

- ¹¹ World Health Organization (WHO). Expanded programme on immunization in the European region of WHO. Report on the first meeting of the European regional commission for the certification of poliomyelitis eradication. Copenhagen: WHO, 1996.
- ¹² Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward poliomyelitis eradication - India, december 1995 and january 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:370-3.
- ¹³ World Health Organization (WHO). EPI information system. Summary for the European region. WHO/EPI/CEIS/96.04.1996. Expanded programme on immunization. Genève: WHO, 1996.
- ¹⁴ Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis outbreak - Albania, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:819-20.
- ¹⁵ Tambini G, Andrus JK, Marques E, Boshell J, Pallansch M, De Quadros CA, et al. Direct detection of wild poliovirus circulation by stool surveys of healthy children and analysis of community wastewater. J Infect Dis 1993;168:1510-4.
- ¹⁶ Avoort HG van der, Reimerink JH, Ras A, Mulders MN, Loon AM van. Isolation of epidemic poliovirus from sewage during the 1992-3 type 3 outbreak in the Netherlands. Epidemiol Infect 1995; 114:481-91.

Aanvaard op 3 juni 1997

Farmacotherapie

Bijwerkingen van minocycline in de behandeling van acne vulgaris

J.J.HOEFNAGEL, R.L.VAN LEEUWEN, H.MATTIE EN M.T.BASTIAENS

De behandeling van ernstige inflammatoire acne vulgaris kan bestaan uit systemische toediening van antibacteriële middelen. Tetracyclinen van de eerste generatie (waaronder tetracycline en oxytetracycline) zijn hier decennialang voor gebruikt, maar ze worden steeds vaker vervangen door twee tetracyclinen van de tweede generatie: doxycycline en minocycline, die een aantal voordelen bieden. De bacteriostatische werking van minocycline tegen *Propionibacterium acnes* en stafylokokken is zowel in vitro als in vivo groter dan die van tetracycline en doxycycline.¹ Daarnaast is de meerderheid van de tetracycline- en doxycyclineresistente propionibacteriën en stafylokokken nog wel relatief gevoelig voor minocycline. De grotere antibacteriële activiteit van minocycline heeft tot gevolg dat ook de klinische effectiviteit van dit geneesmiddel groter is dan die van tetracycline; de klinische effectiviteit van minocycline is echter gelijk aan die van doxycycline.^{2,3}

Bovendien zorgt de aanzienlijk grotere oplosbaarheid in vet van doxycycline en vooral van minocycline voor een gemakkelijke passage van het intestinale epitheel, met als gevolg een snelle, bijna volledige resorptie en aanzienlijk minder gastro-intestinale bijwerkingen dan de tetracyclinen van de eerste generatie.⁴ Tevens zorgt de grotere oplosbaarheid in vet voor een groot verdeelingsvolume, een sterke binding aan plasma-eiwitten en een hoge graad van terugresorptie in de niertubuli, resulterend in een lange halfwaardetijd. Hierdoor is het mogelijk doxycycline en minocycline slechts 1 tot 2 maal daags toe te dienen, met als gevolg bevordering van de therapietrouw. Tetracyclinen van de eerste generatie moeten 3 tot 4 maal daags worden toegediend.

SAMENVATTING

- In de behandeling van ernstige inflammatoire acne vulgaris is minocycline het meest voorgeschreven antibioticum voor systemische toediening. Het wordt doorgaans gedurende weken tot maanden voorgeschreven.

- Het laatste jaar is er naar aanleiding van beschrijvingen van ernstige bijwerkingen een discussie ontstaan in zowel binnen- als buitenlandse literatuur omtrent de veiligheid van minocycline.

- De klinische effectiviteit van minocycline is groter dan die van tetracycline en even groot als die van doxycycline.

- De beschreven ernstige bijwerkingen die zich tijdens behandeling van acne met minocycline kunnen voordoen, zijn hyperpigmentatie van verschillende weefsels, auto-immuunstoornissen (lupus erythematosus disseminatus en auto-immuunhepatitis) en ernstige overgevoelighedsreacties (hypersensitiviteitsyndroomreactie, pneumonitis en eosinofilie, en serumziekteachtig syndroom).

- Het aantal beschreven ernstige bijwerkingen van minocycline is erg klein in verhouding tot het grote aantal voorschrijvingen. Het is echter belangrijk dat artsen zich bewust zijn van de mogelijkheid van het ontstaan van deze bijwerkingen en dat zij alert zijn op de kenmerkende symptomen.

Tegenwoordig is minocycline het meest voorgeschreven systemische antibioticum voor langdurige behandeling van ernstige vormen van acne. In de dermatologie wordt minocycline tevens veelvuldig voorgeschreven bij de behandeling van rosacea, waarbij de behandelingsduur ook meerdere weken telt. Buiten de dermatologie wordt minocycline eveneens gebruikt, maar de behandelingsduur is dan doorgaans kort. In Nederland is minocycline in het laatste kwartaal van 1995 en in de eerste 3 kwartalen van 1996 82.000 maal voorgeschreven; daarbij ging het in 77% van de gevallen om de behandeling van acne en rosacea (gegevens van Lederle, AHP PharmaBV, Hoofddorp). In Groot-Brittannië is het aantal voorschrijvingen in 1993 berekend op meer dan 800.000.⁵

Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.
Afd. Dermatologie: mw.J.J.Hoefnagel, medisch student; dr.R.L.van Leeuwen, assistent-geneeskundige; M.T.Bastiaens, dermatoloog.
Afd. Infectieziekten: dr.H.Mattie, internist-infectioloog.
Correspondentieadres: M.T.Bastiaens.

Het laatste jaar is er zowel in de binnenlandse als in de buitenlandse literatuur veel aandacht besteed aan de veiligheid van minocycline.⁵⁻¹⁰ Er zijn meerdere casussen beschreven waarin zeer ernstige bijwerkingen zijn waargenomen, waaronder auto-immuunstoornissen (met geneesmiddelengebruik samenhangende lupus erythematosus disseminatus (LED) en auto-immuunhepatitis) en ernstige overgevoeligheidsreacties (hypersensitiviteitsyndroomreactie (HSR), pneumonitis en eosinofilie, en serumziekteachtig syndroom ('serum-sickness-like syndrome', SSSL)). In Nederland zijn vanaf 1986 56 maal bijwerkingen van minocycline gemeld bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (dr. B.H.Ch. Stricker, schriftelijke mededeling, 1997), waaronder 4 maal een pneumonie. Van de betrokken patiënten hadden 2 tevens eosinofilie. De overige 52 meldingen betroffen 32 verschillende, over het algemeen weinig ernstige bijwerkingen. De andere in de literatuur genoemde ernstige bijwerkingen zijn niet gemeld. Naast deze verontrustende bijwerkingen staan bevindingen van onderzoekers bij 700 patiënten die langdurig behandeld werden met minocycline.⁶ Zij vonden geen ernstige bijwerkingen, maar stelden wel een relatief hoge frequentie vast van minder ernstige bijwerkingen: 13,6%. In dit artikel willen wij nader ingaan op de beschreven bijwerkingen van minocycline in de behandeling van acne vulgaris.

BIJWERKINGEN

Bijwerkingen die tijdens therapie met minocycline kunnen worden waargenomen zijn in twee categorieën te verdelen. De eerste categorie omvat de bijwerkingen die algemeen zijn voor de tetracyclinen. Deze bijwerkingen zijn over het algemeen reversibel, ze zijn van relatief minder ernstige aard en treden meestal kort na het begin van de therapie op. Het ontstaan en de ernst van deze bijwerkingen zijn niet afhankelijk van de dosis minocycline. Er is geen samenhang tussen de serumconcentratie minocycline en de toxiciteit.¹¹ De belangrijkste niet-specifieke bijwerkingen van minocycline zijn gastro-intestinale klachten, overgevoeligheidsreacties van de huid (erythemen, 'fixed drug eruptions' (eruptions die steeds op dezelfde plaats recidiveren als reactie op het gebruik van een bepaald geneesmiddel), urticaria en erythema multiforme), vestibulaire stoornissen, en hoofdpijn, stuwingspapillen en soms visusstoornissen als uiting van benigne intracraniale hypertensie. Overgevoeligheid voor ultraviolet licht kan ontstaan bij het gebruik van tetracycline, maar komt zelden voor bij minocyclinegebruik.

De tweede categorie bestaat uit bijwerkingen die specifiek zijn voor minocycline en die als uitzondering gezien worden wanneer ze optreden bij gebruik van een ander tetracycline. Deze bijwerkingen zijn zeldzaam, maar ernstiger van aard. Over de pathogenese van deze bijwerkingen, in het bijzonder over de specifieke samenhang met minocycline als het enige tetracycline, bestaat in vrijwel alle gevallen nog veel onduidelijkheid. De metabolieten van minocycline (vooral 9-hydroxyminocycline) lijken echter een belangrijke rol te spelen bij

het ontstaan van HSR en er bestaan tevens aanwijzingen dat de anti-inflammatoire eigenschappen van minocycline auto-immuunstoornissen kunnen induceren.⁵⁻⁹ Wij zullen deze specifieke bijwerkingen afzonderlijk nader bespreken.

SPECIFIEKE BIJWERKINGEN

Hyperpigmentatie

In de literatuur vonden wij meer dan 50 referenties over het ontstaan van hyperpigmentatie tijdens langdurige behandeling met minocycline. De kans op hyperpigmentatie neemt, in tegenstelling tot de eerdergenoemde bijwerkingen, wel toe bij een hogere (cumulatieve) dosis. In recent onderzoek werd een gemiddelde frequentie gevonden van 2,4%.⁶ Deze patiënten met hyperpigmentatie hadden allen een totale cumulatieve dosis minocycline van boven de 70 g gebruikt.

De lokalisatie is in de meerderheid van de gevallen de huid, maar er zijn ook vele andere lokalisaties beschreven, zoals de orale mucosa, de nagels, het bot, de tanden, de schildklier, de sclerae en de hartkleppen; zelfs zwarte galactorrhoea is gemeld.¹²⁻¹³ Er is 1 maal hyperpigmentatie van het blijvende gebit tijdens therapie met tetracycline beschreven.¹⁴ Een samenhang tussen doxycycline en hyperpigmentatie is niet bekend. De ontstane hyperpigmentatie kan enige tijd nadat de therapie is stopgezet vervagen, maar dat is helaas niet altijd het geval.

Overgevoeligheidsreacties

Hypersensitiviteitsyndroomreactie. Overgevoeligheidsreacties van de huid op minocycline komen relatief vaak voor, zoals reeds eerder besproken is. In zeldzame gevallen kan een overgevoeligheidsreactie van de huid deel uitmaken van de veel ernstiger en soms levensbedreigende HSR. Minocycline is het enige tetracycline dat met HSR in verband is gebracht. Er zijn reeds 17 casussen bekend waarin het gebruik van minocycline een HSR veroorzaakte.⁹

HSR ontstaat 2-4 weken na aanvang van de therapie en begint meestal met koorts, gevolgd door een huidmanifestatie (erytheem, exfoliatieve dermatitis, exantheem of pustuleuze dermatitis). Vervolgens treedt interne orgaanschade op; in de meeste gevallen wordt de lever hierdoor getroffen, maar ook de nieren, de longen of het hart kunnen worden beschadigd.⁹⁻¹⁵⁻¹⁷ De ernst van deze aandoening blijkt uit het overlijden van 3 patiënten, van wie 2 aan de gevolgen van hepatitis en 1 aan myocarditis. De overige patiënten genazen volledig na ontsteking van de minocycline en behandeling met corticosteroiden.

Pneumonitis en eosinofilie. Er zijn tot op heden 32 casussen beschreven waarin pneumonitis en eosinofilie ontstonden tijdens therapie met minocycline.¹⁸⁻²⁰ Slechts 1 maal zijn deze verschijnselen gemeld bij tetracyclinegebruik en nooit is er verband gevonden met doxycycline. Deze ernstige overgevoeligheidsreactie ontstaat na een relatief korte behandelingsduur, variërend van 1 dag tot 6 weken met een gemiddelde van 2 weken. Geen

van de beschreven patiënten had longaandoeningen in de voorgeschiedenis.

Het klinisch beeld ontstaat acuut en bestaat uit dyspnoe, koorts, droge hoest, pijn op de borst en malaise. Alle patiënten hebben pulmonale infiltraten, meestal bilateraal. Eosinofilie werd in het bloed van 22 van de 30 hierop onderzochte patiënten aangetoond. Bij alle patiënten werd een duidelijk tijdsverband vastgesteld tussen het ontstaan van de symptomen of het recidiveren hiervan en de behandeling met minocycline. Ondanks de ernst van de symptomen werd na stoppen met de minocyclinetoediening en soms behandeling met corticosteroiden in alle gevallen volledig herstel bereikt.

Serumziekteachtig syndroom. Vanaf de eerste casus in 1990 tot heden is SSSL 7 maal waargenomen tijdens therapie met minocycline.³ Er is geen samenhang bekend met andere tetracyclinen. SSSL wordt, evenals klassieke serumziekte, gekarakteriseerd door urticaria, koorts, lymfadenopathie en artralgie, die 1 tot 3 weken na inname van het geneesmiddel optreden. SSSL onderscheidt zich van klassieke serumziekte door de afwezigheid van circulerende immuuncomplexen in het bloed. Bij de meerderheid van de patiënten met SSSL is het verloop mild en treedt spontaan genezing op binnen 1 week na onttrekking van het geneesmiddel. Alle 7 patiënten genazen binnen 1 week na beëindiging van de minocyclinetherapie, maar bij 6 van hen was het noodzakelijk een korte behandeling met corticosteroiden en antihistaminica in te stellen.

Auto-immuunstoornissen

Met geneesmiddelengebruik samenhangende lupus erythematosus disseminatus. Er zijn heden reeds 25 casussen bekend waarin minocycline LED induceerde tijdens langdurige behandeling van acne.^{3 4 6 21 22} LED is 1 maal in verband gebracht met tetracyclinegebruik en er is geen verband bekend met doxycycline. Over het algemeen ontstaan de symptomen na een lange behandelduur, gemiddeld na 2 jaar. De belangrijkste symptomen van LED die door minocycline geïnduceerd is, zijn (poly)arthritis, (poly)artralgie, ochtendstijfheid, koorts en algemene malaise. Hiernaast ontstonden bij 6 patiënten leverafwijkingen (chronisch actieve hepatitis, acute hepatitis met confluërende necrose). Nierafwijkingen, neurologische symptomen, huidmanifestaties of vasculitis zoals bij idiopathische LED voorkomen, zijn – net als bij de overige vormen van LED die met geneesmiddelengebruik samenhangen – niet geconstateerd.

De belangrijkste serologische afwijking bij de met geneesmiddelengebruik samenhangende LED, een positieve titer van antinucleaire antilichamen, kon aangetoond worden bij alle 25 patiënten. Gemiddeld 3 maanden na stopzetten van het minocyclinegebruik verbeterde de klinische toestand spontaan bij de meerderheid van de patiënten, terwijl bij 8 patiënten na herhaalde blootstelling aan het geneesmiddel een recidief van de symptomen ontstond. Beide tijdsverbanden wijzen duidelijk op minocycline als oorzaak.

Auto-immuunhepatitis. Naast de patiënten met LED waren er ook 15 patiënten bij wie auto-immuunhepatitis geconstateerd werd tijdens langdurige behandeling van acne met minocycline.⁴ Deze aandoening is nooit waargenomen tijdens therapie met tetracycline of doxycycline. Het gaat hier niet om een direct hepatotoxisch effect (een niet-specifieke bijwerking van minocycline) en ook niet om een overgevoelighedshepatitis zoals bij HSR kan worden waargenomen. Na biopsie werd bij alle patiënten de diagnose 'chronisch actieve hepatitis' gesteld. Naast hepatitis hadden alle patiënten ook gewrichtsklachten en er waren bij hen antinucleaire antilichamen aantoonbaar.

Bij 11 van de 15 patiënten trad enige tijd na beëindiging van het minocyclinegebruik volledig herstel op; ook de uitslagen van de leverfunctietests werden snel normaal. Er overleed echter 1 patiënt. In 5 casussen trad een recidief op van de symptomen na herhaalde blootstelling aan minocycline.

CONCLUSIE

Minocycline is een probaat middel tegen ernstige vormen van acne en het heeft een aantal voordelen boven de andere tetracyclinen. Gezien de nadelen van tetracycline, waarvan de belangrijkste de slechte tolerantie door de patiënt is, moet dit middel onzes inziens niet de eerste keus zijn in de behandeling van ernstige acne.⁸ Deze plaats zou beter ingenomen kunnen worden door doxycycline of minocycline.

Tegenover de grote hoeveelheid voorschrijvingen van minocycline staat een relatief klein aantal bijwerkingen, doch deze zijn ernstig van aard. Zowel de vaker beschreven hyperpigmentaties als de veel ernstiger en veel minder vaak beschreven auto-immuunstoornissen hangen duidelijk samen met langdurige blootstelling aan minocycline, die doorgaans plaatsvindt bij de behandeling van ernstige acne. Het is echter belangrijk om te onderzoeken dat de kans op een van de ernstige bijwerkingen zeer gering is. Desondanks moet de voorschrijvende arts zich ervan bewust zijn dat zulke bijwerkingen van minocycline zich kunnen voordoen.

Vroege herkenning van het klinisch beeld en koppeling hiervan aan het gebruik van minocycline is in alle gevallen noodzakelijk. In de eerste plaats is het dan mogelijk erger te voorkomen door de behandeling met minocycline stop te zetten; in de tweede plaats kan men de patiënt ingrijpende behandelingen (met corticosteroiden of immunosuppressiva) en invasieve ingrepen (leverbiopsie) besparen. Vooral het optreden van koorts, huidaandoeningen of gewrichtsklachten tijdens de behandeling moet de arts alarmeren. Auto-immuunstoornissen zou men vroeg kunnen herkennen door middel van het controleren van de spiegels van de levertransaminasen en het onderzoeken van het bloed op de aanwezigheid van antinucleaire antistoffen voor en tijdens langdurige behandeling van acne met minocycline. Dergelijke controles maken de behandeling met minocycline echter aanzienlijk duurder en onaantrekkelijker.

Een zorgvuldige anamnese die op de genoemde symptomen gericht is, is eenvoudiger en goedkoper.

Wij danken dr. J.N. Bouwes Bavinck, dermatoloog, voor het kritisch doornemen van het manuscript.

ABSTRACT

Adverse effects of minocycline in the treatment of acne vulgaris – Minocycline is the most commonly used systemic antibiotic in the long-term treatment (weeks to months) of severe acne vulgaris.

– Currently much attention is being paid in the Dutch and international literature to the safety of minocycline, after several reports on serious adverse events.

– The clinical efficacy of minocycline in the treatment of acne vulgaris is better than that of tetracycline and equal to that of doxycycline.

– The serious adverse events of minocycline therapy described consist of hyperpigmentation of various tissues, autoimmune disorders (systemic lupus erythematosus, autoimmune hepatitis) and serious hypersensitivity reactions (hypersensitivity syndrome reaction, pneumonitis and eosinophilia, and serum sickness-like syndrome).

– In relation to the number of prescriptions, the number of serious adverse events of minocycline described is small. However, it is very important that prescribing doctors should be aware of the possibility of these adverse events occurring during long-term minocycline therapy and able to recognize the characteristic symptoms at an early stage.

LITERATUUR

- 1 Eady EA, Jones CE, Gardner KJ, Taylor JP, Cove JH, Cunliffe WJ. Tetracycline-resistant propionibacteria from acne patients are cross-resistant to doxycycline, but sensitive to minocycline. *Br J Dermatol* 1993;128:556-60.
- 2 Leyden JJ, McGinley KJ, Kligman AM. Tetracycline and minocycline treatment. Effects on skin-surface lipids and Propionibacterium acnes. *Arch Dermatol* 1982;118:19-22.
- 3 Harrison PV. A comparison of doxycycline and minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:242-4.
- 4 Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:355-66.
- 5 Gough A, Chapman S, Wagstaff K, Emery P, Elias E. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *BMJ* 1996;312:169-72.
- 6 Goulden V, Glass D, Cunliffe WJ. Safety of long-term high-dose minocycline in the treatment of acne. *Br J Dermatol* 1996;134:693-5.
- 7 Gottlieb A. Safety of minocycline for acne. *Lancet* 1997;349:374.
- 8 Minocycline (Minocin, Minotab) en immunologische reacties. *Geneesmiddelenbulletin* mei 1996;30:60.
- 9 Knowles SR, Shapiro L, Shear NH. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996;132:934-9.
- 10 Jagusch W. Minocyclin bei Akne – autoimmunerkrankungsartiges Syndrom als Nebenwirkung. *Hautarzt* 1996;47:936.
- 11 Kloppenburg M, Mattie H, Douwes N, Dijkmans BAC, Breedveld FC. Minocycline in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship of serum concentrations to efficacy. *J Rheumatol* 1995;22:611-6.
- 12 Pepine M, Flowers FP, Ramos-Caro FA. Extensive cutaneous hyperpigmentation caused by minocycline. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(2 Pt 2):292-5.
- 13 Eisen D. Minocycline-induced oral hyperpigmentation [letter]. *Lancet* 1997;349:400.
- 14 Hofman H. Tetracyclinbedingte Pigmentierung der Zahne bei Erwachsenen. *Hautarzt* 1994;45:803.

- 15 Davies MG, Kersey PJW. Acute hepatitis and exfoliative dermatitis associated with minocycline. *BMJ* 1989;298:1523-4.
- 16 Parneix-Spake A, Bastuji-Garin S, Lobut JB, Erner J, Guyet-Rousset P, Revuz J, et al. Minocycline as possible cause of severe and protracted hypersensitivity drug reaction [letter]. *Arch Dermatol* 1995;131:490-1.
- 17 Kaufman D, Pichler W, Beer J. Severe episode of high fever with rash, lymphadenopathy, neutropenia and eosinophilia after minocycline therapy for acne. *Arch Intern Med* 1994;154:1983-4.
- 18 Sitbon O, Bidel N, Dussopt C, Azarian R, Braud ML, Lebargy F, et al. Minocycline pneumonitis and eosinophilia. A report on eight patients. *Arch Intern Med* 1994;154:1633-40.
- 19 Dykhuizen RS, Zaidi AM, Godden DJ, Jegarajah S, Legge JS. Minocycline and pulmonary eosinophilia. *BMJ* 1995;310:1520-1.
- 20 Kloppenburg M, Dijkmans BAC, Breedveld FC. Hypersensitivity pneumonitis during minocycline treatment. *Neth J Med* 1994;44:210-3.
- 21 Gordon PM, White MI, Herriot R, Martin JC, Reid DM. Minocycline-associated lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1995;132:120-1.
- 22 Gendi NST, Bowman SJ, Mowat AG. Lupus-like syndrome in patients treated for acne [letter]. *Br J Rheumatol* 1995;34:584-5.

Aanvaard op 2 mei 1997

Bladvulling

Een valsche professor?

In *the Lancet* heeft een verhaal gestaan van een dokter te Weenen, die een collega bij een patiënt voor 'professor' heeft laten doorgaan, en voor die vriendelijkheid 1/7 van het professorsloon (140 flor.) heeft geïnd.

The med. Record meent, dat men dit te N.-York niet zoo erg zou vinden. Daar heet iedere consiliarius bij het publiek professor, en als een patiënt er op mocht staan, een heuschen professor te hebben, dan zou de belanghebbende zich vóór het consult 'even' laten benoemen bij een der vele 'Colleges'.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1897;41I:440.)

Een waarheid als een koe

Het spreekt wel van zelf, dat verder alles, wat een gemeente kan doen toenemen in bloei en aantal inwoners, ook invloed zal hebben op de aanwezigheid van geneeskundige hulp. Daartoe behooren goede wegen, goede middelen van verkeer, goede woningen enz. Toch blijft het beste geneesmiddel *geld*, en de vraag is, hoe dat te verschaffen, al is het waar, dat niet alle van geneeskundige hulp verstoken plaatsen met *geld alleen* te helpen zijn.

(*Ned Tijdschr Geneesk* 1897;41I:707.)

Maar het bleek niet waar

Van een verdwijnend volk, dat eens een grooten invloed had op de wereldgeschiedenis, zoodat wij hopen, dat het uit de herinnering onzer nakomelingen niet moge verdwijnen, bestaan nog overblijfselen in Europa. Weldra mag men zich haasten, om nog levende exemplaren te zien.

Sedert 1890, zoo leest men in *the Med. Record* van 17 April, overtreft in Frankrijk het sterftecijfer het aantal geboorten. In 1895 is de bevolking met 17 000 zielen afgenomen.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1897;41I:781.)