

Van de opmerkingen van de collegae DUDOK DE WIT en DEN OTTOLANDER hebben wij met belangstelling kennis genomen. Wij geloven, dat de schrijvers ons onvoldoende hebben begrepen; het is dus mogelijk, dat wij in onze artikelen niet duidelijk genoeg zijn geweest.

Wij vonden bij een beperkt aantal patiënten met myeloproliferatieve ziekten (myelosclerose, ziekte van Vaquez), maar ook bij secundaire erythrocytose, een discrepantie in de bevindingen tussen de sterk positieve proef volgens Dausset en de plaatmethode van Astrup-Müllertz. (Later bleek ook de euglobulinelisisproef bij deze patiënten volkomen normaal te zijn). Wij verklaarden deze discrepantie uit een gehele of gedeeltelijke deficiëntie van een antiplasmine, en kwamen tot de conclusie, dat deze antiplasmine waarschijnlijk een plaatjesfactor moest zijn, omdat toevoeging van normale, gewassen trombocyten de proef volgens Dausset corrigeerde. Deze proeven waren steeds reproduceerbaar en bij een aantal patiënten werd hetzelfde verschijnsel gezien zolang de primaire ziekte nog onbehandeld was. De vraag was dus of dit beeld een vorm van trombopathie kon zijn.

De inzenders hebben nu een met  $^{131}\text{I}$  gemerkt stolsel gecuberd met verschillende normale substraten, o.a. plaatjesrijk en plaatjesarm plasma. Zij gingen daarbij uit van volkomen normaal materiaal. Zij verwaarlozen het gehalte aan (plaatjes)antiplasmine in het stolsel. Zij verdunnen het plasma 5 maal, en verdunnen daardoor de plasmine zowel als de antiplasmine. Zij verdunnen in het plaatjesrijke materiaal zowel plaatjesantiplasmine als plasma-antiplasminen. In het plaatjesarme materiaal is de plaatjesantiplasmine eveneens te verwaarlozen, doch de plasma-antiplasminen zijn in beide substraten gelijk. Zij concluderen nu, dat er tussen plaatjesarm en plaatjesrijk materiaal geen verschil bestaat. Wij interpreteren hun proef echter zó, dat in beide substraten, dank zij de zeer sterke verdunning, plaatjesantiplasmine geen enkele invloed meer heeft.

De veronderstellingen van de inzenders, dat de trombocyten in de proef van Dausset de structuur van fibrine zouden hebben gewijzigd en dat daardoor fibrine minder gevoelig zou zijn geworden voor plasma, moeten wij van de hand wijzen. Nadat het stolsel reeds geruime tijd gevormd was, bleek dat het voorzichtig op het stolsel in het buisje brengen van een normale trombocytensuspensie alsnog lysis kon voorkomen. Hier werden de trombocyten dus niet, zoals de inzenders zeggen, in het stolsel ingesloten. Als een overmaat van patiëntenplaatjes aan het mengsel volgens Dausset werd toegevoegd, zagen wij een partiële correctie van de fibrinolyse. Als dezelfde plaatjes drie- of meermalen werden gewassen werd de correctie steeds geringer.

De inzenders stellen, dat wij met de methode volgens Dausset een maat menen te bezitten voor de bepaling van antiplasmine. Wij hebben nooit willen beweren, dat de proef van Dausset een maat is voor de hoeveelheid antiplasmine. Wij hebben slechts gezegd — en DAUSSET, in een persoonlijke mededeling, ging daarmee accoord — dat het ontbreken van antiplasmine in deze proef het evenwicht tussen plasmine en antiplasminen verstoort. De proef van Dausset registreert dit evenwicht, maar er wordt geen rekening gehouden met toestanden, die waarschijnlijk zeldzaam zijn, waarbij de plasmine-activiteit normaal is, maar een antiplasmine ontbreekt. Wij geloven, dat noch DAUSSET zélf, noch wij met de interpretatie van deze proef veel moeite hebben gehad.

Kwantitatieve bepalingen van antiplasmine zijn nog niet zover ontwikkeld dat men kan differentiëren tussen deficiënties van de verschillende (ten minste 4) antiplasminen. Wij geloven desondanks, dat het gelijktijdig uitvoeren van de methode volgens Dausset, de fibrineplaat en de euglobu-

linestolselisisproef ons de gelegenheid biedt ten minste een deficiëntie van plaatjesantiplasmine aan te tonen.

Tenslotte menen wij, dat de inzenders onvoldoende argumenten hebben bijengebracht om onze proeven met voedingsmiddelen met reserve te beschouwen, zolang zij slechts zeggen te hebben aangetoond, dat de door hen gebruikte gewassen trombocyten geen antiplasmine bezitten.

Amsterdam, 23 november 1962

S. I. DE VRIES,  
M. A. J. BRAAT-  
VAN STRAATEN,  
E. M. OEY-  
MÜLLER

#### FENISTIL

Gedurende enige maanden stuurt de N.V. ZYMA Nederland te Amsterdam aan apotheekhoudende huisartsen ongeveer tweemaal per maand een aanbeveling om haar preparaat „Fenistil” o.a. aan icterus-patiënten oraal te verstrekken. Daar deze fabriek hierbij met nadruk vermeldt: „een *nieuw* preparaat” en daarbij omtrent de feitelijke chemische samenstelling geen enkele mededeling doet, lijkt het mij nauwelijks nodig, het gebruik van dit preparaat af te raden. Casuïstiek wordt ook niet vermeld. Bij een aanbeveling van schoensmeer zou dit niet hinderen.

Kerkdriel, 19 november 1962

F. M. VAN PELT

#### FENMETRAZINE (PRELUDIN) EN BESCHADIGING VAN DE FOETUS

Mijne Heren,

Wij gevoelen ons verplicht U op de snelste wijze op de hoogte te brengen van een ingezonden stuk betreffende Preludin in de *British medical Journal* van 17 november jl., bl. 1327, luidende:

#### PHENMETRAZINE AND FOETAL ABNORMALITIES

SIR, — The recent recognition that deformities of the foetus may be attributable to thalidomide therapy in early pregnancy has stimulated interest in the possibility that other drugs may have similar adverse effects and in this connexion the following case is of possible significance.

In 1958 a 35-year-old woman was delivered spontaneously of a full term, 8 lb. 6 oz. (3.8 kg.) male infant which showed evidence of blue asphyxia at birth and died an hour afterwards. The following year she had a normal child. In 1960 an apparently normal pregnancy ended in the spontaneous delivery of a full term female infant of 8 lb. 4 oz. (3.7 kg.) which was cyanosed and died within a few minutes of birth. By a previous marriage she had had three normal children and two miscarriages.

Almost identical abnormalities were found in the two infants which died. While no external malformation or defect was present, there was in each a huge defect of the left diaphragmatic leaf with herniation of the stomach, ileum, proximal colon, pancreas, and spleen into the thorax, and displacement of the normal intrathoracic viscera to the right. The left lung was rudimentary in each instance.

In the fourth to twelfth weeks of the two pregnancies which ended in a malformed infant, and not in any of the other pregnancies, the mother took „preludin” (phenmetrazine hydrochloride) one tablet (25 mg.) thrice daily. The drug had been obtained without prescription and was taken, on the advice of a friend, on account of weight gain, the

mother not realizing initially that she was pregnant. It is noted that although phenmetrazine was added to Part I of the Poisons List and placed in Part B of the Fourth Schedule in 1960 obesity in pregnancy is still listed as one of the possible indications for its use.

While it may be only a remarkable coincidence that the two pregnancies in which Preludin was taken each ended in a similarly deformed infant the possibility that Preludin was responsible for the deformities cannot be ignored — We are, etc.,

Grimsby, Lincs.

P. D. POWELL  
J. M. JOHNSTONE

Het is vanzelfsprekend, dat ook de geringste verdenking van een teratogene werking voldoende is om elk voorschrijven van het preparaat in de eerste maanden van de zwangerschap achterwege te laten.

Preludin, sinds 9 jaar in de handel, behoort tot de groep der sympathicomimetica, waarvan tot dusverre dergelijke waarnemingen niet bekend zijn. Zowel Preludin alsook het daarmee chemisch verwante amfetamine is in vele gevallen ter behandeling van adipositas bij zwangeren toegepast. In de wereldliteratuur wordt erop gewezen, dat deze stoffen geen beschadiging van de foetus geven: *Proc. int. Congr. Gyn. Obst.* (1958) 2, 54 en *J. Amer. med. Ass.* dd. 13 oktober 1962, bl. 221, luidende:

#### AMPHETAMINE THERAPY DURING PREGNANCY

(Q) *Does the taking of the amphetamines during pregnancy have any effect on the fetus? What medications taken by the mother pass through the placenta to the fetus?*

*Edward Dengrove, M.D., West Allenhurst, N.J.*

(A) Most drugs whose molecular weight is less than 1,000 pass through the placenta into the fetus. The amphetamines, obviously would pass, since their molecular weights are much less than this. Reports of the extensive use of amphetamines to control appetite in overweight pregnant women and to control nausea note that babies are well nourished, of normal size, and without fetal abnormalities. Reports of fetal injury incriminating amphetamines are not available.

JOHN ADRIANI, M. D.

De firma C. H. Boehringer Sohn te Ingelheim am Rhein heeft onmiddellijk contact met de auteurs van het ingezonden artikel opgenomen ten einde nauwkeurige gegevens te verkrijgen.

Dierproeven aangaande de teratogene werking zullen bij verscheidene gespecialiseerde instituten in diverse landen worden ingeleid.

Wij hebben inmiddels de Nederlandse bevoegde autoriteiten op de hoogte gesteld.

Voor elk wetenschappelijk gefundeerde waarneming over dit thema zija wij U ten zeerste erkentelijk.

Haarlem, 23 november 1962

Hoogachtend,  
PROPHARMA N.V.  
Dr. H. R. M. DE HAAN,  
arts

Dr. J. H. WITTE,  
apotheker

#### MEEDELEN VAN EN MEE-DELEN IN DE DIAGNOSE

Prof. VEENEKLAAS (1962) heeft blijkbaar de ervaring opgedaan, dat de tragedie van een kinder-leukemie in den regel een dusdanige sociale en geestelijke ontreddeering in het leven der ouders en dus ook van het gezin teweegbrengt, dat hij het nuttig geoordeeld heeft ons artsen hiervan mededeling te doen en met raad bij te staan voor het geval wij met de door hem gesignaleerde problemen worden geconfronteerd. Zijn analyse van het probleem valt in de volgende hoofdpunten uiteen:

1. Schuldgevoelens van de kant der ouders, waarvan deze zich trachten te ontdoen; in verband hiermede beveelt hij de behandelende artsen consult aan met hogere instanties, ten einde twijfel aan de diagnose weg te nemen.

2. Vijandelijke gevoelens jegens de behandelende arts, die niet in staat is het kind te genezen, in welk geval hij een be-grijpende houding van de arts aanbeveelt.

3. Verwaarlozing en zelfs desintegratie van gezins- en sociale verhoudingen als gevolg van het diep ingrijpend verdriet.

4. Een conglomeratie van diverse gevoels-ontsporingen, die hij met de naam „gevoels-chaos” aanduidt, voor welke beide laatste punten hij de leidinggevende capaciteiten van de arts als steun en hulp aanbeveelt.

5. Het zo laat mogelijk mededelen van de ware diagnose en het zo lang mogelijk zich beperken tot een pseudo-diagnose waarvoor hij het woord „aandoening van het beenmerg” aanbeveelt.

6. Aanbeveling tot bezinning over de emotionele zijde van de behandeling der dodelijke ziekte.

Men behoeft zich niet schuldig te maken aan een bagatelliseren van het verdriet dat het sterven van een kind voor ouders en gezin betekent, wanneer men vaststelt dat Prof. VEENEKLAAS' waarnemingen, opgesomd in de eerste vier punten, op zijn minst verrassend zijn. In een maatschappij die verzorging van wieg tot graf als ideaal nastreeft, is blijkbaar een enkel derailllement van de natuu, dat niet door mensenhand kan worden voorkomen, in staat een dergelijke ontreddeering teweeg te brengen en de vraag rijst of er hier niet een aanwijzing is, dat de veelal materieel getinte maatregelen en instituten, die de genoemde verzorging moeten helpen waarborgen er niet toe bijdragen, ons onvoorbereid te laten voor de „natuurrramp”. Schuldgevoelens van de ouders kunnen reëel zijn, wanneer deze verzuimd hebben hun kinderen die zorg, leiding en genegenheid te geven, waarop zij recht hebben; regel zal dit stellig niet zijn, en dan zijn schuldgevoelens onredelijk of ziekelijk. Vijandelijke gevoelens jegens de behandelende arts, aannemend dat deze zijn taak conscientieus vervult, zijn zonder meer onredelijk. Het lijkt mij goed dit uitdrukkelijk vast te stellen en op vriendelijke, maar besliste wijze aan de betrokkenen mede te delen. Wellicht is er in Europa — het bestaat in Amerika reeds lang — een groeiende neiging om de arts verantwoordelijk te stellen voor iedere niet succesvolle behandeling. Wanneer zulks niet het gevolg is van ondeskundigheid of zorgeloosheid van de arts, moeten wij hiertegenover stelling nemen en in het onderhavige geval kan dit m.i. zeer goed zonder de arme ouders ook maar enigermate te kort te doen in hulp en steun. Integendeel, een realisering van de overmacht van de Natuur zal hen meer helpen te aanvaarden, dan een onweersproken onredelijk verwijt.

En nu de punten 5 en 6 van het betoog van Prof. VEENEKLAAS: ik vind zijn „leugentje om bestwil”, zijn pseudo-diagnose met doel de verschrikkelijke waarheid uit te stellen