

de waarde bepaald na 2 weken. De renale klaring van digoxine nam bij 6 patiënten door verapamil af van gemiddeld 55,1 tot 26,1 ml/min. maar de creatinine-klaring veranderde weinig.

SCHWARTZ e.a. (1982) onderzochten bij 10 patiënten eveneens de interactie van verapamil en digoxine maar zij letten ook op de hartfrequentie, zowel in rust als na inspanning. Hun proefpersonen, 7 mannen en 3 vrouwen van gemiddeld 60 jaar, leden aan chronisch boezemfibrilleren en kregen bij lichte inspanning een hartfrequentie van meer dan 100 slagen per minuut. Elke patiënt kreeg gedurende het onderzoek zoveel digoxine dat de CDS ten minste 1 ng/ml bedroeg. Vervolgens kregen zij per intrave-neuze infusie 1 mg verapamil per minuut, 15 mg in totaal. De hartfrequentie in rust daalde daarna in gemiddeld 5,4 uur van gem. 97 tot 74 slagen per minuut en de systolische bloeddruk daalde van gem. 125 tot 119 mm kwik maar de CDS veranderde niet. Tijdens infusen van verapamil in oplopende dosering van 15 tot 120 ng/ml zag men een soortgelijke daling van de bloeddruk en van de hartfrequentie in rust of na inspanning. Acht patiënten kregen vervolgens gedurende 2 maanden 4 dd. 80 mg verapamil per os waardoor de hartfrequentie ten minste met 15% daalde. Om dit effect te bereiken moest men bij één hunner na 1 week de

dosering verhogen tot 480 mg dd. De gemiddelde hartfrequentie tijdens inspanning op de loopband zakte daarbij van 151 tot 106/min. In het begin bedroeg de gemiddelde CDS 1,6 ng/ml (1,0-2,1) en de dosis digoxine was gem. 0,46 mg per dag (0,25-1,0). Tijdens het gebruik van verapamil steeg de CDS na een week tot 2,2 en na 4 weken tot 2,7 ng/ml. Slechts bij 1 vrouw steeg de CDS niet; zij volgde wegens niet-tropische spruw een glutenvrij dieet en gebruikte nog 5 andere medicamenten. Bij haar was de concentratie van verapamil in het bloed lager dan bij de anderen.

Verapamil verhoogt evenals kinidine de concentratie van digoxine in het serum  $1\frac{1}{2}$  à 2 keer. Het is vooral een belangrijk middel voor patiënten met boezemfibrilleren bij wie met digoxine alleen geen voldoende daling van de hartfrequentie kan worden verkregen. Men dient echter steeds bedacht te zijn op het gevaar van een digitalis-intoxicatie.

*Literatuur:* KLEIN, H.O., R. LANG, E. WEISS e.a. (1982) *Circulation* 65, 998. – SCHWARTZ, J.B., D. KEEFE, R.E. KATES e.a. (1982) *Circulation* 65, 1163.

S. BERREKLOUW

## MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

### *Herhaalde oproep voor medewerking aan prospectief vaccinatie-onderzoek*

Het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid (RIV) te Bilthoven en het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg-TNO (NIPG-TNO) te Leiden vragen de medewerking van gezinnen, waarin één der ouders medisch is onderlegd (arts, verpleegkundige) en waarin in de loop van 1982 gezinsuitbreiding wordt tegemoet gezien.

Het is de bedoeling om van circa 100 kinderen vanaf de geboorte door middel van serologische bepalingen de ontwikkeling van de immuniteit te volgen en gegevens over eventuele entreacties te verkrijgen ten aanzien van difterie, kinkhoest, tetanus, polio, mazelen en rodehond, de ziekten

waartegen volgens het Rijksvaccinatieprogramma wordt ingeënt.

Dit onderzoek wordt wenselijk geacht in verband met de volgende vragen: (1) Kan het aantal DKTP-entingen tot drie worden teruggebracht? (2) Is revaccinatie tegen mazelen noodzakelijk? (3) Welke bijwerkingen worden na de verschillende routine-entingen waargenomen?

Ter wille van het verkrijgen van betrouwbare, medisch juiste informatie is in dit onderzoek gekozen voor gezinnen waarin één van de ouders medisch is onderlegd. Aan hen die in principe bereid zijn tot deelname aan dit onderzoek en die nadere informatie wensen wordt verzocht schriftelijk of telefonisch contact op te nemen met het NIPG-TNO, Postbus 124, 2300 AC Leiden, tel. 071-170441 (H.J.J. Spook, arts of dr. G.J. Vaandrager, kinderarts).

## INGEZONDEN

*(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)*

### *Fracturen van het proximale uiteinde van het femur*

Na bijna een kwart eeuw, zo blijkt me bij lezing van de artikelen van HOOGENDOORN (1982) en van BIRKENHÄGER en VAN LINGE (1982), bestaan nog zo vele van de destijds door mij genoemde problemen (VAN HEUSDEN 1959)! Ik stelde toen dat een te hoog fosforgebruik onoplosbare kalkverbindingen kunnen geven, maar een te hoog fytynegebruik ook (zie ook Voorlichtingsbureau voor de Voeding 1976).

Ik acht het juist de zuivere osteoporose te blijven zien als

een te wijdmazige matrix, met op ieder balkje een normaal aantal  $(Ca_3PO_4)_3$ -kristallen, en de zuivere osteomalacie als bot met een normale matrix, waarop echter te weinig kalkkristallen zijn neergeslagen. Veelal zullen porose en malacie echter samengaan.

Uit het 2e kiemblad ontstaan bot en de overige steunweefsels, die bestaan uit cellen, vezels en een tussenstof. De tussenstof bepaalt de hoedanigheid van het weefsel; de hardheid van bot wordt veroorzaakt door de afzetting van kalkkristallen in o.a. de tussenstof. Voor vorming van normaal bot zijn nodig eiwitten, suikers, kalk, fosfor, vitamine D en hormonen; zij hebben een positieve invloed

op de werking der osteoblasten, de bouwers van bot.

Hormonen, o.a. oestrogene en ook androgene, zetten de osteoblasten aan, terwijl bijv. de steroïden zoals cortison de osteoclasten aanzetten. Bij de vrouw zal daarom osteoporose eerder ontstaan dan bij de man, omdat de oestrogene hormonen het eerder laten afweten dan de androgene. Mij valt het overigens op dat ook nu bij oude mensen, zoals ik, nog vaak alleen kalk gegeven wordt als de diagnose „osteoporose” wordt gesteld, terwijl bij zuivere osteoporose er geen kalk meer kan neerslaan omdat elk beenbalkje voldoende kalk heeft. Het ontstaan van osteoporose is een vrijwel natuurlijk verschijnsel: de weefsels uit het 2e kiemblad atrofiëren het eerst, onderhuids bindweefsel en spierstelsel, maar ook botten doen aan deze „vermagering” mee.

Wat kan de ca. 50-jarigen nu mankeren?

1. De huidige jongere mensen zijn vergeten, dat ze twee looporganen hebben en laten zich inblikken. Ook de kleine kinderen worden, ook al kunnen ze best lopen, in voertuigen meegenomen. Wie als ik plichtsgetrouw de dagelijkse wandeling doet, komt vrijwel geen voetgangers tegen. Gevolg: rustatrofie en rustosteoporose, want de druk van het lichaamsgewicht is nodig voor stevig bot.

2. Op het signaalfluitje van maag-darm-artsen en internisten zijn de bakkers als razenden volkorenbrood gaan bakken, waarvan zelfs de buitenkant bestrooid wordt met zemelen en gehele korrels. Resultaat: veel zemelen, dus veel fytine, terwijl juist bejaarden op voorschrift van arts of familie dikwijls nog extra zemelen, apart, gebruiken. Misschien belet de, door dit alles te vele, fytine het ontstaan van goed oplosbare kalk-fosforverbindingen die we zo nodig hebben.

3. Een bijzonderheid is misschien nog dat deze groep alle suiker of zoetigheid weigert ter wille van de lijn en de tanden.

De oplossing van Hoogendoorn dat te veel vlees eten de oorzaak zou kunnen zijn, waag ik te betwijfelen. Gaan we te weinig vlees eten, dan krijgen we weer te weinig eiwit als bouwstof. Overigens, wat ik schreef berust slechts op vermoeden en veronderstelling.

*Literatuur:* BIRKENHÄGER, J.C. en B. VAN LINGE (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 962. – HEUSDEN, E. VAN (1959) *Ned. T. Geneesk.* 103, 1622. – HOOGENDOORN, D. (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 963. – Voorlichtingsbureau voor de voeding (1976) Nr. 1652.

Arnhem, juni 1982

E.G. VAN HEUSDEN

Centraal in de belangwekkende studie van HOOGENDOORN (1982) staat de stijging van het aantal collumfracturen, die zich in ieder geval sedert 1967 in Nederland voordoet. Een dergelijke toeneming werd ook gevonden in Engeland, Noorwegen en Zweden, hetgeen wijst op een gemeenschappelijke oorzaak. Veranderingen in het voedingspatroon en verminderde lichaamsbeweging zouden kunnen leiden tot osteoporose. In dit verband past de waarneming van LEWINNEK e.a. (1980) dat er een hoge correlatie (0,94) bestaat tussen het aantal collumfracturen in verschillende landen en het aantal auto's per hoofd van de bevolking. De daling van de klinische mortaliteit zou verklaard kunnen worden door verkorting van de operatieduur en betere begeleiding van de patiënten. De afnemende van de gemiddelde klinische verpleegduren van 61 naar 39 dagen kan dit beeld echter in belangrijke mate vertekenen. Vele patiënten overlijden pas na enige maanden aan directe of indirecte

gevolgen van de fractuur. In de grote serie van MILLER (1978) nam de mortaliteit na de fractuur geleidelijk af totdat deze na 8 maanden gelijk was aan die van een controlepopulatie van gelijke leeftijd en geslacht. Bovenstaande conclusie over een daling van de mortaliteit kan alleen getrokken worden, als de follow-up in beide groepen (1967 vs 1979) gelijk zou zijn. In het algemeen geeft de mortaliteit tot een jaar na de fractuur een juist beeld (ECKER e.a. 1975; MILLER 1978).

In het commentaar noemen BIRKENHÄGER en VAN LINGE (1982) mogelijke pathogenetische factoren. Osteomalacie lijkt in Nederland inderdaad geen rol van betekenis te spelen. Bij onderzoek van 125 patiënten met een collumfractuur werd er histologisch geen ernstige osteomalacie aangetroffen (LIPS 1982). Dit resultaat stemt overeen met andere onderzoeken uit Engeland (HODKINSON 1971; WOOTTON e.a. 1979). De hoge frequentie van osteomalacie (37%) gevonden door AARON e.a. (1974) lijkt eerder te berusten op een verschil van definitie dan op een andere patiëntenpopulatie. Daarenboven verschilt de hoeveelheid vitamine D in de voeding althans in Amsterdam niet noemenswaard van die in Groot-Brittannië. Bij ons onderzoek bleek ruim 40% van de patiënten en van in leeftijd en geslacht vergelijkbare controlepersonen minder dan 100 IU/dag te gebruiken (LIPS 1982). Hiermee in overeenstemming zijn de lage spiegels van 25-hydroxyvitamine D (gem.  $\pm$  SD patiënten:  $18,5 \pm 10,6$  nmol/l; controles:  $32,9 \pm 13,6$  nmol/l). In Denemarken is de vitamine D-toevoer gemiddeld tweemaal zo hoog, hetgeen hogere spiegels tot gevolg heeft (LUND e.a. 1979). Hierbij is de minstens even belangrijke invloed van zonlicht buiten beschouwing gelaten, maar deze zal in de drie landen niet zeer sterk verschillen. De betekenis van lage vitamine D-spiegels bij onze patiënten zonder ernstige osteomalacie is niet geheel duidelijk. Verlaagde spiegels van 1,25-dihydroxyvitamine D kunnen de dalende calciumabsorptie uit de darm op oudere leeftijd verklaren (GALLAGHER e.a. 1979). Anderzijds kan toediening van extra calcium het ontstaan van osteopenie na de menopauze voorkomen (RECKER e.a. 1977). Bij een onderzoek van MATKOVIĆ e.a. (1979) bleek er een negatieve samenhang tussen de hoeveelheid calcium in de voeding en het aantal collumfracturen in verschillende gebieden van Joego-Slavië. De oude opvatting dat gebrek aan calcium osteoporose kan veroorzaken komt dus opnieuw naar voren. De gegevens van Hoogendoorn vormen inderdaad een stimulans voor onderzoek naar ontstaan en preventie van osteoporose.

*Literatuur:* AARON, J.E., J.C. CALLAGHER, J. ANDERSON e.a. (1974) *Lancet* I, 229. – BIRKENHÄGER, J.C. en B. VAN LINGE (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 962. – ECKER, M.L., J.J. JOYCE en E.J. KOHL (1975) *J. Bone Jt Surg.* 57A, 23. – GALLAGHER, J.C., B.L. RIGGS, J. EISMAN e.a. (1979) *J. clin. Invest.* 64, 729. – HODKINSON, H.M. (1971) *Geront. Clin.* 13, 153. – HOOGENDOORN, D. (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 963. – LEWINNEK, G.E., J. KELSEY, A.A. WHITE e.a. (1980) *Clin. Orthop.* 152, 35. – LIPS, P. (1982) *Metabolic causes and prevention of femoral neck fractures*. Proefschrift VU Amsterdam. – LUND, B. en O.H. SORENSEN (1979) *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 39, 23. – MATKOVIĆ, V., K. KOSTIAL, I. SIMONOVIĆ e.a. (1979) *Amer. J. clin. Nutr.* 32, 540. – MILLER, C.W. (1978) *J. Bone Jt Surg.* 60A, 930. – RECKER, R.R., P.D. SAVILLE en R.P. HEANY (1977) *Ann. intern. Med.* 87, 649. – WOOTTON, R., P.J. BRERETON, M.B. CLARK e.a. (1979) *Clin. Sci.* 57, 93.

Amsterdam, juli 1982

P. LIPS