

- <sup>27</sup> Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;201:798-802.
- <sup>28</sup> Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Hartman TE, Sykes AMG, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2000;29:241.
- <sup>29</sup> Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Clinical strategies for solitary pulmonary nodule. *Annu Rev Med* 1992;43:195-208.
- <sup>30</sup> Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology* 2000;217:251-6.
- <sup>31</sup> Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT-preliminary experience. *Radiology* 1999;212:561-6.
- <sup>32</sup> National Cancer Institute. National Cancer Institute launches lung screening study: special project to examine spiral CT scans for lung cancer. Bethesda: Office of Cancer Communications; 2000.
- <sup>33</sup> Nishiyama H, Kaneko M, Ohmatsu H, Kakinuma R, Kusumoto M, Misawa J, et al. Usefulness of spiral CT scan for early detection of lung cancer our experience at the Anti-Lung Cancer Association (ALCA). *Lung Cancer* 2000;29(Suppl 1):249.
- <sup>34</sup> Meerbeeck JP van, Meurs CJC, Damhuis RAM. Patterns of care for non-small cell lung cancer patients in the Netherlands: an analysis of cancer registry data. Copenhagen: European Respiratory Society; 1999. p. 2924.
- <sup>35</sup> Patz jr EF, Rossi S, Harpole jr DH, Herndon JE, Goodman PC. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:1568-71.
- <sup>36</sup> Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: CT-scherming op longkanker. Publicatienr 2000/04WBO. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000.
- <sup>37</sup> Smith IE. Screening for lung cancer: time to think positive. *Lancet* 1999;354:86-7.
- <sup>38</sup> Smith RA, Glynn TJ. Early lung cancer detection. Current and ongoing challenges. *Cancer* 2000;89:2327-8.
- <sup>39</sup> Newman L. Larger debate underlies spiral CT screening for lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:592-4.
- <sup>40</sup> Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. Review Article. *NEJM* 2000;343:1627-33.

Aanvaard op 29 december 2000

## Farmacotherapie

### *Bijwerkingen van sildenafil: resultaten van twee jaar praktijkervaring*

A.C.VAN GROOTHEEST, S.M.J.M.STRAUS EN M.HEERINGA

In maart en september 1998 is sildenafil (Viagra) in respectievelijk de Verenigde Staten en Nederland geregistreerd voor de behandeling van erectiestoornissen. Uit de resultaten van klinische onderzoeken, waaraan in totaal meer dan 3000 patiënten deelnamen, bleek sildenafil (25 mg, 50 mg en 100 mg) significant betere resultaten te geven dan een placebo; het middel leidde tot verbetering van de erecties bij 70 tot 80% van de patiënten met lichte tot ernstige erectiestoornis.<sup>1</sup>

De werking van sildenafil berust op vaatverijdende eigenschappen. Het middel werd oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van angina pectoris. In de klinische onderzoeken meldde de deelnemende patiënten echter het optreden van erecties als bijwerking. Dit leidde tot onderzoek naar het gebruik van sildenafil bij de behandeling van erectiestoornis. Het werkingsmechanisme berust op remming van het enzym fosfodiësterase, waardoor de afbraak van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) geremd wordt en dus de hoeveelheid cGMP in het corpus cavernosum toeneemt. Normale erecties zijn het resultaat van het plaatselijk vrijkomen van stikstofmonoxide, dat de afgifte van cGMP stimuleert en daardoor uiteindelijk verantwoordelijk is

#### SAMENVATTING

- Sildenafil is in 1998 geregistreerd voor de behandeling van erectiestoornissen.
- In de eerste periode na registratie kwam er wereldwijd een groot aantal meldingen van acute hartdood bij het gebruik van sildenafil. Dit heeft geleid tot aanpassing van de bijsluitertekst.
- Het gelijktijdig gebruik van nitraten en sildenafil is gecontraïndiceerd wegens mogelijke ernstige bloeddrukdaling.
- Ook is erop gewezen dat het gebruik van sildenafil kan leiden tot een te belastende fysieke inspanning bij cardiaal gecompromitteerde patiënten en is beoordeling van de fysieke belastbaarheid gewenst.
- In een periode van 2 jaar werden in Nederland 38 bijwerkingen gemeld bij in totaal 25 patiënten.
- De Nederlandse meldingen van overlijden (3 patiënten met cardiovasculaire oorzaak) laten het dilemma rond de beoordeling van de veiligheid van sildenafil zien: is het het geneesmiddel of de onderliggende ziekte die heeft geleid tot het overlijden van de bij de Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) gemelde patiënten?
- Verder onderzoek naar de bijwerkingen is gewenst en het blijft derhalve van belang vermoede bijwerkingen van sildenafil te melden bij de Stichting LAREB.

voor de relaxatie van het gladde spierweefsel. Doordat NO- en daarmee de cGMP-afgifte optreden bij seksuele opwinding, is sildenafil alleen onder deze omstandigheden effectief.<sup>2</sup>

De prevalentie van erectiestoornis is hoog, in het bijzonder bij oudere mannen. Erectiestoornis (ook wel erectiele disfunctie) is hierbij gedefinieerd als het blij-

Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB), Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.  
A.C.van Grootheest, arts; dr.M.Heeringa, medisch bioloog.  
Agentschap College ter beoordeling van geneesmiddelen, Den Haag.  
Mw.S.M.J.M.Straus, arts.  
Correspondentieadres: A.C.van Grootheest (ac.vangrootheest@lareb.nl).

vend onvermogen een erectie te krijgen of te behouden, voldoende voor een bevredigende coïtus.<sup>1</sup> Geschat wordt dat er alleen al in de Verenigde Staten 20 tot 30 miljoen mannen lijden aan erectiestoornissen.<sup>3</sup> Onderzoek in de VS laat zien dat 6% van de mannen tussen 18 en 55 jaar wel eens een erectiestoornis ervaart, terwijl dat bij mannen boven de 65 jaar oploopt tot 60-70%.<sup>4</sup> In Nederland ervaart 8,7% van alle mannen een seksueel probleem, waaronder erectiestoornissen.<sup>5</sup>

In dit artikel geven wij een overzicht van de bijwerkingen van sildenafil. Hierbij hebben wij gebruikgemaakt van de meldingen die werden ontvangen door de Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) en van literatuurgegevens. De Stichting LAREB verzamelt en analyseert in Nederland in opdracht van de overheid meldingen van vermoede bijwerkingen bij geregistreerde geneesmiddelen. Het gaat hierbij om meldingen van artsen en apothekers.

*Meldingen van bijwerkingen in Nederland.* In de periode tussen het moment van introductie (september 1998) en 1 juli 2000 zijn bij LAREB 38 vermoede bijwerkingen bij het gebruik van sildenafil gemeld. Het betrof in totaal 25 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar (uitersten: 41-74). Drie meldingen betroffen het overlijden van een gebruiker van sildenafil, waarbij door de meldende arts een relatie met het geneesmiddel werd vermoed. Overige bijwerkingen die bij de Stichting LAREB werden gemeld, zijn: hoofdpijn (5 maal), blozen ('flushing') (3 maal), collaps (2 maal) en huiduitslag (2 maal). Opmerkelijk is dat een aantal bloedingen werd gemeld: een neusbloeding, een conjunctivale bloeding, een bloeding in de voorste oogkamer en een hematurie.

#### CARDIOVASCULAIRE BIJWERKINGEN

*Ervaringen in de Verenigde Staten.* Sinds de introductie in maart 1998 op de Amerikaanse markt is sildenafil nauwlettend gevolgd door de Food and Drug Administration (FDA). Het patroon van bijwerkingen van sildenafil kwam grotendeels overeen met het patroon dat in de klinische onderzoeken was waargenomen. Veel aandacht is uitgegaan naar meldingen van acute hartdood in samenhang met het gebruik van sildenafil.<sup>6</sup> Het bleek dat het in al deze gevallen ging om cardiovasculaire gebeurtenissen tijdens of kort na seksuele activiteit bij oudere mannen of om het gebruik van sildenafil in combinatie met nitraten. Om die reden heeft de fabrikant Pfizer in mei 1998 een zogenaamde 'dear doctor letter' gestuurd om erop te wijzen dat het gelijktijdig gebruik van nitraten en sildenafil wegens mogelijke ernstige bloeddrukdaling is gecontraïndiceerd.

In de periode maart-juni 1998 werden 2,7 miljoen recepten uitgeschreven voor sildenafil. In juli 1998 maakte de FDA bekend dat er 77 gevallen met een fatale afloop tijdens het gebruik van sildenafil gemeld waren.<sup>7</sup> Zes meldingen van overlijden kwamen van buiten de VS. Bij 32 meldingen was de informatie zo gering, dat een relatie met het gebruik van sildenafil niet bevestigd kon worden. Op grond van de beschikbare gegevens zouden er 39 patiënten uit de VS zijn overleden na het

gebruik van sildenafil. Van deze groep waren 24 patiënten volgens de meldingen overleden als gevolg van cardiale problemen, 2 patiënten ten gevolge van een beroerte, terwijl van 13 patiënten de doodsoorzaak niet bekend was.

Op een recente bijeenkomst van het American College of Cardiology werd een overzicht van de spontane meldingen in de Verenigde Staten gegeven (American College of Cardiologists. New study appears to suggest that use of Viagra may have adverse cardiovascular effects; <http://www.acc.org/media/session%5Finfo/briefs/19.htm>). Er zijn inmiddels 522 sterfgevallen gemeld in relatie met sildenafil, waarvan 70% met een cardiovasculaire oorzaak. Tweederde van de betrokkenen overleed binnen 5 uur na inname van sildenafil. Het formele standpunt van het American College of Cardiology en de American Heart Association is weergegeven in een 'expert consensus document', dat een groot aantal waarschuwingen en aanbevelingen bevat en aangeeft dat veel vragen rond sildenafil nog niet zijn opgelost.<sup>8</sup>

*Ervaringen in Europa.* Aangezien de registratie in Europa later viel dan in de VS hadden de registratieautoriteiten in Europa een informatievoorsprong, waarvan bij het opstellen van de bijsluitertekst gebruik is gemaakt. Mede op grond van de gegevens uit de Verenigde Staten, ging de goedkeuring in Europa vergezeld van de verplichting voor de fabrikant om de Europese registratieautoriteit (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)) frequente overzichten ter beschikking te stellen van gemelde bijwerkingen.

De Franse registratieautoriteit heeft eind 1999 een persbericht uitgegeven, waarin werd gemeld dat in de periode van 15 oktober 1998 tot 30 september 1999 33 meldingen van fatale afloop bij gebruik van sildenafil waren ontvangen.<sup>9</sup> Zij merkt daarbij op dat er geen bewijs is voor een directe causale samenhang tussen deze sterfgevallen en het gebruik van sildenafil. In het merendeel van de gerapporteerde gevallen waren cardiovasculaire risicofactoren aanwezig. In dezelfde periode heeft de Britse overheid 31 meldingen van gevallen met fatale afloop ontvangen.<sup>10</sup> Hier waren er bij 25 gevallen duidelijke cardiovasculaire problemen.

*Ervaringen in Nederland.* In Nederland werden 3 meldingen ontvangen van patiënten met fatale cardiovasculaire gebeurtenissen.

Patiënt A was een 65-jarige man, bekend met diabetes mellitus type 2. Hij gebruikte verapamil en acetylsalicylzuur vanwege repolarisatiestoornissen. Hij overleed 12 uur na het nemen van sildenafil met het beeld van een myocardinfarct en ritmestoornissen.

Patiënt B was een 68-jarige man, die bekend was wegens een geringe goed geregelde hypertensie en die verder gezond was. Hij gebruikte een combinatiepreparaat van losartan en hydrochloorthiazide. Er was geen andere cardiale voorgeschiedenis en patiënt rookte niet. Zijn cholesterolspiegel was niet afwijkend. Twee uur na inname van de eerste tablet sildenafil kreeg hij pijn op de borst en werd naar het ziekenhuis vervoerd. Daar overleed hij onder het beeld van groot onderwandinfarct met ritmestoornissen.

Patiënt C was een 50-jarige man, bekend wegens diabetes mellitus en claudicatioklachten. Hij overleed 3 dagen na het gebruik van sildenafil. Er was een belaste familieanamnese op cardiaal gebied en patiënt rookte veel.

#### SEKSUELE STOORNISSEN: PRIAPISME

In de klinische onderzoeken uitgevoerd ten behoeve van de registratie werd het optreden van priapisme niet beschreven.<sup>6</sup> Na registratie werden enkele meldingen van aanhoudende en/of pijnlijke erecties ontvangen. Priapisme, een langer dan 4 tot 6 uur aanhoudende erectie, is inmiddels als mogelijke bijwerking in de bijsluitertekst opgenomen.

#### VISUSSTOORNISSEN

Sildenafil werkt met name op fosfodiësterase 5 in het corpus cavernosum. Het is 10 maal sterker werkzaam op dat enzym dan op fosfodiësterase 6, een enzym dat een belangrijke rol speelt bij het kleuren-zien. In klinische onderzoeken meldde ongeveer 2% van de gebruikers geringe en voorbijgaande visusstoornissen als bijwerking. In een onderzoek naar de effecten van sildenafil 100 mg bij gezonde vrijwilligers traden significante wijzigingen op in het elektroretinogram.<sup>11</sup> De onderzoekers constateerden tevens dat er compleet herstel optrad. Het is echter onduidelijk of dit herstel ook optreedt bij oudere patiënten of bij patiënten met al bestaande afwijkingen en aandoeningen van de retina, bijvoorbeeld patiënten met mutaties van het fosfodiësterase, die leiden tot receptordegeneratie. Bovendien blijft de vraag of herhaalde langdurige toediening van sildenafil retina-disfunctie zou kunnen veroorzaken. Een aantal auteurs heeft gewezen op de relatie tussen fysieke inspanning, waaronder seksuele activiteit, en het optreden van netvliesloslatingen.<sup>12-14</sup>

#### BESCHOUWING

Sildenafil is in twee jaar tijd een geneesmiddel geworden dat niet meer weg te denken is. Het heeft een plaats gevonden voor de behandeling van erectiestoornis, met name bij patiënten met chronische aandoeningen zoals diabetes mellitus. Mede omdat de indicatie als regel samenhangt met cardiovasculaire risicofactoren is het lastig om tot een afgewogen oordeel over het risico van cardiovasculaire reacties te komen. Het feit dat een deel van de distributie van sildenafil buiten de gebruikelijke kanalen – bijvoorbeeld via internet – plaatsvindt, is daarbij een extra complicatie.<sup>15</sup>

Sinds de registratie van sildenafil zijn er wereldwijd veel meldingen van vermoede bijwerkingen ontvangen. Dit heeft onder meer geleid tot het aanpassen van de bijsluitertekst, waarbij het gebruik van nitraten als contra-indicatie is opgenomen.

Seksuele activiteit betekent een fysieke inspanning en kan een hartinfarct uitlokken, hoewel tijdens coïtus overlijden ten gevolge van een hartafwijking zeldzaam is.<sup>16</sup> In een onderzoek bij 1774 mensen bleek het relatieve risico op een hartinfarct in de 2 uur volgend op seksuele activiteit 2,5 (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 1,7-3,7) voor iedereen en 2,9 (95%-BI: 1,3-

6,5) bij patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis.<sup>17</sup>

In een onderzoek naar het optreden van stille ischemie tijdens seksuele activiteit bij patiënten met coronairlijden bleek dat eenderde van de patiënten tijdens seksuele activiteit ischemie vertoont, meestal zonder klachten. Alle patiënten met ischemie tijdens seksuele activiteit hadden die ook tijdens de inspanningstest en patiënten zonder ischemie tijdens de inspanningstest hadden die ook niet tijdens seksuele activiteit. De zuurstofbehoefte is gedurende seksuele activiteit slechts matig verhoogd.<sup>16</sup>

Het 'expert consensus document' adviseert artsen om te beoordelen of de mogelijke toename van lichamelijke activiteit ten gevolge van seksuele activiteit wellicht een te grote cardiale belasting is voor de patiënt.<sup>8</sup> Een inspanningstest kan zo nodig de belastbaarheid objectiveren. Onlangs werd in een onderzoek bij 14 mannen met ernstige coronairstenose geen verhoogd risico op cardiale problematiek gevonden.<sup>18</sup> Hoewel er internationaal veel meldingen van sterfgevallen bij het gebruik van sildenafil zijn, is niet aangetoond dat er tussen sildenafil en acute hartdood een direct causaal verband is. De farmacodynamische effecten van sildenafil, namelijk een geringe vaatverwijding, waarvoor het middel aanvankelijk is ontwikkeld, steunen een rechtstreeks causaal verband niet. Onlangs werd Urquhart geciteerd die wees op de wenselijkheid sildenafil te vergelijken met lokaal toegediende alprostadil, dat tot de komst van sildenafil wereldwijd veel gebruikt werd.<sup>19</sup> Een dergelijke vergelijking zou laten zien dat het aantal sterfgevallen bij het gebruik van sildenafil veel hoger is dan bij het gebruik van lokale middelen ter behandeling van erectiestoornis.<sup>19</sup>

Priapisme als bijwerking van sildenafil wordt inmiddels in de bijsluitertekst vermeld. De visusstoornissen zijn verklaarbaar en de mogelijke schade op lange termijn is nog niet te beoordelen. De overige meldingen zijn veelal van minder ernstige aard. Het vaatverwijden effect van sildenafil is een verklaring voor klachten van flushing, hoofdpijn en collaps. De bloedingen hangen mogelijk samen met de fysieke activiteit.

De drie bij LAREB gemelde sterfgevallen illustreren de dilemma's rond de beoordeling van de veiligheid van sildenafil: 'Overlijden sommige mannen die sildenafil gebruiken vanwege een onderliggende ziekte of vanwege het geneesmiddel?'<sup>19</sup>

De FDA en de Europese autoriteiten zijn van mening dat sildenafil bij juist gebruik veilig is en dat de sterfte onder de gebruikers niet afwijkt van de te verwachten sterfte in een vergelijkbare populatie. Er is evenwel reden voor een verdere kritische evaluatie van de risico's, op basis van zowel meldingen en gepubliceerde casuïstische mededelingen, als overig farmaco-epidemiologisch en -dynamisch onderzoek. Indien een arts of een apotheker een bijwerking van sildenafil vermoedt, is melding hiervan bij de Stichting LAREB van belang om het bijwerkingenprofiel beter te documenteren.

W.L.Diemont, internist, gaf commentaar op het manuscript.

---

ABSTRACT

*Side effects of sildenafil: findings in two years of practical experience*

- Sildenafil has been registered for the treatment of erectile dysfunction since 1998.
- World wide a large number of patients were reported, dying of acute heart disease after using sildenafil. Therefore the patient instruction text was adapted.
- Simultaneous use of sildenafil and nitrates is contraindicated because of serious decrease of the blood pressure.
- The use of sildenafil can lead to physical stress in patients with a history of heart disease and a treadmill test assessment is advisable.
- In two years 38 adverse reactions were seen in 25 Dutch patients.
- The Dutch reports (three cardiovascular deaths since the introduction) also show the dilemmas in the assessment of the safety of sildenafil: is it the underlying disease or is it the drug that causes death?
- Further research into the adverse reactions has to be done, therefore reporting suspected side effects of sildenafil is important.

---

LITERATUUR

- 1 Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:1397-404.
- 2 Meuleman EJH, Berkel JTh van, Rabsztyl P, Damen L. Sildenafil (Viagra) voor de behandeling van erectiestoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2337-41.
- 3 Rosen RC. Sildenafil: medical advance or media event? *Lancet* 1998;351:1599-600.
- 4 Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.

- 5 Diemont WL, Vrugink PA, Doesburg W, Meuleman EJH. Prevalence of sexual problems in the Dutch population. *Int J Impot Res* 1996;8:201.
- 6 Zusman RM, Morales A, Glasser DB, Osterloh IH. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 1999;83:35C-44C.
- 7 FDA cites more deaths in Viagra users. *Scrip* 2355(Jul 24),1998.
- 8 Cheitlin MD, Hutter jr AM, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell jr RO, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. *Circulation* 1999;99:168-77.
- 9 More French Viagra linked death. *Scrip* 2480(Oct 13),1999.
- 10 31 death associated with Viagra in UK. *Scrip* 2471(Sept 10),1999.
- 11 Vobig MA, Klotz T, Staak M, Bartz-Schmidt KU, Engelmann U, Walter P. Retinal side-effects of sildenafil [letter]. *Lancet* 1999; 353:375.
- 12 Friberg TR, Braunstein RA, Bressler NM. Sudden visual loss associated with sexual activity. *Arch Ophthalmol* 1995;113:738-42.
- 13 Pitta CG, Steinert RF, Gragoudas ES, Regan CDJ. Small unilateral foveal hemorrhages in young adults. *Am J Ophthalmol* 1980;89:96-102.
- 14 Oosterhuis JA. Spontaneous retinal haemorrhages. *Doc Ophthalmol* 1988;68:213-24.
- 15 Armstrong K, Schwartz JS, Asch DA. Direct sale of sildenafil (Viagra) to consumers over the Internet. *N Engl J Med* 1999;341: 1389-92.
- 16 Drory Y, Shapira I, Fisman EZ, Pines A. Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;75:835-7.
- 17 Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA* 1996;275: 1405-9.
- 18 Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1622-6.
- 19 Mitka M. Some men who take Viagra die – why? *JAMA* 2000;283: 590, 593.

Aanvaard op 29 december 2000

---

## Bladvulling

### *De Japansche Gasthuizen*

*Japan.* – *The Medical Record* bevat een beschrijving van het Japansche ziekenhuiswezen. Op een bevolking van 45 miljoen zielen, waarvan de vier grootste steden ruim twee miljoen bezitten, heeft het rijk van den Mikado slechts 10 ziekenhuizen, die echter in menig opzicht voortreffelijk zijn. Het Keizerlijk universiteits-hospitaal te Tokio is ingericht voor 2200 zieken en wordt door het Rijk onderhouden. Het heeft 8 inwonende geneesheeren en 600 verpleegsters en is in een fraai park gelegen. Het steenen hoofdgebouw bevat de kantoren, ontvangkamers, bibliotheek, museum, biljartkamers, apotheek en het laboratorium, onder leiding van KITASATO. Met uitzondering van het operatiegebouw zijn alle overige gebouwen één verdieping hoog en van hout. De vier paviljoens zijn rechthoekig met het hoofdgebouw verbonden, ieder 400 voet lang, en onderling om de 100 voet vereenigd door glazen dwarsgalerijen. De gebouwen voor het personeel, de kraamvrouwen en besmettelijke zieken staan afzonderlijk. De chirurgische kliniek heeft verschillende operatiekamers en kan 200 zieken herbergen. De ziekenzalen zijn klein en vol. De afzonderlijke ziekenkamers zijn met fluweel en andere stofmakende materialen bekleed.

De Japanner laat zich niet gaarne opereeren; bloedvergie-ten, tenzij in den oorlog, wordt door zijn geloof niet goedgekeurd. De chirurg is daardoor conservatief; zijn antisep- tiek is

voortreffelijk. De tuberculose heerscht sterk in Japan; 35 pCt. der hospitaalpatiënten lijden er aan. Rheumatisme komt ook zeer veel voor, huidziekten zeer weinig.

De Japansche geneesheer is uiterst geduldig, het verbruik van tijd maakt geen indruk op hem. Daardoor is hij zeer geschikt voor microscoop-arbeid, en hoe fijner werk een operatie vereischt hoe meer hij er zich toe aangetrokken voelt.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1901;45II:60.)

### *Weg met het Kapitoel!*

Een verbod van den Romeinschen gemeenteraad, met het oog op de tuberculose, om de straten en openbare gelegenheden voor kwispedoor te gebruiken, wat tot de hartstochten der Italiaans schijnt te behooren, heeft weinig succes gehad. De couranten kwamen er tegen op. 'Hebben wij voor Italië eenheid gevochten, ons bloed vergoten voor de vrijheid, om nu niet eens meer te mogen spuwen? Weg met het Kapitoel!' En de grond van het oude Rome levert overal bewijzen, dat onderricht meer betekenis voor de volksgezondheid heeft dan wetgeving.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1901;45I:94.)