

derzoek zo tijdig mogelijk in gang gezet kan worden, van belang.

Een gericht onderzoek op tuberculose van een patiënt met EN (liefst op het Consultatiebureau voor Tuberculosebestrijding in verband met het epidemiologisch karakter van het onderzoek) is mijns inziens dan ook obligaat, zeker als het jeugdige personen betreft. Het verschijnsel EN bij oudere personen, als eventueel symptoom bij de betrekkelijk zeldzame exogene tuberculeuse superinfectie, zal niet vaak voorkomen; wel kan een primaire tuberculose bij personen op middelbare leeftijd voorkomen, hetgeen wij onlangs via bevolkingsonderzoek constateerden bij een 54-jarige patiënte, bij wie tevoren een EN miskend was als verschijnsel van een besmetting (door een achteraf bekend geworden bron). Van een aantal ziekte-oorzaken die een rol kunnen spelen bij EN, is tuberculose trouwens de enige waarbij epidemiologische consequenties bestaan.

Dit laatste bleek ons onlangs maar al te duidelijk bij een schoolexplosie met ernstige gevolgen: een 14-jarige scholier had in juli 1978 een (door de huisarts vastgesteld) EN, waarna geen onderzoek op tuberculose plaatsvond. (Bekend is, dat in de puberteit zich vrij snel na een (onbehandelde) besmetting een bacillaire ftisis kan ontwikkelen, welke aanvankelijk weinig alarmerende symptomen behoeft te geven.) Pas door het optreden van pleuritis bij een medeleerling vonden wij bij contactonderzoek bij hem een beiderzijdse caverneuse longtuberculose, benevens bij ongeveer 30 personen besmettingen (waaronder pleuritiden, primaire hiluskliertuberculose met infiltraten); tevens had een klasgenote van 15 jaar ook een postprimaire caverneuse longtuberculose, waardoor een zogenaamde satellietexplosie ontstaan was!

Het nog intacte, over het land gespreide net van Consultatiebureaux voor de Tuberculosebestrijding rekent het tot een noodzaak om de patiënt(e) met EN te onderzoeken om tuberculose als etiologie al dan niet uit te sluiten. Helaas verloopt het grootste deel van de besmettingen zonder dit duidelijke signaal!

Literatuur: DIJK, E. VAN (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 81. – STYBLO en MEYER (1979) *Int. Union Tuberc.* Parijs. – Vraag 37 (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 2033.

Goes, januari 1980

J. M. VAN DAAL

De stand van zaken in de hemofiliebehandeling

In een commentaar bespreekt collega VELTKAMP (1979) de huidige mogelijkheden voor effectieve behandeling van de lijder aan hemofilie. Sedert de tijd voor de invoering in 1965 van het cryoprecipitaat als bron van factor VIII mag men spreken van een dramatische verbetering. Eén van mijn oudere patiënten – iemand dus met recht van spreken – noemde deze verbetering zelfs een revolutie. De tijd heeft echter ook daarna niet stilgestaan.

Uiteraard moest de door VELTKAMP gegeven samenvatting kort zijn. Daarom acht ik het gewinst enkele aanvullende opmerkingen te maken. Terecht wijst VELTKAMP op de voordelen van de zg. thuisbehandeling: beperking van de schade aan gewrichten en versterking van zelfvertrouwen en gevoel van eigenwaarde, doch hij vermeldt niet expliciet de bijdrage die deze thuisbehandeling kan geven tot het maatschappelijk functioneren van de patiënt. Niet voor niets stelt BIGGS (1979) met haar unieke ervaring

in de behandeling van hemofiliepatiënten dan ook: „with increasing amounts of therapeutic materials it is better to consider reasons why the patients should *not* have home therapy rather than criteria for admission to a home therapy programme.”

Bij zelfbehandeling genieten gezuiverde preparaten o.i. de voorkeur op grond van het grotere gemak – de kortere duur van de infusie – maar vooral wegens een geringere kans op acute allergische reacties (BREEDERVELD 1979). Er is op dat moment immers geen medicus beschikbaar. Voorwaarde voor deze optimalisering van de behandeling is echter dat voldoende geschikte factor VIII- en factor IX-preparaten beschikbaar zijn. Wat betreft factor VIII is nationaal gezien echter de voorziening naar het oordeel van VELTKAMP voldoende zolang volstaan wordt met gebruik van cryoprecipitaat. Voor het kleine aantal patiënten met factor IX-tekort is er zelfs een overmaat als men volstaat met het zg. 4-factoren-preparaat van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst. Uitbreiding van toediening van gezuiverde preparaten zou logistieke problemen doen ontstaan, die volgens VELTKAMP het streven om Nederland „self supporting” op het gebied van de bloedtherapie te maken ernstig zouden belemmeren.

Is dit een voldoende reden om optimalisering van de thuisbehandeling na te laten? Bovendien is een logistiek probleem – een eventueel tekort aan factor VIII als gevolg van verliezen bij de zuivering – op te lossen. Zo moet het door daarop gerichte voorlichting mogelijk blijken het landelijk gebruik van „whole blood” bij transfusie verder terug te dringen. Bij toepassing van rode bloedcelconcentraten kan meer plasma beschikbaar komen voor verwerking. Voorts zou men in Nederland meer donors kunnen werven, zo nodig voor deelneming aan een plasmaferese-programma. Reeds nu zijn donors in ons land bereid gebleken deel te nemen aan dergelijke programma's, o.a. voor de winning van zg. single donor trombocyten- en granulocyten-concentraten. De bereiding van meer gezuiverde preparaten is zeker niet technisch onoplosbaar. Verdere verbeteringen kunnen leiden tot verhoogde opbrengst bij de zuivering. Het is dus zeer de vraag of een streven naar autarkie in gevaar zal worden gebracht, doch men moet er wel rekening mee houden, dat stappen zoals uitbreiding van het aantal donors en zuivering van de preparaten additionele kosten met zich meebrengen ten behoeve van een toch vrij kleine groep, waarvoor reeds belangrijke kosten worden gemaakt.

Optimale behandeling is echter niet alleen een eis die men van de kant van de patiënt mag verwachten. Als men nationaal gezien over kosten versus baten spreekt, mag men niet uit het oog verliezen, dat „undertreatment may also be very expensive” (BIGGS 1979). Tegenover de hogere kosten van gebruikte preparaten kan nl. staan vermindering van de kosten, voortkomend uit poliklinische en soms langdurige klinische zorg, die ten laste komen van de ziekenfondsen, maar ook van de kosten, die uitgespaard worden door preventie van chronische invaliditeit en door een normaal deelnemen aan het arbeidsproces. Hierover zijn gegevens uit de Verenigde Staten (BRITTEN 1979) en het Verenigd Koninkrijk (JONES 1979) beschikbaar en hoewel deze niet rechtstreeks te vertalen zijn in Nederlandse guldens, kan men zonder meer hieruit afleiden, dat ook in ons land nationaal gezien sprake zal zijn van een besparing.

Literatuur: BIGGS, R. (1979) *Clin. Haemat.* 8, 95. – BREEDERVELD, C. 1979) *Symposium on home treatment of hemophilia.* Paterswolde. – BRITTEN, R. F. H. (1979) *Sym-*

posium on home treatment of hemophilia. Paterswolde. – JONES, P. (1979) *Symposium on home treatment of hemophilia*. Paterswolde. – VELTKAMP, J. J. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 2108.

Groningen, januari 1980

H. O. NIEWEG

De aanvullende opmerkingen van collega NIEWEG wil ik gaarne aangrijpen om mijn visie op de toekomst van de hemofiliebehandeling wat duidelijker te stellen; om misverstanden te voorkomen voel ik me genoodzaakt hier uitvoerig op in te gaan.

In de eerste plaats kan ik met NIEWEG de mening van BIGGS (1979): „undertreatment may also be very expensive” geheel onderschrijven. Uiteraard moet haar opmerking ook in het licht gezien worden van de lage doseringen die de Engelse collegae toepassen; in Engeland is de jaarlijkse toediening ca. 20.000 units factor VIII per patiënt (JONES 1979) en in Nederland gemiddeld 40.000 units (omgerekend van cryoprecipitaat; VELTKAMP 1979). Een verklaring voor dit verschil ligt behalve in de inderdaad lage dosering – RIZZA en SPOONER (1977) vermelden dat 290 units factor VIII gemiddeld voldoende zijn bij het tot staan brengen van een bloeding – ook in het feit dat continue profylactische behandeling in Nederland vroeg is begonnen en zich sterk ontwikkeld heeft (36 patiënten begonnen vóór 1973, in 1978 128 patiënten) en in Engeland nog in de kinderschoenen staat.

Over de wijze van behandelen van hemofiliepatiënten is sedert 1971 geregeld overleg door de Nederlandse hemofiliebehandelaars (subvereniging i.o. van de Ned. Ver. voor Haematologie) in de Van Creveldkliniek (eerst te Huizen (NH), nu in Berg en Bosch). Uitgangspunten voor de behandeling zijn aanvankelijk geweest: „quantity for quality” onder de argumentatie dat het beter is alle patiënten adequaat (qua dosering!) met cryoprecipitaat (opbrengst uit plasma 40 à 50%) dan inadequaat of ongeregeld met concentraat (opbrengst uit plasma 15 à 25%) te behandelen. Dit uitgangspunt hangt nauw samen met het tweede, namelijk het zelf supporting zijn van Nederland. In brede kring wordt de morele plicht van een bevolking om voor de eigen zieken de nodige bloeddonaties op te brengen, onderschreven. BIGGS (1979) stelt ook: „There are excellent political and social reasons why a nation should depend on its own blood products rather than on blood from poor citizens of other countries.” Tevens kleven er grote praktische bezwaren aan het, ook *tijdelijk*, uit het oog verliezen van de autarkie op dit gebied, en wel om de volgende redenen:

– de herkomst van een deel van het plasma waaruit geïmporteerde commerciële concentraten worden bereid is duister (HAGEN en SMIT 1979); uiteraard zitten hier de bekende problemen aan vast: komt het plasma uit de ondervoede derde wereldlanden en hoe groot is het hepatitisrisico;

– landen die begonnen zijn met import van commerciële concentraten zien geen kans hiervan weer los te komen (West-Duitsland en Italië zijn voor ongeveer 90% van hun behoefte afhankelijk van commerciële import); dit geldt in mindere mate ook voor Engeland, waar zelfs een toename van de import verwacht wordt. In het rapport „Preparation and use of coagulation factors VIII and IX for transfusion” van de Council of Europe (1979) wordt de klacht geuit dat het onmogelijk is in die landen die commerciële concentraten invoeren de basale informatie te verkrijgen die nodig is om iets van de nationale logistiek te realiseren;

– hoe meer men afhankelijk is van de commercie, des te meer men betaalt. In Italië wordt voor een commercieel geleverde unit factor VIII driemaal de prijs betaald die voor een inlandse unit geldt, terwijl gezien het kwaliteitsverschil een factor van 1,5 redelijk zou zijn;

– de continuïteit van de aanvoer van commerciële concentraten moet als onzeker beschouwd worden. In de V.S. is een wettelijke regeling in voorbereiding waarin de frequentie waarmee plasmaferesis bij een donor mag worden uitgevoerd (25 à 50 maal per jaar is nu geen uitzondering) sterk verminderd wordt.

Al deze overwegingen hebben ertoe geleid om import van commerciële preparaten, indien mogelijk, te vermijden. Ik mag in dit verband wel opmerken dat de beslissing van de Raad van State bij de aanvraag voor import door Tramedico niet alleen mijn rechtsgevoel geschokt heeft door het toelaten van bewijsmateriaal afkomstig van overtredingen op de Wet op het menselijk bloed, maar ook de ontwikkeling van de nationale logistiek op dit gebied ernstig belemmert. Het blijkt immers mogelijk om zonder importvergunning, ongecontroleerd en straffeloos, humane plasmaderivaten in te voeren. Wel zou ik wensen dat alle patiënten die thuisbehandeling ontvangen of willen ontvangen met een concentraat behandeld kunnen worden dat van Nederlandse donors afkomstig is.

De Nederlandse hemofiliebehandelaars hebben, nu er nog schaarste is aan Nederlands factor VIII-concentraat, medische indicaties opgesteld voor het gebruiken van concentraat, zoals ook al in mijn commentaar is vermeld, waaronder de door NIEWEG genoemde allergische transfusiële reacties op cryoprecipitaat. Voor de patiënten in Nederland die vaker dan éénmaal zo'n reactie hebben gehad, zou in totaal 2×10^6 units factor VIII per jaar nodig zijn. Aangezien het CLB de produktie van Nederlands factor VIII-concentraat van $1,2 \times 10^6$ naar 3×10^6 units per jaar heeft opgevoerd, zou dit voldoende kunnen zijn (inclusief de andere medische indicaties, behalve die voor een bloedende inhibitorpatiënt) indien een ieder zich aan deze indicaties had gehouden. Overigens is het beslist niet zo dat met factor VIII-concentraten transfusiële reacties in het geheel niet optreden (EYSTER 1977); wel lijkt in de laatste jaren concentraat in dit opzicht veiliger geworden te zijn (SCHIMPF 1980).

Het nu, dat wil zeggen stante pede, omzetten van de totale thuisbehandeling met cryoprecipitaat in die met factor VIII-concentraat maakt een jaarlijkse produktie van ongeveer 10×10^6 units noodzakelijk. Het CLB zal dit trouwens alleen maar kunnen realiseren indien voldoende vers bevroren plasma (in de orde grootte van 70.000 liter) toegeleverd wordt. NIEWEG's aanbevelingen om meer rode bloedcelconcentraten te gebruiken en donors te werven voor plasmaferese kan ik dan ook geheel onderschrijven. Zo is het ook noodzakelijk dat het CLB en de regionale bloedbanken in goed overleg komen tot de meest optimale werkwijze van afnemen en bewerken van het donorbloed.

Het is duidelijk dat 10×10^6 units factor VIII-concentraat zonder import niet meteen beschikbaar zijn. Ook verbetering van de technologie van de zuivering van factor VIII lijkt op korte termijn geen oplossing te bieden. De vraag dringt zich dan op of de thuisbehandeling met cryoprecipitaat uitgevoerd, minder goede resultaten oplevert dan gemeld door BRITTEN (1979) en JONES (1979) die door NIEWEG gerefereerd worden. De reductie in ziekenhuisconsumptie met 90% is in Massachusetts (BRITTEN 1979) in een thuisbehandelde groep zeker spectaculair. Door thuisbehandeling in Nederland is de reductie ca. 40% vergeleken met een controlegroep; sedert 1972 is de reduc-

tie in ziekenhuisconsumptie voor alle hemofiliepatiënten in Nederland 70%. Dat vergelijkingen tussen verschillende delen van de wereld moeilijk zijn, moge blijken uit het feit dat de hemofiliepatiënt in Massachusetts met thuisbehandeling een nog lagere ziekenhuisconsumptie heeft dan de niet hemofiele Nederlandse man. JONES (1969) vermeldt een reductie van 80% in ziekenhuisconsumptie (zonder specificatie, dus waarschijnlijk te vergelijken met onze 70%), evenals in werk- en schoolverzuim. Ook in Nederland is het schoolverzuim flink gedaald, zij het niet alleen in de thuis behandelde groep, maar ook bij de overige patiënten. Het belangrijkste gegeven uit Nederland is wel dat de patiënten die zowel in 1972 als in 1978 gegevens hebben verschaft, in die periode geen significante verslechtering van de functie van hun gewrichten hebben doorgemaakt. De levensverwachting van de Nederlandse hemofiliepatiënt (62 jaar; VELTKAMP e.a. 1979) is overigens aanzienlijk hoger dan die in het Verenigd Koninkrijk (42,3 jaar voor hemofilie A en 33,6 jaar voor hemofilie B; BIGGS en SPOONER 1977).

Resumerend zou ik willen stellen dat het behandelingsniveau (dosering) van de Nederlandse hemofiliepatiënt goed is, dat de „klinische” resultaten goed zijn en dat, indien de eenheid onder de hemofiliebehandelaars groter was geweest, de patiënten (met allergische reacties) die concentraat 't meest nodig hebben het inmiddels hadden kunnen krijgen. Idealiter zou alle thuisbehandeling met concentraat uitgevoerd moeten worden; de kosten hiervan zullen het laagst zijn bij een nationale productie die dan ook sterk gestimuleerd dient te worden, onder meer door aanbevelingen zoals geuit door NIEWEG om meer plasma te winnen, te realiseren, en door een goede samenwerking tussen CLB en bloedbanken. Het rapport van de Council of Europe (1979) beschrijft hoe de situatie in West-Europa en dus ook in Nederland verbeterd kan worden. Het is te hopen dat de Nederlandse overheid de aanbevelingen uit dit rapport implementeert. Daarnaast is ook een eendrachtige opstelling van patiënten en hemofiliebehandelaars van belang voor een goede ontwikkeling van de hemofiliebehandeling met garanties voor de toekomst.

Literatuur: BIGGS, R. (1979) *Clin. Haemat.* 8, 95. – BRITTEN, A. F. H. (1979) *Symposium on home treatment of hemophilia*. Paterswolde. – Council of Europe (1979) *Co-ordinated blood transfusion research*, CDSP (79) 52. European Public Health Committee, Straatsburg. – EYSTER, M. E., H. S. BOWMAN en J. N. HAVERSTICK (1977) *Ann. intern. Med.* 87, 248. – HAGEN, P. en S. SMIT (1979) *Trouw*, 26 september. – JONES, P. (1979) *Symposium on home treatment of hemophilia*. Paterswolde. – RIZZA, C. R. en R. J. D. SPOONER (1977) *Brit. J. Haemat.* 37, 53. – SCHIMPF, K. (1980) *Persoonlijke mededeling*. – VELTKAMP, J. J., H. T. L. WILLEUMIER, H. VAN DIJCK e.a. (1979) *Hemofilie in Nederland. Resultaten van een in 1978 gehouden enquête*. Leiden University Press, Leiden.

Leiden, februari 1980

J. J. VELTKAMP

Stijgende frequentie van „ileus zonder vermelding van hernia”

In zijn artikel vermeldt HOOGENDOORN (1979) dat er ten aanzien van het voorkomen van ileus zonder vermelding van hernia in de Nederlandse bevolking tussen 1970 en 1977 verschuivingen hebben plaatsgevonden. Hij zegt: „In het

algemeen is een stijgende opnamefrequentie bij toenemende leeftijd zichtbaar”, en verder blijkt „dat de stijging in de loop van het beschouwde tijdvlak in het algemeen sterker is bij de oudere leeftijdsgroep”. Deze signalering is van belang. Verklaringen ervoor zijn – uiteraard – nog niet aanwezig. Wel zou een suggestie gedaan kunnen worden. Nog steeds neemt de oudere bevolking toe. Ook binnen de leeftijdsklasse van 5 jaar wordt een permanente groei geconstateerd tot aan het 100e jaar. In de verpleeghuizen worden wij in toenemende mate geconfronteerd met het optreden van ileus ten gevolge van faecale impactie. Deze faecale impactie is meestal een gevolg van een vaak niet of onvoldoende behandelde obstipatie, die om verschillende redenen bij oude mensen gemakkelijk kan ontstaan. Dit te meer omdat de gebruikelijke laxantia met hun vele bijverschijnselen of het slechte toezicht op het gebruik ervan in het algemeen slechts matige resultaten opleveren. De moderne obstipatiebestrijders zoals lactulose (Duphalac) en psylliumzaad (Metamucil) hebben naar mijn ervaring het defaecatiepatroon van verschillende oudere mensen aanzienlijk kunnen verbeteren, waardoor de kans op faecale impactie kleiner is geworden. Ook het ruime gebruik maken van volkorenbrood, zemelen en andere cellulosehoudende stoffen heeft daartoe bijdragen.

De gegevens van HOOGENDOORN gaan jammer genoeg niet verder dan 1977, waardoor een eventuele invloed op het vermelde ileuspercentage niet bekend is. De veranderingen dateren immers van ongeveer 1975. Een nadeel van de vermelde obstipatieremmers is hun prijs. Ten opzichte van de obsolete middelen zoals de antrachinonderivaten, de senaderivaten, enz. zijn zij aanzienlijk duurder. Verder onderzoek zou zeker welkom zijn.

Literatuur: HOOGENDOORN, D. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 2241.

Arnhem, januari 1980

C. LEERING

De behandeling van mammakysten

Bij het artikel van J. W. TH. MULLER (1980) en het commentaar van prof. dr. A. ZWAVELING (1980) hierop willen wij de volgende kanttekening plaatsen.

De reactie van ZWAVELING zal gedeeltelijk het gevolg zijn geweest van het wellicht niet geheel gelukkig gekozen woord „behandeling” door MULLER. Een radiodiagnostisch verricht immers geen therapeutische maar diagnostische handelingen en wij nemen aan, dat MULLER dit ook als zodanig bedoeld heeft. Dat in het onderhavige geval de diagnostische gang van zaken nl. het punteren van de mammakyste tevens een therapeutisch effect heeft, is een gelukkige bijkomstigheid.

Het is onzes inziens niet juist te volstaan met het punteren van een mammakyste alléén en een aanvullende pneumocystografie achterwege te laten. Het pneumocystogram is namelijk net zo'n essentieel onderdeel van de radiodiagnostiek van de mamma als de dubbelcontrast-opname bij het colon-onderzoek. Het vormt een aanvulling op het mammografisch onderzoek ten einde intrakystisch gelegen afwijkingen (zeldzaam), maar vooral parakystische processen uit te sluiten. Hierbij wordt met name gedacht aan in de onmiddellijke nabijheid van de kyste gelegen microcalcificaties of microcarcinomen, welke op het mammogram door de kyste gemaskeerd kunnen worden. Zonder pneumocystografie is een vroegtijdige vaststelling van een