

## De relatie tussen de hoogte van de perinatale sterfte en de plaats van bevalling; een poging tot correctie

Na lezing van de Brief aan de Redactie van MAATHUIS en DE JONGE (1979) kan men verzuchten: „Het is uitermate gevaarlijk uitsluitend op grond van dergelijke uitkomsten (nl. van de bewerking van de cijfers van de tijdreeks over de jaren 1952-1975) tot een *oorzakelijk* verband te besluiten tussen de hoogte van de hospitalisatie enerzijds en de hoogte van de perinatale sterfte anderzijds.” Deze brief illustreert o.i. op uitstekende wijze hoe gevaarlijk een dergelijke conclusie kan zijn. Wij moeten er echter op wijzen, dat deze tussen aanhalingstekens geplaatste zin vrijwel letterlijk is overgenomen uit het oorspronkelijke stuk van HOOGENDOORN (1978, bl. 1173). Laatstgenoemde heeft zich dan ook wél in acht genomen zijn slotconclusie over een eventueel causaal verband tussen de beide variabelen niet uitsluitend te baseren op de uitkomsten van de in discussie gestelde tijdreeks.

Voor het overige zijn wij, om herhalingen te voorkomen, zo vrij de schrijvers te verwijzen naar hetgeen in dit nummer van dit Tijdschrift is gezegd onder de punten 2-6 in het antwoord aan TREFFERS en BREUR en aan AMENT c.s.

*Literatuur:* HOOGENDOORN, D. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1171. — MAATHUIS, J. B. en H. DE JONGE (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 973.

Wijhe, mei 1979

C. A. W. CITTEUR  
D. HOOGENDOORN

## Nogmaals: de plaats van de bevalling en de perinatale sterfte

De discussie in dit Tijdschrift over de plaats van de bevalling met betrekking tot de perinatale sterfte is helaas in de tijd zeer lang gerek. Na ons artikel, verschenen in maart 1978 (TREFFERS 1978), volgden HOOGENDOORN (1978), KLOOSTERMAN (1978), VAN ALTEN (1978), TREFFERS en BREUR (1978), HOOGENDOORN en CITTEUR (1978), TREFFERS en BREUR (1979) en ten slotte MAATHUIS en DE JONGE (1979). De laatste auteurs stellen dat gegevens over de relatie tussen de perinatale sterfte en het percentage bevallingen in het ziekenhuis ten onrechte tot de conclusie hebben geleid dat verdere toeneming van het aantal ziekenhuisbevallingen zonder meer een daling van de perinatale sterfte met zich mee zal brengen. Voor wie de discussie gevolgd heeft behoeft het weinig betoog dat wij het met deze stelling van harte eens zijn. Ook de tweede conclusie van MAATHUIS en DE JONGE, dat de tot nu toe gepresenteerde cijfers geen basis kunnen vormen voor beleidsbeslissingen ten aanzien van de optimale plaats van de bevalling, kunnen wij onderschrijven. In ons eerste artikel (TREFFERS 1978) betoogden wij dat er niet of nauwelijks verband is tussen de regionaal zo sterk verschillende perinatale sterfte en de regionale hospitalisatie bij de bevalling in Nederland. Dat betoog wordt door MAATHUIS en DE JONGE niet aangevochten. Met opzet hebben wij onze conclusie ten aanzien van het verloskundig beleid uiterst voorzichtig gesteld; voor het bepalen van een beleid zijn andere gegevens nodig, bijvoorbeeld de gegevens zoals die door VAN ALTEN (1976, 1978) zijn verzameld over de verloskundige zorg bij huis- en ziekenhuisbevallingen. De toename van het aantal ziekenhuisbevallingen zal overigens voorlopig wel doorgaan, maar het is zaak aan

deze kwantitatieve verschuiving niet zonder meer conclusies te verbinden met betrekking tot een kwalitatieve verbetering.

*Literatuur:* ALTEN, D. VAN (1976) *Rapport perinatale sterfte 1970 t.m. 1973*. Kraaminrichting verloskundige huispraktijk. Stichting Centrum voor Kraamzorg en Verloskundige Hulp „Zaanstreek”; (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1178. — HOOGENDOORN, D. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1171. — HOOGENDOORN, D. en C. A. W. CITTEUR (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1857. — KLOOSTERMAN, G. J. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1161. — MAATHUIS, J. B. en H. DE JONGE (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 973. — TREFFERS, P. E. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 291. — TREFFERS, P. E. en W. BREUR (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1856; (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 852.

Amsterdam, mei 1979

P. E. TREFFERS  
W. BREUR

(Discussie gesloten; Redactie.)

## Corticosteroiden in de dermatologie

Hoewel het artikel „Corticosteroiden in de dermatologie” (POLANO 1977) al weer een jaar geleden in uw tijdschrift gepubliceerd werd, menen wij toch nog eens de aandacht te moeten vestigen op de indeling van dermocorticosteroiden, gerangschikt naar effectiviteit. Clobetasolpropionaat (Dermovate) (CP) werd daarbij als enige ondergebracht in niveau 4. Uit de tekst bleek dat Polano nog geen ervaring had met betamethasondipropionaat (Diprosone) (BD), waardoor een juiste indeling van BD niet werd gegeven. Nu achten wij dergelijke schema's van grote betekenis voor de medicus practicus, maar dan moeten alle veelvuldig voorgeschreven preparaten wel op de juiste plaats in een dergelijk overzicht worden ondergebracht.

Naar onze mening kan BD qua effectiviteit worden geplaatst in dezelfde categorie als CP. Deze mening baseren wij op onze eigen jarenlange bijzonder goede klinische resultaten en op de literatuur (VOIGTLÄNDER 1977; VAN DER HARST e.a. 1978) die geen significante verschillen tussen de effectiviteit van beide preparaten constateerden. Een andere reden om nogmaals aandacht te vragen voor BD en CP is de volgende. Wij menen dat er behalve de effectiviteit wel degelijk verschil tussen BD en CP bestaat, namelijk wat betreft de veiligheid. In vele publikaties wordt gewaarschuwd voor de potentiële bijwerkingen van CP, zowel algemene als lokale (STAUGHTON en AUGUST 1975; VOIGTLÄNDER 1977). Vaak wordt er bovendien een limiet aan de te gebruiken hoeveelheid gesteld:

Fabrikant: 50 g/week (introductiebrief);

SNEDDON 1976: 30 g/week;

POLANO 1977: 45 g/week;

VAN DER HARST 1978: 45 g/week;

CMPC-advies 1978: 30 - 60 g/week — niet langer dan 2 á 3 weken.

Gelukkig hebben wij in BD een qua effectiviteit gelijkwaardig preparaat dat veiliger is en waarvoor deze strenge restricties niet behoeven te gelden. Om te voorkomen dat BD als relatief veilig alternatief voor CP aan de medicus practicus zou ontgaan, leek het ons belangrijk om dit te signaleren.

*Literatuur:* CMPC-advies (januari 1978). — HARST, L. C. A. VAN DER, G. SMEENK, R. M. BURGER e.a. (1978) *Ned. T.*

*Geneesk. 122*, 219. — ORTEGA, E., K. H. BURDICK en E. J. SEGRE (1975) *Lancet I*, 1200. — POLANO, M. K. (1977) *Ned. T. Geneesk. 121*, 2083. — SNEDDON, I. B. (1976) *Drugs 11*, 193. — STAUGHTON, R. C. D. en P. J. AUGUST (1975) *Brit. med. J. II*, 419. — VOIGTLÄNDER, V. (1977) *J. intern. med. Res. 5*, Nr. 2.

Heerlen, december 1978

M. J. TH. H. GO  
J. WUITE

De kanttekeningen van Go en WUITE geven in de eerste plaats aanleiding tot enige algemene opmerkingen:

Het opstellen van een ranglijst van de uitwendig gebruikte corticosteroiden naar werkzaamheid is een hachelijke onderneming. Zo ken ik een lijst van STAUGHTON (1978) met zes niveaus en van de *Medical Letter* (1977) met vier niveaus. Deze twee lijsten zijn nóch geheel gelijk aan elkaar, nóch aan de mijne, maar er is op vele punten overeenstemming. Het is er mee als met de ranglijst van de 100 beste tennissers ter wereld; nummer 1 zal „steeds” van nummer 100 winnen, maar tussen 1 en 2 en tussen 20 en 30 is de uitslag minder voorspelbaar. Substitueren we voor een tenniswedstrijd een clinical trial. Ook hier hebben we met vele variabelen te maken naast de „intrinsieke waarde” van de steroid-vehiculumcombinatie. De kwaliteit en daardoor de bewijskracht van klinische toetsen is wisselend en dat geeft moeilijkheden bij de interpretatie. Zo kennen we verschillende typen uitspraken: A is beter dan B of A is even goed als B, en A even goed als B, maar veiliger. Wanneer A beter is dan B en het verschil is significant met een overschrijdingskans  $P \leq 0,05$ , dan lijkt dit niet veel moeilijkheden te geven, maar men blijve bedenken dat bij 5% van de clinical trials tot het bestaan van een verschil zal kunnen worden geconcludeerd, hoewel A en B niet verschillen. Ook kan zich het verschil voordoen dat A en B wel verschillen, ofschoon P groter is dan 0,05. Onlangs heeft ROTHMAN (1978) er op gewezen dat veelal aan  $P < \text{of} >$  dan 0,05 een te beslissende waarde wordt toegekend. Sommigen concluderen bij  $P > 0,05$  zelfs tot gelijke werkzaamheid. Statistisch is dat niet juist. RÜMKE e.a. (1975) wezen in dit tijdschrift erop hoe men — onder bepaalde veronderstellingen — de kans kan berekenen dat men ten onrechte niet tot de conclusie komt dat er inderdaad een verschil is. Anderzijds bedenke men dat een verschil niet alleen statistisch significant maar ook voor de praktijk de moeite waard moet zijn (POLANO 1962).

De uitkomst van een dermatologische steekproef is in een concreet geval o.a. afhankelijk van de grootte. Wanneer men wil waarschijnlijk maken dat een preparaat even effectief is als een goed bekend preparaat, is een kleine steekproef dikwijls prettiger dan een grote; de kans om een verschil van bepaalde grootte te vinden, is immers met een kleine steekproef kleiner dan bij een grote. Dan is de keuze van de patiënten belangrijk. Wanneer men patiënten neemt met dermatosen die gemakkelijk op corticosteroiden reageren, zal het „onderscheidingsvermogen” kleiner zijn dan wanneer men alleen psoriasis neemt, dat minder goed op zwakke corticosteroiden reageert dan eczeem. Nog groter wordt het „onderscheidingsvermogen” wanneer men psoriasis-patiënten neemt, die niet op minder „sterke” corticosteroiden gereageerd hebben. In de door Go en WUITE geciteerde trial van VOIGTLÄNDER (1977) die de gelijke effectiviteit van clobetasolpropionaat (CP) en betamethasondipropionaat (BD) zou bewijzen, is het toch al niet grote aantal patiënten verdeeld over 8 diagnoses, de verdeling over de twee behandelingen is scheef en de meeste patiënten leden aan een contacteczeem, waarvan

bekend is dat het na uitschakeling van de oorzakelijke noxe spontaan geneest. Het is dus niet verwonderlijk dat geen verschil gevonden werd.

Men bedenke verder dat het Aristotelische A groter dan B, B groter dan C, ergo A groter dan C, bij de beoordeling van clinical trials niet opgaat, evenmin als in de voetbalcompetitie, waar een koploper ook wel eens verliest van een staartclub. Zo vonden CHAMBERS e.a. (1976) bij een uitgebreide multicentrische clinical trial (1691 patiënten) waarbij BD met 8 verschillende corticosteroidpreparaten vergeleken werd, geen statistisch significant verschil tussen BD en betamethason 17-valeraat (BV). In onze trial (VAN DER HARST e.a. 1978) vonden we wél een dergelijk verschil tussen CP en BV, terwijl we geen significant verschil vonden tussen CP en BD terwijl volgens CHAMBERS BD equivalent zou zijn aan BV. Kortom, de zaak is te complex voor algebraïsche sommetjes en zou een uitgebreid statistisch caput selectum verdienen.

In concreto ingaande op de brief van Go en WUITE het volgende: In 1975 deed ik een zg. pilot trial met BD bij psoriasis-patiënten, die al eerder met sterk werkende corticosteroiden behandeld waren. BD sprong er toen niet zó uit, dat ik er reden in vond een clinical trial op te zetten. Ik was dan ook enigszins verrast dat we in onze clinical trial (VAN DER HARST e.a. 1978) geen significant verschil tussen CP en BD vonden. Dit maakt twee hypothesen mogelijk: óf de steekproef van 30 patiënten was te klein, óf de preparaten zijn gelijkwaardig. Gezien de resultaten van de open toets voelen we meer voor de eerste hypothese. Toch heb ik op grond van deze uitkomst in het caput selectum geschreven dat betamethasondipropionaat misschien boven niveau 3 uitkomt, na al eerder gesteld te hebben dat vooral tussen niveau 1 en 2 het verschil duidelijk is.

„Veiligheid”: daarbij hebben we te maken met de viscerale nevenverschijnselen en de lokale. Dat er meer viscerale nevenverschijnselen van CP en van BD als casuïstische mededeling in de literatuur beschreven zijn, kan ook door een groter gebruik verklaard worden. Vergelijkende onderzoeken over het viscerale effect van de beide concurrenten zijn me niet bekend. VOIGTLÄNDER gebruikte slechts 40 g per week, een hoeveelheid waarbij CP evenmin een algemeen effect geeft. Nog minder is bekend over het verschil in lokale neveneffecten. Geen van de vele beschreven methoden om „atrofonogene” effecten te meten is m.i. bevredigend. Wel wil ik opmerken dat VOIGTLÄNDER 3 weken behandelde en dat duidelijke lokale nevenverschijnselen pas na veel langere tijd verschijnen.

Dit alles samenvattend ben ik het met de brieftschrijvers eens dat BD een goed werkzaam preparaat is. De stelligheid waarmee de grotere veiligheid van BD vergeleken met CP geponeerd wordt, lijkt me niet voldoende door systematische waarnemingen ondersteund. Wij zagen bijvoorbeeld striae ontstaan na gebruik van BD, maar publiceerden dat niet.

Vooralsnog blijft het m.i. wenselijk dat de medicus practicus probeert met niveau 1 en 2 uit te komen of daartoe zo mogelijk terug te keren voor de onderhoudsbehandeling. Bij onderhoudsbehandeling met preparaten van niveau 3 en 4 blijft grote waakzaamheid geboden.

*Literatuur:* CHAMBERS, W. B., W. S. CASH en A. MARI-  
NACCIO (1976) *J. intern. med. Res. 4*, Suppl. 3. — HARST,  
L. C. A. VAN DER, G. SMEENK, R. M. BERGER e.a. (1978)  
*Ned. T. Geneesk. 122*, 219. — *Medical Letter* (1977) New  
Rochelle NY, Issue 490, 21 okt. — POLANO, M. K. (1962)  
*The therapeutic assay of topical medication*. (Proceedings of  
XII international Congress of Dermatology; Int. Congress

series, nr. 55, bl. 229.) Excerpta Medica, Amsterdam. — ROTHMAN, K. J. (1978) *New Engl. J. Med.* 299, 1362. — RÜMKE, CHR. L., H. DE JONGE en R. VAN STRIK (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 2038. — STAUGHTON, R. C. D. (1978) In: PH. FROST e.a. *Recent advances in dermato-pharmacology*. New York.

Warmond, mei 1979

M. K. POLANO

## *Chimpansee als huisdier; oorzaak van een shigella-infectie*

Met belangstelling nam ik kennis van de interessante casuïstische mededeling van ZUIDEMA en SMITS (1979) over de chimpansee als oorzaak van een Shigella-infectie. In deze bijdrage wordt gesteld dat shigellosis alleen voorkomt bij in gevangenschap levende primaten. Dit zou de mening kunnen doen postvatten dat shigellae uitsluitend bij deze diersoorten zijn aan te treffen. Dit is niet juist; uit de literatuur blijkt dat shigellae ook incidenteel bij andere dieren kunnen worden geïsoleerd, zoals bij de hond en de kat (CDC 1972, 1973, 1976), de koe en het konijn (DIMOW 1962).

In het kader van een epidemiologisch onderzoek werd in Rotterdam in 1964 (G.G. en G.D. 1964) *Sh. sonnei* bij een kanarie geïsoleerd. In zijn algemeenheid is het waarschijnlijk wel juist dat primaten als enige aan de shigellose zullen lijden; bij enkele andere dieren kan een symptoomloos dragerschap van Shigella voorkomen en daarmee kunnen ook andere dieren in principe een rol spelen bij de transmissie van dysenterie.

*Literatuur:* Centre of Disease Control (1972, 1973, 1976) *Shigella surveillance*. — DIMOW, I. (1962) *Zbl. Bakt.* 186, 131. — G. G. en G. D. Rotterdam (1964) *Jaarverslag*. — ZUIDEMA, P. J. en G. M. SMITS (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 669.

Rotterdam, april 1979

J. HUISMAN

Het was ons onbekend dat niet alleen apen maar ook vele andere dieren drager van shigellae en daardoor epidemiologisch van betekenis kunnen zijn. In de door ons geraadpleegde leerboeken der bacteriologie wordt hierover niet geschreven; vermeld wordt alleen dat bacillaire dysenterie behalve bij de mens uitsluitend bij in gevangenschap levende apen voorkomt. In de laatste druk (1978) van Mackie en McCartney schrijft DUGUID zelfs: „On very rare occasions epidemics of bacillary dysentery have been traced to captive monkeys, but for practical purposes, human cases and carriers are the only important sources of infection”. De vraag of het bij het opsporen van de bron van een shigella-infectie toch gewenst is meer dan tot nu toe het geval is aandacht te schenken aan kanaries, konijnen, katten en koeien kunnen wij niet beantwoorden.

*Literatuur:* DUGUID, J. P. (1978) In: MACKIE en MCCARTNEY, *Medical microbiology*, bl. 323. Churchill, Livingstone.

Amsterdam, mei 1979

P. J. ZUIDEMA  
G. M. SMITS

## BERICHTEN

### *Buitenland*

#### VERENIGDE STATEN

*Salmonella na gastroïntestinale endoscopie.* — De Salmonella-bacterie vindt op zijn weg naar de darm in het maagzuur een belangrijke barrière; verzwakking daarvan doet de kans op een infectie van de darm toenemen. De rechtstreekse introductie van de bacterie in de darm zoals met een gastroïntestinale endoscopie kan plaatshebben, benadert de totale uitschakeling van de bactericide werking van het maagzuur. H. J. BEECHAM e.a. (*J. Amer. med. Ass.* (1979) 241, 1013) beschrijven 7 patiënten bij wie 1-5 dagen na de endoscopie een acute ontsteking van de darm ontstaat en waarbij *Salmonella typhimurium* uit de faeces werd gekweekt. Om na te gaan of de patiënten bij wie endoscopie werd verricht meer kans hadden op een Salmonella-infectie dan andere in het ziekenhuis behandelde patiënten, werden 38 endoscopie-patiënten retrospectief vergeleken met een even grote controlegroep. Bij de eerste groep kwam 8 maal een acute gastro-enteritis voor, waarbij 4 maal *S. typhimurium* was aangetoond, tegen geen enkel geval in de controlegroep. Bij nader onderzoek bleken voor de eerstgenoemde 7 patiënten geen bijzondere besmettingsrisico's in het ziekenhuis te hebben bestaan. Bij het onderzoek van de endoscopie-apparatuur werd hetzelfde *Salmonella typhimurium*-type gevonden als bij de 7 patiënten. Dezelfde bacterie werd ook geïsoleerd uit de fles waarin opgezogen materiaal werd opgevangen en uit de

verbindingsslang met de endoscoop. Tevoren waren de endoscopen, slangen en flessen op de gebruikelijke wijze ontsmet. Dit gebeurde door boenen en spoelen met een oplossing van hexachlorofeen. Dit antisepticum is echter weinig werkzaam tegen Gramnegatieve bacteriën zoals salmonellae. De auteurs komen tot de conclusie dat het voorkomen van een zelfde bacterie-type en het besmet vinden van de apparatuur wijzen op een iatrogene besmetting. Zij raden aan ter voorkoming hiervan een betere desinfectietechniek toe te passen en daarbij glutaral of povidon-jood te gebruiken gedurende 10-30 minuten; er dient daarbij niet vergeten te worden ook de afzuigapparatuur daarin te betrekken.

*Een explosie van toxoplasmose met de kat als bron.* — De meeste mensen maken in de loop van hun leven een infectie door met *Toxoplasma gondii*. Ze verloopt meestal weinig opvallend met wat koorts en zwelling van lymfklieren, maar ook kan ze gepaard gaan met koorts, keelpijn, spierpijn, hoofdpijn, exantheem, leverzwelling en algemene malaise. In zeldzame gevallen ontstaan ernstige complicaties zoals myocarditis en encephalitis en kan de ziekte een dodelijk beloop hebben. De besmetting heeft voornamelijk plaats door het eten van kysten bevattend vlees of door de ingestie van oöcyten, uit de kattedarm afkomstig, die in het bodemvuil bij kamertemperatuur in de loop van 3-4 dagen sporuleren en infectieus zijn. Het aandeel van de kat in de verspreiding van toxoplasmose is niet