

sarcomen van muizen, na inspuiting met het serum van guinese biggetjes (GBS) duidelijke regressie toonden. In 1963 gaf BROOME een verklaring van de anti-tumorwerking van het GBS: het algemeen als niet-essentieel beschouwde aminozuur asparagine is wel essentieel voor de tumor, en bereikt deze via de bloedbaan. Het was reeds bekend dat alleen in het serum van marmotten en verwante dieren ASP voorkomt. Het met het GBS geïnjecteerde ASP beroofde de tumor volgens BROOME van het essentiële asparagine. MASHBURN en WRISTON (1964) vonden dat ASP, geïsoleerd uit *Escherichia coli* (EC) dezelfde werking heeft.

Uit deze bacterie kunnen twee asparaginasen (EC.ASP-1 en EC.ASP-2) geïsoleerd worden, hetgeen voor BOYSE en medewerkers (1967) aanleiding was, de werking van GBS, EC.ASP-1 en EC.ASP-2 op spontane en geïnduceerde leukemieën bij muizen te vergelijken.

Hun resultaten waren als volgt:

1. Bij reeds aanwezige en goed ontwikkelde tumoren is EC.ASP-2 werkzaam dan GBS; EC.ASP-1 is praktisch onwerkzaam.

2. Bij gelijktijdige toediening van ASP en leukemiecellen heeft EC.ASP-2 geen werking, in tegenstelling tot GBS.

3. De volgorde van afdalende clearance is: GBS, EC.ASP-2, EC.ASP-1.

Het verschil in clearance maakt het onder 2 genoemde verschijnsel begrijpelijk: de geïnoculeerde leukemiecellen komen pas na een „rustfase” — waarin nog geen behoefte bestaat aan asparagine — tot grote (metabole) activiteit. In dit stadium is het EC.ASP-2 reeds uit de circulatie verdwenen, doch het bloed bevat nog voldoende GBS om de actieve cellen van de toevoer van asparagine te beroven. Een zelfde verklaring geldt voor de inactiviteit van EC.ASP-1, waarbij nog vermeld kan worden dat de p_H voor optimale activiteit van EC.ASP-2 7,4 is, van EC.ASP-1 echter buiten het fysiologische traject ligt.

Het bereiden van EC.ASP-2 is geen eenvoudige zaak, vooral gezien de geringe opbrengst en de grote hoeveelheid uitgangsmateriaal: ongeveer 5 kg (!) EC levert voldoende EC.ASP-2 om een mens één dag te behandelen. Derhalve werd de chemicus TELLER van de Worthington Biochemical Corporation belast met de bereiding hiervan op industriële schaal. In 1966 was er voldoende EC.ASP-2 beschikbaar om drie honden met lymfosarcom gedurende een week te behandelen. Het effect was gunstig; OLD en medewerkers (1967) spreken van opmerkelijke remissies. Zowel BOYSE e.a. als OLD e.a. constateerden dat EC.ASP-2 niet toxisch is, en geen antigene werking heeft.

De bemoedigende resultaten zowel bij knaagdieren als bij honden rechtvaardigen de hoop dat in sommige gevallen bij mensen met lymfosarcomen behandeling met EC.ASP gunstig resultaat zal hebben. Volgens *Chemical Week* (1 april 1967) zouden over twee maanden de eerste patiënten o.a. in het Sloan Kettering Institute met EC.ASP-2 behandeld worden. Het laatste bericht (*Chemisch Weekblad* 23 juni 1967) luidt, dat een 9-jarige jongen, lijdende aan acute leukemie, na toediening van EC.ASP-2 op opzienbarende wijze op dit anti-kankerenzym heeft gereageerd in een privé research instituut te Dallas.

Literatuur: BOYSE, E. A., L. J. OLD, H. A. CAMPBELL en L. T. MASHBURN (1967) *J. exp. Med.* **125**, 17. — BROOME, J. D. (1963) *J. exp. Med.* **118**, 99. — KIDD, J. G. (1953) *J. exp. Med.* **98**, 565. — MASHBURN, L. T. en J. C. WRISTON (1964) *Arch. Biochem.* **105**, 450. — OED, L. J., E. A. BOYSE, H. A. CAMPBELL, R. S. BRODEY, J. FIDLER en J. D. TELLER (1967) *Lancet* **I**, 447.

J. P. PERSIJN

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

BRITISH COUNCIL SCHOLARSHIPS & BURSARIES
1968-69

Applications are invited for BRITISH COUNCIL SCHOLARSHIPS tenable at universities and other educational institutions in the United Kingdom for ten months covering the academic year October 1968 to July 1969. Applicants should normally have a minimum academic status of kandidaat or equivalent professional qualification and be between 21 and 35 years of age.

Scholarship application forms will be issued up to the end of October and the closing date for application is November 10th, 1967.

Applications are also invited for SHORT-TERM BURSARIES tenable for periods of from two to six months; these may cover a rather wider field than British Council Scholarships, though they are frequently awarded for purely academic studies.

Bursary applications should if possible be submitted before 30th December 1967.

Forms and full information are obtainable from the British Council, Keizersgracht 343, Amsterdam (Tel. (020)-23 93 33).

INGEZONDEN

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

DE INVLOED VAN ORALE ANTICONCEPTIVA OP DE VROUW

Antwoord aan Prof. Dr. M. TAUSK:

Men hoort in Nederlandse academische kringen vaak de klacht geuit dat de communicatie binnen de eigen universiteit slecht, die tussen universiteiten onderling erbarmelijk is. In industriële kringen wordt de inadequate communicatie tussen industrie en universiteit ten zeerste betreurd. Een fleurige uitzonderingspositie in dit droevige panorama wordt ingenomen door Oss, dat door communicatiekanalen van hoge capaciteit met Utrecht en Leiden verbonden blijkt te zijn.

De heren EVERSE, TAUSK en NOACH waren, zoals uit een brief van Dr. EVERSE aan een relatie van Organon blijkt, van elkaars plannen, lang vóór de desbetreffende publikaties verschenen waren, nauwkeurig op de hoogte, een verheugend verschijnsel in een tijdperk waarin „jalousie de métier” en troebele geheimzinnigheid de uitwisseling van informatie dreigt te verstikken.

Het „oorspronkelijk stuk” van TAUSK vormt een kritiek op mijn artikel en de naïeve lezer concludeert dat het slechts wegens zijn lengte niet in de rubriek „ingezonden stukken” terechtgekomen is, de rubriek waarin naar goede traditie de kritiek zijn stem doet horen.

Evenals DE GAULLE zich met Frankrijk identificeert, identificeert TAUSK zich met de Endocrinologie, zoals blijkt uit de volgende opmerking: „Dit immers (mijn betoog; J. G. D.) geeft blijk van inzichten die zo zeer afwijken van hetgeen in de endocrinologie als juist wordt aanvaard, dat de vakman zich slechts met verwondering de ogen kan uitwrijven . . .”

Dat de vakman TAUSK zich de ogen uitwrijft, verbaast ons niet: het is een fysiologisch verschijnsel bij het ontwaken uit de toestand van hibernatie.

TAUSK vervolgt „... terwijl gevreesd moet worden dat de niet gespecialiseerde arts zich gaat afvragen, of er toch niet een kern van waarheid in zou schuilen”. „I rather tell thee what is to be feared than what I fear . . .” aldus spreekt de (ex) Caesar van Organon en de „vader” van Lyndiol.

De techniek van de heer TAUSK bestaat uit ten minste twee componenten:

1. In de grandioze stijl van DE GAULLE te verklaren dat hij, de grote vakman, de wijsheid in pacht heeft.

2. Hij postuleert de stelling dat elke stof die men toedient, of het nu een natuurlijk hormoon of arsenicum is, een pharmacum is. Hierdoor vervalt het onderscheid tussen natuurlijke en kunst-oestrogenen, waardoor de weg voor het mestranol vrijgebaand is.

TAUSK stelt: „Elke werkzame stof, die door de arts wordt toegediend, is een pharmacum, ongeacht of dit een natuurprodukt dan wel een kunstprodukt is.”

What is in the name? Indien men het begrip pharmacum aldus definieert, kan niemand er bezwaren tegen hebben. Elke definitie is een vrije daad. De directe consequentie van TAUSKs stelling is, dat het toedienen van bloed (natuurprodukt) neerkomt op het toedienen van een pharmacum, neen, op het simultaan toedienen van honderdduizenden pharmaca, gevormd door de honderdduizenden natuurproducten die in het bloed voorkomen. Wanneer men een barbituraat toedient is het een pharmacum. Akkoord. Indien men het barbituraat onttrekt (bv. via maagspoeling) is het dan nog een pharmacum? Inderdaad, zal (naar ik meen) de heer TAUSK verklaren. Men kan dus een pharmacum toedienen en onttrekken. Men zou overigens bij onttrekking het pharmacum van een minus-teken moeten voorzien (—pharmacum), immers „elke stof die men toedient (d.i. het tegengestelde van onttrekken) is een pharmacum”.

Wij gaan nu een stapje verder. Indien het natuurlijk hormoon oestradiol wordt toegediend, is het een pharmacum. Ergo, indien oestradiol aan het lichaam wordt onttrokken, is het een pharmacum minus. De behandeling die hier verricht wordt zou (ik speculeer) door TAUSK aangeduid kunnen worden met „het effectueren van het pharmacum minus effect”. De Nederlandse taal heeft een kernachtiger term voor dit effect: castratie. Lyndiol is in dit opzicht dubbel effectief: men verkrijgt hiermee zowel het pharmacum-effect (mestranol) en het pharmacum-minus-effect (oestradiol uit de ovaria).

Het betoog van TAUSK op bl. 1286, rechter kolom, is irrelevant. Het gaat hier namelijk niet om patiënten die wegens primaire deficiëntie behandeld worden. Het gaat hier om gezonde vrouwen die zonder enige medische indicatie pharmaca toegediend krijgen, waardoor de eigen oestrogenen worden onderdrukt. Dit is een zeer ernstige ingreep, die slechts geoorloofd is indien 100 pct compensatie in kwantitatief en kwalitatief opzicht bereikt wordt. Wil men zekerheid hebben dat de compensatie kwantitatief voldoende is, dan schiet de „klinische indruk” volledig tekort, dan moet men meten. De diabetes-patiënt wordt ook niet louter op basis van de „klinische indruk” ingesteld.

Nu zegt TAUSK: „Men zal nooit uit de bepaling van een pharmacum of de metaboliëten daarvan in plasma of urine iets kunnen afleiden over de werking daarvan.” Dit heb ik ook nimmer beweerd. Waar het om gaat is dit: men vindt een sterke reductie van de drie urinaire oestrogenen. Bij werkelijk adequate compensatie zal dit niet gevonden mogen worden. Indien men 17- β -oestradiol (bv. als zetpil met IMHAUSEN) toedient, verschijnt ongeveer 15 pct in de vorm van

de drie standaardoestrogenen in de urine. Dit is het percentage dat volgens schattingen (o.a. LAURITZEN 1964) ook voor de endogeen geseerneerde oestrogenen geldt.

Indien men een ovulatieremmer toedient die werkelijk in dit opzicht onschadelijk is, zal men normale waarden van de urinaire oestrogenen moeten aantreffen.

In principe is dit te realiseren met behulp van natuurlijke oestrogenen die via zetpil of in geconjugeerde vorm, oraal kunnen worden toegediend. In de praktijk is dit wellicht niet realiseerbaar. Akkoord! Maar dan dient men van het principe van de ovulatieremming af te stappen, want dan weet men niet wat men doet. Dit lijkt extremistisch, doch de heer TAUSK zal beter dan ik weten, dat binnen afzienbare tijd antibabypillen zullen verschijnen die niet via ovulatieremming (en dus oestrogeen-onderdrukking) doch via geheel andere principes hun werking uitoefenen.

Op bl. 1287, linker kolom bovenaan, staat: „Maar deze (meting; J.G. D.) is ook niet nodig om het oestrogeengehalte te bepalen. Dit is immers bekend.”

Voor een hoogleraar in de endocrinologie een verrassende uitspraak. Het gehalte in de pil is bekend (0,075 mg mestranol), waar het om gaat is het oestrogeengehalte in het organisme. Te menen dat men uit het eerste met enige zekerheid iets kan concluderen omtrent het laatste, geeft blijk van inzichten die zozeer afwijken van hetgeen in de endocrinologie als juist wordt aanvaard „dat de vakman (dus niet deze schrijver) zich slechts met verwondering de ogen kan uitwrijven”.

De bewering dat vele anticonceptionele preparaten „zeer duidelijke oestrogene vagina-uitstrijkpreparaten opleveren”, is geheel misleidend: neemt men de vrouw als eigen controle, dan is, voorzover beoordeling mogelijk is, het beeld gemeten aan de pycnotische index, maturatie-index, glycogeengehalte en een aantal andere criteria, nagenoeg altijd oestrogeen-arm.

TAUSK suggereert met zijn referentie aan JACKSON, dat de vaginale uitstrijk, ondanks de progestatieve component, oestrogeen-schatting bij het gebruik van de pil mogelijk maakt.

Uitgaande van de juistheid van TAUSKs aanneming, stel ik vast dat wij over een vrij uitvoerig documentatiemateriaal beschikken, dat erop wijst dat het gebruik van de klassieke pil (de meeste onderzochte gezonde vrouwen zijn Lyndiol-gebruiksters: vrijwilligers voor een onderzoek) voert tot een ernstige graad van oestrogeen-deficiëntie. Terwijl bij gezonde jongere vrouwen de pycnotische index gemiddeld tussen de 70 en 90 pct ligt (midcyclus) vindt men bij vrouwen op de pil waarden die meestal tussen de 0 en 20 pct liggen. TAUSK zou bij deze laatste groep vermoedelijk van „zeer duidelijke oestrogene vagina-uitstrijkpreparaten” willen spreken.

De centrale stelling van TAUSK dat de kunstmatige oestrogenen in kwalitatief opzicht equivalent zijn aan de natuurlijke oestrogenen, wordt zonder voldoende argumenten geponeerd. Het is derhalve geen stelling, het is een postulaat. Het „bewijs” wordt geleverd door het citaat uit GOODMAN en GILMAN (1966) „As little as 20 μ g daily serves as replacement therapy in the menopause and 50 μ g may be sufficient to cause withdrawal bleeding.” Enz.

Wat zegt dit citaat over de kwalitatieve equivalentie? Niets! Het citaat is volstrekt irrelevant. Ook de opmerking over „grootste verrassing, stilboestrol,” enz. is volledig irrelevant.

De irrelevantie bereikt haar hoogtepunt met de opmerking (bl. 1287, linker kolom, onderaan). „De moleculaire biologie brengt ons in deze geen stap verder.”

Voor mijn stelling dat kunst-oestrogenen kwalitatief infe-

rieur zijn ten opzichte van natuurlijke oestrogenen werden zowel in mijn artikel als in mijn antwoord aan NOACH en VAN REES dwingende argumenten aangevoerd. Deze zijn niet weerlegd.

Nog op één verschil wil ik wijzen. Natuurlijke oestrogenen leiden tot een verlaging van de bloedsuiker-spiegel. Mestranol geeft chemische diabetes bij ten minste 50 pct van de vrouwen (DI PAOLA 1967). Digitoxine heeft duidelijk oestrogene eigenschappen op het vagina-slijmvlies en kan gynaecomastie veroorzaken: het is derhalve een kunstoestrogeen. (NAVAB 1965; LEWINN 1953). Indien TAUSK's stelling juist is, zou men het endogene verlies van oestradiol evengoed met digitoxine kunnen vervangen. Dit is de stelling ad absurdum doorvoeren. Inderdaad, doch slechts hierdoor raakt men ten volle doordrongen van de absurditeit van een absurde stelling.

Prof. LAURITZEN, een van Europa's meest vooraanstaande oestrogeen-experts en een onderzoeker waar Organon relaties mee onderhoudt, zegt (1964) . . . „Seit man weiss dass die Stillbene sich in wesentlichen Wirkungen — zum Beispiel der Beeinflussung des Enzymhaushalts — beträchtlich von den natürlichen Östrogenen unterscheiden, werden sie in der Forschung und der Therapie kaum mehr verwendet”, een uitspraak zo volledig in strijd met de opzet en de eindconclusie van het betoog van TAUSK, dat ook de niet-vakman zich slechts kan verbazen. De conclusie van TAUSK omtrent de equivalentie van natuurlijke en kunst-oestrogenen dateert uit 1940.

Terloops moge hier een tweede verouderde conclusie van TAUSK worden vermeld. Hij zegt dat het hoofdbestanddeel van Premarin oestransulfaat is. Deze conclusie is gebaseerd op vooroorlogse schattingen die een oestransulfaatgehalte van 90 pct opgaven. Men weet thans dat het gehalte oestransulfaat in Premarin in de grootte-orde van 12 pct ligt; iets wat iedere vertegenwoordiger van Ayerst de heer TAUSK kan vertellen. TAUSK verklaart . . . „dat de werking van een stof niet of slechts in zeer beperkte mate voorspeld kan worden op grond van de chemische constitutie.” Dit heb ik nimmer betoegd.

De bewering van TAUSK dat bij het gebruik van de pil geen vroege oestrogeen-deficiëntieverschijnselen ontstaan, is niet in overeenstemming met de feiten. Evenals na chirurgische castratie zijn, zoals iedere arts weet, bij het gebruik van de pil juist tijdens de eerste drie maanden de deficiëntie- (en intoxicatie-)symptomen het duidelijkst. Moeheid, malaise, libidoverlies, hoofdpijnen, nervositeit, onzekerheid, slapeloosheid, enz. zijn in de eerste drie maanden vaak het meest geprononceerd, waarna evenals bij de natuurlijke of chirurgische menopauze een stabilisatie op chronisch niveau plaatsvindt.

Overigens verloopt de chemische castratie onder invloed van Lyndiol niet zo „blitzartig” als de chirurgische castratie, aangezien, zoals in mijn artikel is vermeld, de onderdrukking van FSH pas na twee maanden haar maximum bereikt.

Opvliegingen wijzen op een nagenoeg volledige afwezigheid van oestrogenen. Dit verschijnsel ziet men bij de pil niet vaak. Dit verschijnsel ziet men bij de menopauzepatiënte, behandeld met 0,075 mg Lynoral (mestranol komt hier helemaal niet voor in aanmerking) niet vaak.

Lyndiol reduceert de jonge vrouw tot een (post-)menopauze-patiënte, die behandeld wordt met 0,075 mg mestranol. Dit is voldoende, verklaart Organon bij monde van de heren TAUSK en EVERSE. Als 0,075 mg mestranol voldoende is voor alle vrouwen die eigen oestrogenen ontberen, waarom brengt Organon dan ethinyl-oestradioltabletten (Lynoral) in de handel in sterkte variërend tussen 0,05 en 1,0 mg? Lynoral wordt in de advertenties van Organon voor de be-

strijding van oestrogeendeficiëntie gepropageerd. Organon onderkent dus blijkbaar de juistheid van de uitspraak van Dr. SHORR en vele anderen, dat de oestrogeen-behoefte van post-menopauzepatiënten of castraten (en derhalve van Lyndiol-vrouwen) een factor 20 kunnen variëren.

Dat orale anticonceptiva in het algemeen, en Lyndiol in het bijzonder, geen significante vermindering van de libido geven, is ten ene male onjuist. Een arts met enige ervaring met Lyndiol die tot de uitspraak komt „ik zie geen significant verminderd effect op de libido”, heeft hetzelfde observatievermogen als de huisarts die verklaarde „ik heb nog nooit huwelijksmoeilijkheden in mijn praktijk gezien”.

In de zeer recente psychiatrische studie van KANE e.a. (1967) wordt bij 28 van de 50 vrouwen op de pil depressie en libidoverlies gevonden. (Zie ook het overzicht van HAUSER 1965). In onze eigen ervaring vindt libidovermindering of -verlies plaats bij ten minste 60 pct van de vrouwen die de „pil” gebruiken (uitspraak met een onnauwkeurigheid van 1 pct). Indien we verder het feit in aanmerking nemen dat volgens PINCUS (1965) en anderen 30 à 50 pct (50 pct bij de gegoede stand) van de vrouwen het gebruik van de pil binnen twee maanden staken wegens ernstige intoxicatieverschijnselen — nausea, libidoverlies, migraine, lusteloosheid, malaise, enz. — dan leert een ruwe berekening dat de nadelige invloed van de pil op de libido eerder in de grootte-orde van de 80 pct ligt dan van de 0 pct, zoals TAUSK suggereert.

TAUSK verklaart: „Maar meer dan elk onderzoek bewijst de enorme toeneming van het gebruik van deze methode van geboortenregeling dat hier geen sprake kan zijn van een algemeen verschijnsel van onverschilligheid en lusteloosheid, zoals DEFARES stelt.” Hij verzuimt erbij te vermelden dat genoemde verschijnselen wellicht niet universeel dan toch wel bij tenminste 50 pct van de vrouwen voorkomen die met de pil „doorgaan”, zodat ook ten aanzien van genoemde symptomen het totale percentage op minstens 75 mag worden geschat.

Overigens is het argument van TAUSK nietszeggend. De enorme toeneming van het gebruik van de „pil” bewijst alleen

a. dat er een enorme markt bestaat voor anticonceptionele middelen;

b. dat de „sales promotion” van de farmaceutische industrie bijzonder indrukwekkend is.

De statistiekenverzameling in het boek van DRILL levert een „netto” gewichtstoename op van bijna 30 pct (58-29,5) terwijl HAUSER (1965) 40 pct vindt. TAUSK zegt: „Dat de bloedlipiden in ongunstige richting zouden verschuiven, staft hij met een citaat uit een onderzoek van AURELL.” Handig geformuleerd. Doch hij verzuimt te vermelden dat niet het citaat essentieel is doch de harde feiten: AURELL documenteerde met exacte cijfers dat onder invloed van ovulatieremmers de β -lipoproteïnen van jonge vrouwen waarden aannemen die men slechts bij oude vrouwen aantreft. Deze resultaten worden volledig gestaafd door de onderzoeken van WYNN en DOAR (1966); zie mijn antwoord aan NOACH en VAN REES. Ook hier te lande zijn deze resultaten bevestigd, zoals TAUSK bekend is.

TAUSK vervolgt. „Maar belangrijker lijkt het in te gaan op de vraag of bij de miljoenen vrouwen die de pil gebruiken een toeneming werd waargenomen van hartinfarcten, althans één die vergelijkbaar zou zijn met die na de menopauze. Dit is niet het geval,” aldus TAUSK. Wat betekent die bijzin „althans één die vergelijkbaar zou zijn met die na de menopauze”? Na de menopauze varieert de leeftijd van de vrouwen tussen 50 en 120 jaar; de helft van deze vrouwen sterft aan cardiovasculaire accidenten.

Raakt de heer TAUSK pas verontrust als tenminste 50 pct

van de vrouwen die Lyndiol slikken, een hartinfarct zouden krijgen?

Het verhoogde risico op coronaria-trombose en andere vormen van trombose en embolie (o.a. longinfarct) volgt o.a. uit de verschuiving van het lipoiden-patroon in „atherosclerotische” richting (verhoging van het β -lipoproteïengehalte, verhoging atherogene index, enz.), zoals dit door AURELL, WYNN en DOAR (en Nederlandse onderzoekingen) is vastgesteld.

Dat dodelijke trombose of embolie bij het gebruik van de pil alleen zou berusten op geïnduceerde oestrogeen-deficiëntie, is onwaarschijnlijk; de progestatieve component in de pil dient in dit opzicht als nog veel gevaarlijker te worden beschouwd.

De heer TAUSK stapt luchtig heen over de uiterst belangrijke resultaten van het onderzoek van de Medical Research Council (1967) waarbij statistisch is komen vast te staan (zie mijn antwoord aan Dr. EVERSE) dat het sterfterisico door trombo-embolie (longembolie, coronaria-trombose enz.) ten gevolge van de pil van de grootte-orde van 3 op 100.000 gebruiksters per jaar is. TAUSK wijst erop dat dit slechts „de helft is van de verhoging die door zwangerschap en puerperium wordt teweeggebracht”. Dit argument is onjuist; indien U (om concreet te zijn) 100.000 vrouwen gedurende een jaar op Lyndiol zet, zullen statistisch gesproken, drie aan trombo-embolie sterven. Indien deze 100.000 vrouwen in dat jaar allen zwanger werden, zouden er 6 aan trombo-embolie sterven. Doch Lyndiol is niet het enige middel om zwangerschap te voorkomen. Een ruwe (pessimistische) schatting levert 2000 ongewenste zwangerschappen per jaar bij 100.000 vrouwen die andere dan orale contraceptieve technieken gebruiken. Dit betekent, dat terwijl van 1 miljoen vrouwen op Lyndiol 30 ten gevolge van Lyndiol per jaar sterven, 1 dat jaar zal sterven ten gevolge van het *niet*-gebruiken van de pil. De jonge vrouw die Lyndiol of andere ovulatieremmers slikt, loopt dus 30 maal zoveel risico om te sterven dan indien zij deze niet slikt. Aangezien er eenvoudige niet-orale anticonceptiemethoden zijn, die een „betrouwbaarheid” van 99,99 pct hebben* (bv. de combinatie van juist toegepaste temperatuur-methode + pessarium), valt op elementaire wijze te berekenen dat ten aanzien van deze methoden het sterfterisico ten gevolge van de „pil” niet 30, doch 5000 maal hoger is.

TAUSK is van oordeel (bl. 1288, linker kolom) dat ik had moeten zwijgen, „want men raakt hier de vitale belangen van miljoenen vrouwen”. Men raakt hiermede (excuseer de ongelukkige formulering) de vitale belangen van miljoenen dollars.

Ik wil de discussie omtrent het sterfterisico ten gevolge van trombo-embolie en hartinfarct afsluiten met een korte verwijzing naar twee recente rapporten in dit *Tijdschrift*, waarin Lyndiol verantwoordelijk wordt gesteld voor resp. „levensgevaarlijke processen” (citaat, LINDEBOOM 1966) ten gevolge van coronaria-trombose en trombo-embolie bij twee jonge vrouwen en „dodelijke trombo-embolie bij één jonge vrouw” (citaat, MENDES DE LEON en LANKESTER 1966). Hiermee verkrijgt men een concretisering van abstracte cijfers. De zeer ongunstige invloed van Lyndiol en andere klassieke pillen op de psyche is bepaald niet alleen het gevolg van de oestrogeen-deficiëntie: ook lynestrenol enz. heeft hierbij een belangrijke betekenis, zoals o.a. blijkt uit

het artikel van KANE e.a. (1967): „Mood and behavioural changes with progestational agents”. Hier ben ik het roerend met TAUSK eens (zie bl. 1288, linker kolom, onder).

Ik ben het ook volledig met TAUSK eens indien hij stelt dat de lokale oestrogeen-deficiëntie in receptoren in de hypothalamus an sich onvoldoende is ter verklaring van de zeer nadelige werkingen van de pil op de hersenen van de vrouw, en dus op haar psyche, in haar totaliteit.

Ik moge slechts verwijzen naar het recente rapport in *Medical News* (juni 1967) onder de veelzeggende titel „Pill may affect women's brains,” en naar de publikatie van Dr. C. H. SAWYER e.a. van de Brain Research Institute van U.C.L.A., die zeer onlangs in *Endocrinology* verscheen, om de stelling van TAUSK volkomen te valideren.

Deze onderzoekers komen op de basis van grondige neurofysiologische en gedragstudies tot de conclusie dat het hoge percentage toxische symptomen bij het gebruik van de pil (zij noemen o.a. moeheid, hoofdpijn, depressie, libidoverlies en gedragsanomalieën) zou kunnen berusten op een directe beïnvloeding van neuro-fysiologische functies in alle vitale delen van de hersenen van de vrouw.

De „zo welwillend mogelijk” gegeven interpretatie van mijn uitspraak: . . . „dat bij kunstmatige onderdrukking van de endogene oestrogenen (hun effectiviteit is in de loop van miljoenen jaren bewezen) en — al of niet volledige — vervanging door onnatuurlijke oestrogene substanties (hun inwerking op de mens beslaat ternauwernood dertig jaar), men in feite iets doet dat medisch-biologisch iedere rechtvaardiging mist,” is fout. Bedoeld is letterlijk wat er staat, en indien TAUSK stelt dat hierover „een wetenschappelijke discussie niet mogelijk is”, heeft hij gelijk. Het betreft hier een vóór-wetenschappelijke, d.w.z. kentheoretische, bezinning, voorwaarde voor elke wetenschappelijke vraagstelling. Wat TAUSK onder „wetenschappelijk” schijnt te verstaan, heeft niets met „science” te maken, doch met „scientisme”.

In ALDOUS HUXLEY's *Brave New World* (anno 2600) bereikt het scientisme zijn macabere apotheose. Deze auteur schrijft in zijn voorwoord: „In 'Brave New World' the standardization of human beings has been pushed to fantastic, though not perhaps impossible, extremes.” En voorts: „It looks as though 'Utopia' were far closer to us than anyone, only fifteen years ago, could have imagined.”

Utopia is reeds begonnen. De farmaceutisch gepredestineerde vrouwen worden reeds in standaard-uitvoering op grote schaal geproduceerd: De lambda-vrouwen, voorlopers van de huxleyaanse Alpha's, Beta's en Epsilon's. Vrouwhalte: 0,075 mg mestranol. De voorgangers van de futuristische „world controllers” en „directors of hatcheries” zijn reeds in volle functie. Het zijn de profeten van het bioscientisme, de hoge priesters van de surrogaat-biologie, de pharmacon-mengers.

TAUSK vraagt: „Wat bedoelt de schrijver met dit quotiënt?” (bl. 1289, linker kolom). Voor een elementaire discussie van quotiënt-definities in de biologie moge ik verwijzen naar KOPF (1962).

Overigens komt TAUSK na een briljante analyse tot de slotsom dat de conclusie van DEFARES juist is, zoals blijkt uit zijn citaat: „Mestranol appeared to be the most effective compound for this action. Premarin even in high doses affected the excretion of this hormone (FSH; J. G. D.) very little.” Het hoge quotiënt van mestranol t.a.v. FSH is zeer relevant, aangezien Lyndiol (door een gecombineerde werking van lynestrenol en mestranol) de oestrogeenproductie ook in de folliculaire fase onderdrukt.

TAUSK maakt bij zijn argumentatie op bl. 1289 (linker kolom) een zeer ernstige fout, indien hij Premarin met

*Bij intelligent gebruik heeft elke component een onbetrouwbaarheid van ongeveer 1 pct, d.w.z. gemiddeld 10 zwangerschappen per 100 vrouw-jaren.

oestransulfaat verwart. Zoals boven gesignaleerd, bevat Premarin 12, niet 90 pct oestransulfaat (Dr. M. GAHWYLER, medical director Ayerst, persoonlijke mededeling.)

TAUSK had kunnen (en moeten) weten dat het relatief hoge quotiënt van kunstoestrogenen ook t.o.v. LH niet slechts steunt op de (overigens mijn stelling bewijzende) bevindingen van RUDEL en KINCL (1966). Genoemd fenomeen is in de literatuur uitvoerig gedocumenteerd. Ik volsta hier met de verwijzing naar een overzicht van GREENBLATT (1964) (zie ook mijn antwoord aan NOACH en VAN REES), waaruit kwantitatief blijkt dat t.a.v. ovulatierepressie — hier is LH ten nauwste bij betrokken — het bedoelde quotiënt van kunstoestrogenen (ethinyl-oestradiol) ongeveer een factor 2 groter is dan die van natuurlijke oestrogenen (Premarin).

TAUSK stelt terecht dat mijn betoog gebaseerd is op de stelling „dat de toegediende synthetische oestrogenen geen compensatie bieden voor de verminderde oestrogeen-productie van het ovarium”. Hij vervolgt: „Voor deze bewering heeft de schrijver geen enkel deugdelijk argument geleverd.” Dat deze conclusie ondeugdelijk is, moge blijken — afgezien van de inhoud van mijn artikel — uit mijn antwoord aan NOACH en TAUSK (zie boven), waarin hun (meer serieus te nemen) tegenargumenten punt voor punt werden weerlegd.

Overigens kunnen wij hier deze hele vraag buiten geding laten. Het centrale punt is dit: niet DEFARES, doch TAUSK zal op ondubbelzinnige wijze dienen aan te tonen dat 0,075 mg mestranol het verstoorde evenwicht geheel herstelt. Het komt mij voor dat de bewijslast valt op de schouders van hem die in actieve zin chemische castratie ethisch verantwoord acht.

Hiermee wil ik mijn antwoord aan TAUSK afsluiten. Het komt mij voor, dat publikatie vanuit Oss in plaats vanuit Utrecht meer in overeenstemming zou zijn geweest met de werkelijke strekking van het artikel.

De stijl waarop de heren NOACH, TAUSK en EVERSE mijn artikel gedifferentieerd meenden te moeten aanvallen, acht ik betreurenswaardig. Ik ben het echter geenszins met Dr. EVERSE eens (zie laatste alinea van zijn ingezonden stuk) dat hier sabels werden gehanteerd. Hiervoor waren ze te bot. Het bleken boomerangs te zijn.

Literatuur: GREENBLATT, R. B., V. B. MAHESH, L. C. RIGAS en S. T. SHAPIRO (1964) *Arch. Dermat.* **89**, 846. — HAUSER, G. A. en V. SCHUBIGER (1965) *Arch. Gynäk.* **202**, 175. — KANE JR., F. J., R. J. DALY, J. A. EWING en M. H. KEELER (1967) *Brit. J. Psychiat.* **113**, 265. — KOPF, H. (1962) *Z. Biol.*, **113**, 11. — LAURITZEN C. (1964) *Naturwissensch. Rundschau* **18**, 7. — NAVAB, A. (1965) *J. Amer. med. Ass.* **194**, 30. — RUDEL, H. W. en F. A. KINCL (1966) *Acta endocr., Suppl.*, **105**, 7. — TAUSK, M. (1967) *Ned. T. Geneesk.* **111**, 1286. — LEWINN, E. B. (1953) *New. Engl. J. Med.* **248**, 316. — WYNN, V. en J. W. H. DOAR (1966) *Lancet*, **II**, 720. — Leading article (1967) Oral contraceptives and thrombo-embolism. *Lancet* **I**, 1039.

Leiden, 12 augustus 1967

J. G. DEFARES

Antwoord aan Prof. Dr. G. J. KLOOSTERMAN:

Prof. KLOOSTERMAN (1967) stelt: „Het toedienen van synthetische stoffen met oestrogene en gestagene werking aan een volmaakt gezonde vrouw is een experiment . . . enz.” Hij concludeert: „Dat deze overweging ook geldt ten aanzien van de door DEFARES zo gloedvol verdedigde en aangeprezen behandeling van vrouwen in de postmenopauze met oestrogenen, is vanzelfsprekend en het is dan ook uiterst merkwaardig om de man, die een zo natuurlijk gebeuren als het intreden van de menopauze signaleert als een correctie behoevend fenomeen, plotseling zo fel gekant te zien

tegen medicamenteuze beïnvloeding van vrouwen vóór de menopauze op grond van de hiergenoemde overweging.”

Dr. WIBAUT van de Nederlandse Vereniging voor Sexuele Hervorming heeft zich in dezelfde geest in het *Algemeen Dagblad* over deze „uiterst merkwaardige paradox” verwonderd. Dr. WIBAUT is pil-expert bij KLOOSTERMAN.

In de eerste plaats heb ik nimmer de toepassing van synthetische oestrogenen na de menopauze gepropageerd, en slechts bij hoge uitzondering in de praktijk gebracht. Op, naar ik meen, rationele medisch-biologische gronden ben ik van oordeel dat bij oestrogeen-deficiëntie vóór, na, of tijdens de menopauze slechts de natuurlijke oestrogenen (in het bijzonder oestradiol, oestron) voor substitutie-therapie in aanmerking komen. De conclusie van collega KLOOSTERMAN is dus gebaseerd op een foutieve premisse.

Prof. KLOOSTERMAN, fervent voorstander van het niet interfereren met natuurlijke gebeurtenissen, zal het vermoedelijk evenzeer „uiterst merkwaardig” vinden dat deze arts een zo natuurlijk gebeuren als het intreden van de dood eveneens signaleert als een correctie-behoevend fenomeen. Het principiële verschil tussen het toedienen van ovulatierepressoren aan jonge vrouwen en het toedienen van natuurlijke oestrogenen aan postmenopauze-vrouwen, schijnt aan de visie van Prof. KLOOSTERMAN ontsnapt te zijn. In het eerste geval wordt de vrouw door de ingreep primair hormonaal gecastreerd, in het tweede geval ontvangen biologische „castraten” substitutie-therapie.

De vrouw op de pil vertoont naast symptomen van oestrogeen-deficiëntie een aantal verschijnselen die oppervlakkig lijken op bepaalde symptomen tijdens de zwangerschap. Dit is geenszins verwonderlijk: de (gecombineerde) pil bevat een progestatieve stof. KLOOSTERMAN meent op grond van de argumenten, onder 4 genoemd, te kunnen concluderen dat de hoeveelheid kunstoestrogenen in de pil voldoende is om het verlies van endogene productie te compenseren. Deze argumenten missen iedere bewijskracht. Aangezien ik de redactie in verband met mijn uitvoerige antwoorden op de kritieken van NOACH, EVERSE en TAUSK toegezegd heb, mij t.a.v. verdere kritieken tot het uiterste te beperken, zal mijn antwoord kort zijn.

De vraag die Prof. KLOOSTERMAN opwerpt of we hier te maken hebben met een post-menopauzetoestand of schijnzwangerschap, vormt een schijnprobleem. Dat endocrien beschouwd, de „vrouw op de pil” gecastreerd wordt (en derhalve hormonaal in de postmenopauze verkeert) staat zonder meer vast, zoals ook door NOACH, EVERSE en TAUSK wordt erkend.

De endocriene conditie tijdens gebruik van de pil was het enige probleem dat in mijn artikel aan de orde werd gesteld. Voor een endocriene conditie tijdens gebruik van de pil die ook maar in de verste verte vergelijkbaar is met die van de graviditeit bestaat niet de minste evidentie: tijdens de graviditeit vindt een enorme stijging plaats van de excretie van oestradiol, oestron, oestriol en pregnanediol. Tijdens gebruik van de pil zijn de waarden tot post-menopauzewaarden gereduceerd.

De vrouw op de pil is vergelijkbaar met een post-menopauzevrouw (op 0,75 mg mestranol „substitutie” therapie) die fenomenologisch in een toestand van schijnbare schijnzwangerschap verkeert. Deze schijnzwangerschap is evenwel gemeten aan de door Prof. KLOOSTERMAN genoemde pigmentatie op het gezicht, in tegenstelling tot de natuurlijke graviditeit, permanent. De dermatoloog RESNIK (1967) rapporteert op basis van een uitvoerig longitudinaal onderzoek, dat bij langdurig gebruik van orale anticonceptiva dit chloasma (melasma of melanoderma) bij 30 pct van de vrouwen voorkomt, doch, anders dan bij graviditeit, ook na het staken van het pilgebruik, irreversibel is. Het verschijnsel