemde dosering van 0,0008 mg per kg lichaamsgewicht per dag. Zij zouden daartoe zelfs bij volledige retentie ruim 1000 jaar aan die dosering moeten worden blootgesteld.

Voor het bereiken van een concentratie in het vetweefsel van 238 mg per kg was bij „vrijwilligers” uit een gevangenis een belasting gedurende zes maanden met 35 mg DDT per dag nodig. Een dosering in de orde van grootte vergelijkbaar met die welke in het dierexperiment werkzaam zijn.

Literatuur: BURNS, J. J. en A. H. CONNEY (1965) Symposium No. 7. Section I. Clinical effects of interaction between drugs. *Proc. roy. Soc. Med.* **58**, Nr. 11, deel 2. — HAYES, W. J. e.a. (1956) *J. Amer. med. Ass.* **162**, 890; (1963) *Nature* **199**, 1189.

Nijmegen, 14 maart 1969

E. J. ARIËNS