

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

PHARMACOPEE-COMMISSIE

MEDEDELING XVII

De Pharmacopee-Commissie deelt mede, dat Mededeling XV (zie vorige jaargang bl. 2314) is ingetrokken.

In verband hiermede blijven de artikelen *Gossypium depuratum* en *Tela* in de Vijfde Uitgave van de *Pharmacopee* onverminderd gehandhaafd.

Groningen, 13 februari 1957

Namens de Pharmacopee-Commissie:

T. HUIZINGA, *secretaris*

INGEZONDEN

(*Buiten verantwoordelijkheid der Redactie; ter bevordering van spoedige plaatsing van de stukken behoudt de Redactie zich het recht voor, deze zo nodig te bekorten.*)

SYMPOSIUM OVER „LES DROGUES HYPOGLYCÉMIANTES” TE BRUSSEL

8-9 DECEMBER 1956

Onder auspiciën van de Belgische vereniging voor endocrinologie werd te Brussel een bijeenkomst georganiseerd ter bespreking van de plaats der nieuwe bloedsuikerveragende verbindingen bij de behandeling van diabetes mellitus. Aanwezig waren o.a. LOUBATIÈRES (Frankrijk); HOET en BASTENIE (België); VON HOLT en CREUTZFELD (Duitsland); STEWART en WOLFF (Engeland) en JERSILD (Denemarken). De eerste dag was gewijd aan de experimentele aspecten van het probleem, aan het slot prachtig samengevat door Prof. DE DUVE, en de tweede dag aan de klinische ervaringen, samengevat door Prof. HOET.

Bij het hierna volgende verslag worden de toepassing en indicaties van deze nieuwe stoffen bekend verondersteld. In herinnering wordt gebracht dat eind 1955 door een aantal Duitse onderzoekers werd medegedeeld dat patiënten van middelbare leeftijd of ouder, met lichte diabetes mellitus zonder neiging tot ketosis, *oraal* kunnen worden behandeld met bepaalde sulfonamideverbindingen (zoals BZ 55, N-butyl-N-sulfanilylureum). Deze verbindingen waren echter niet werkzaam bij diabetes van jeugdige patiënten bij wie ze het ontstaan van ketose niet voorkwamen, en evenmin bij coma diabeticum.

Sinds eind 1955 is er een uitgebreide literatuur¹ over de verschillende aspecten van dit probleem ontstaan.

Waarom werken deze stoffen wel bij oudere suikerzieken en niet bij jeugdige? Is het mechanisme van de werking te vergelijken met dat van insuline? Staat het verlagen van het bloedsuikergehalte gelijk aan behandeling van diabetes mellitus? Zijn deze verbindingen op korte of langere termijn onschadelijk? Weegt de winst, geboekt doordat de injecties overbodig zijn geworden, op tegen de nadelen van deze stoffen? Ouderen herinneren zich in dit verband het fiasco van Synthalin uit de jaren kort na de eerste wereldoorlog.

Deze achterdocht was voor de Engelse en Amerikaanse industrie reden om deze verbindingen slechts ter onderzoek aan bepaalde klinieken ter beschikking te stellen.

Het merendeel der onderzoekers te Brussel was met LOUBATIÈRES van mening, dat de aanwezigheid van een functionerend pancreas een eerste vereiste is voor de werking van de nieuwe verbindingen. Deze zijn volgens hen onwerkzaam bij pancreasloze proefdieren, en wel werkzaam bij proefdieren die de overige endocriene organen missen,

maar het pancreas hebben behouden. Er waren in de literatuur tegenstrijdige berichten over de werking op proefdieren die met alloxaan diabetisch waren gemaakt. Men was het erover eens, dat volledige alloxaan-diabetes niet te beïnvloeden was, lichte alloxaan-diabetes daarentegen wel. LOUBATIÈRES vermeldde verder dat BZ55 bij een hond zonder lever hypoglykemie teweegbracht, bij een hond die bovendien het pancreas miste, echter niet. Al deze argumenten wijzen erop dat het pancreas nodig is voor het hypoglykemische effect, en vermoedelijk een intact β -cel-apparaat (de insulineproducent). Dit zou betekenen dat de werking berust op prikkeling van de insulineproductie. Slechts één onderzoeker (SCHAMBYE, Denemarken) had met een der stoffen bij een pancreasloze hond bij gelijktijdige toediening van insuline een sterke verlaging van het bloedsuikergehalte teweeggebracht, hetgeen eerder op een potentiëring van de insulinewerking zou wijzen. (De oorspronkelijke opvatting, dat deze stoffen evenals Synthalin vooral op de glucagonproducerende α -cellen van het pancreas zouden inwerken, wordt hier onvermeld gelaten; deze opvatting werd te Brussel niet meer verdedigd).

Zeer belangrijk waren de mededelingen van VON HOLT, die berichtte dat na toediening van BZ 55 bij proefdieren in het bloed een stijging van de insuline-activiteit, bepaald volgens Randle, werd gevonden. Verder dat ratten en honden, langdurig met BZ 55 behandeld, tenslotte een diabetische bloedsuikercurve toonden (reversibel?) hetgeen op een uitputting van het insulineproducerende weefsel zou wijzen!

Van het eerste deel van de bijeenkomst waarop het mechanisme van de werking der nieuwe stoffen werd besproken, kunnen wij concluderen, dat de meeste aanwijzingen gingen in de richting van een stimulerend en tenslotte mogelijk uitputtend effect op de β -cellen van het pancreas. Dit zou betekenen dat „overall” een insuline-werking moet worden gezien. Dat is echter niet het geval, want er is tot nu toe geen vermeerderd verbruik van glucose door de perifere weefsels aangetoond (o.a. BASTENIE, CREUTZFELD). Het mechanisme van de werking is volgens ondergetekende dus vermoedelijk ingewikkelder; misschien is het reeds voldoende als bijwerking een toxische invloed op de lichaamscellen aan te nemen, waardoor vermeerderde utilisatie achterwege blijft.

De vergadering, gewijd aan de klinische resultaten, bracht feitelijk weinig nieuws, wanneer men bv. de voortreffelijke redactionele aantekening van de *British medical Journal* van 25 augustus 1956 als leidraad neemt. Een ieder was het erover eens dat, indien de werking der nieuwe stoffen zich via de stimulering van de insuline-productie (of -werking) ontplooit, dit ook de verklaring is waarom de verbindingen wel werkzaam zijn bij oudere suikerzieken en niet bij jongere. De laatsten beschouwt men nl. als voornamelijk insuline-deficiënt (op grond van analyse van het pancreas) in tegenstelling tot de oudere suikerzieken bij wie vermoedelijk wel insuline wordt geproduceerd. Het vermoeden, reeds in de tweede helft van 1956 elders gepubliceerd, dat BZ 55 te toxische bijwerkingen heeft, werd te Brussel bevestigd. De getallen variëren van 2 tot 9 pct voor afwijkingen in het perifere bloedbeeld, huidaandoeningen en ingewandstoornissen. Er zijn reeds gevallen met dodelijke afloop gerapporteerd. Men wist ook dat zojuist een der Amerikaanse firma's daarom deze verbinding had ingetrokken. Minder toxisch lijkt tolbutamide. Over de indicaties was men het eens, evenals over het feit dat *klinische* regulering van de patiënt noodzakelijk is.

Heel merkwaardig waren echter onafhankelijke mede-

delingen van LOUBATIÈRES en van JERSILD, die ieder bij een sinds kort aan diabetes lijdend kind genezing zagen na behandeling met een der sulfaderivaten! De follow-up was weliswaar kort, maar een dergelijke waarneming maakt het probleem zeker nog gecompliceerder!

Ondergetekende is het met velen ter vergadering en ook met de Engelse en Amerikaanse² opvatting eens, dat de besproken medicamenten nog niet mogen worden beschouwd als een aanwinst voor de diabetes-behandeling, omdat niemand nog kan voorspellen of bij langdurige behandeling het voordeel van de orale therapie opweegt tegen de nadelen van giftigheid, schadelijk werkingsmechanisme enz., terwijl ze ook onvoldoende bescherming biedt tegen acidose. Orale antidiabetica mogen slechts door diegenen worden toegepast die ze als onderwerp van studie beschouwen en menen iets te kunnen toevoegen aan de reeds bestaande literatuur.

Literatuur: ¹LOUBATIÈRES, AUGUSTE (1955) *Presse méd.* **63**, 1701 en 1728; een serie publikaties in de *British Medical Journal* van 25 augustus 1956; „Progress report American Diabetes Association” (1956) *J. Amer. med. Ass.* **162**, 976; „Symposium on clinical and experimental effects of sulfanylureas in diabetes mellitus” (1956) *Metabolism*, november. ²Editorial (1956) *Metabolism* **5**, 721.

Leiden, 21 januari 1957

A. QUERIDO

„BASTAARD-MAZELEN”

Naar aanleiding van het artikel over „bastaard”-mazelen, zou ik de schrijvers graag de volgende vragen stellen.

1. Waarom zijn deze „bastaard”-mazelen geen gewone mazelen in wat lichte vorm?
2. Komt de vermelding van het incubatie-stadium in een volgend artikel?
3. Hebben deze kinderen te voren reeds „echte” mazelen gehad, of nadien gekregen?
4. Is de ziekte van patiënt A niet een mengvorm van mazelen- en roodvonk-infectie?

Literatuur: FAÇEE SCHAEFFER, J. en J. S. EYKING (1957) *Ned. T. Geneesk.* **101**, 144.

Rotterdam, 23 januari 1957

J. JAGER

In strijd met de diagnose mazelen zijn de volgende punten:

a. Het nauwelijks aanwezig zijn van een prodromaal stadium; ook niet als de kinderen zwaar ziek worden.

b. De grote wisseling in het uiterlijk van de exanthenen. Het vergelijken met bekende uitslagen suggereert misschien iets meer gelijkenis dan er in werkelijkheid bestaat.

c. Het bloedbeeld. Sedert een aantal jaren maken wij in ieder geval van exantheemziekte een bloeditrijkpreparaat. Het bloedbeeld van de bastaardmazelen zagen wij nooit eerder. Echte mazelen volgden steeds de regel: aneosinofilie, verschuiving naar links, leukopenie, soms een enkele plasma-cel. Stellig zijn eerder afwijkingen van de lymfocyten bij mazelen beschreven (BENJAMINS en WARD) maar die verschijnen later; er is, dunkt ons een groot verschil tussen het soms vinden (en meestal in een laat stadium van de ziekte) van afwijkende cellen en de vroege en constante bevindingen bij bastaardmazelen. Er is vaak gedacht aan verband met klierkoorts.

d. Wij hebben onze waarnemingen besproken met o.a. prof. huys, collega NOORDAM en collega MINKENHOF (wij zijn hun allen zeer dankbaar voor hun belangstelling en adviezen), die, zonder onze mening geheel tot de hunne te maken, de waargenomen verschijnselen belangrijk genoeg vonden om ze ter discussie te stellen.

Het is jammer, dat de publikatie van een vervolg-artikel vertraagd schijnt. Hierin worden de punten 2 en 3 behandeld, terwijl tevens een aantal argumenten worden genoemd die het aannemelijk maken, dat het inderdaad maar één ziekte was.

Literatuur: BENJAMINS, B. en SYLVIA WARD (1932) *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 921.

Amsterdam, februari 1957

L. FAÇEE SCHAEFFER
J. S. EYKING

ECHINOCOCCOSIS

Ten behoeve van een onderzoek over deze ziekte bij de mens in Nederland, zal ik het zeer waarderen, bericht te ontvangen van alle collegae die, hetzij als behandelend arts, hetzij bij keuringen, dan wel bij secties of uit anderen hoofde, tussen begin 1951 en einde 1956 kennis hebben gekregen van gevallen van echinococcosis. Van de betrokken patiënten wist ik gaarne: naam of initialen, geslacht, woonplaats, geboortedatum (eventueel bij benadering), waar de patiënt tijdens zijn kinderjaren heeft gewoond, voorts klinische bevindingen en laboratorium-uitslagen. Kennisgevingen over personen van wie niet al deze gegevens ter beschikking staan, zijn toch zeer welkom.

Utrecht, 16 februari 1957
Stadhouderslaan 74

G. D. HEMMES

BERICHTEN

BUITENLAND

BELGIË. — DE KONINGIN ELISABETH PRIJS. Ter gelegenheid van de 25e verjaring van het „Koningin Elisabeth Fonds voor de geneeskundige hulp aan de inlanders van Belgisch Kongo” is een jaarlijkse prijs van 50.000 frank ingesteld, bestemd voor de schrijver van een bijdrage tot verbetering van de volksgezondheid in de Kongo. Inlichtingen verstrekt de administrateur-directeur van het fonds, 14, Square de Meeus, Brussel.

CANADA. — WELKOM TER JAARVERGADERING. De leuze van het periodieke geneeskundige onderzoek gaat bij de meeste artsen, evenals bij de meeste andere mensen, het ene oor, in het andere uit. Voor de leden van het „College of General Practice”, die de jaarvergaderingen bezoeken, zal dat nu veranderen: weegschaal, röntgentoestel, elektrocardiograaf, bloeddrukmeter, ingrediënten voor het onderzoek van bloed en urine en blanco vellen voor de anamnese worden te hunner ontvangst gereedgehouden (*Canadian Medical Association Journal*, 1957, bl. 156).

ENGELAND. — ERVARINGEN VAN EEN HUISARTS. Een inzender in de *Lancet* (2 februari 1957, bl. 275) onderscheidt drieërlei „social stresses”, die de 40- tot 60-jarige man bedreigen en „particular kinds of illnesses” veroorzaken: de voetbalwedstrijden, de vrijmetselarij en de inkomstenbelasting.

De voetbalwedstrijden verlokken koortsige lijders aan ziekten van de ademhalingsorganen zich bloot te stellen aan slecht weer, en verlokken hartpatiënten zich op te winden, nadat zij zich van het parkeerterrein overhaast naar het toneel van de strijd hebben begeven. Hypertensie en aandoening van de hartvaten vindt men bij vrijmetselaars, die soms een jaar lang al hun vrije tijd en een deel van hun nachtrust offeren, om „long passages and ceremonial formulæ” uit het hoofd te leren. En wat de derde categorie betreft: „their symptoms of sleeplessness, nervousness, lack of concentration, and feeling run down are so characteristic