

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

TAUSK had kunnen (en moeten) weten dat het relatief hoge quotiënt van kunst-oestrogenen 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 kunst-oestrogenen (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 kunst-oestrogenen 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 schijn-zwangerschap, 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 schijn-zwangerschap 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

lijkt dus op dat in de graviditeit, doch is heel iets anders.

Prof. KLOOSTERMAN baseert zijn argumenten op eigen klinische indrukken. Met het diepste respect voor deze benadering, dient erop gewezen te worden dat ten gevolge van het statistische berkson-effect (zie DEFARES 1966) dat berust op selectieve concentratie van patiëntenmateriaal, de klinische indrukken per se geen bewijskracht hebben binnen het kader van een wetenschappelijke discussie.

Op de argumenten onder 4 genoemd, kan (zie boven) slechts zeer summier worden ingegaan.

Punt 4 begint met de aankondiging dat de argumenten 4a t.m. h dienen om aan te tonen dat het oestrogeengehalte in de pil toereikend is om het endogene verlies te compenseren. Laat ons deze argumenten bekijken.

Ad 4a. Aangezien KLOOSTERMAN dit argument hanteert in verband met de oestrogeencompensatie, volgt uit zijn (overigens onvoldoende bewezen) uitspraak inzake de snelle groei van myomen tijdens de pil, dat de hoeveelheid oestrogeen in de pil niet slechts voldoende, doch veel te hoog is. Deze conclusie heeft een belangrijke praktische consequentie. Organon dient onmiddellijk het gehalte van mestranol in Lyndiol drastisch te verlagen. Een op de drie vrouwen boven de 40 heeft myomen. Bij myomen is in het algemeen geen verhoogde oestrogeen-productie, doch een verlaagde oestrogeen-toevoer aanwezig. Na de menopauze worden de myomen kleiner. ACKEN (1967) constateert dat „myomen die na de menopauze kleiner worden, ook kleiner worden onder invloed van oestrogeen-therapie”. Het door KLOOSTERMAN genoemde verschijnsel suggereert matige oestrogeen-deficiëntie, ofschoon de directe invloed van de progestatieve component, hoewel onwaarschijnlijk, niet uit te sluiten is (zie bv. GOLDZIEHER e.a. 1966; ROLAND 1965). Het argument onder 4a is ongeldig.

Ad 4b. Evenals de schijnzwangerschap vormt de „schijn-erosie” een schijn-argument. Na de menopauze maken de pseudo-erosies ten gevolge van *matige* oestrogeen-deficiëntie plaats voor erosies onder invloed van *extreme* oestrogeen-deficiëntie. De Lyndiol-erosies vormen een argument voor de aanwezigheid van oestrogeen-deficiëntie. Overigens komt het ectropion simultaan voor bij erosies (ulceratie van de endo- en ectocervix). Beide vormen de kenmerken van cervicitis (BENSON 1965; JOHNSON 1959; WILLIAMS 1963).

Ad 4c. Indien men post-menopauzevrouwen continu met 0,075 Lynoral (mestranol) behandelt, ontstaat er (o.a. gemeten aan het vaginaal celbeeld) nimmer vaginale atrofie. Dit verklaart waarom men dit ook bij de pil niet ziet. Hieruit te concluderen dat er geen oestrogeen-deficiëntie bestaat, is geheel onjuist. Een niet atrofisch vaginaal beeld kan bv. slechts een pycnotische index van 10 pct opleveren, hetgeen voor pre-menopauzevrouwen een ernstig oestrogeentekort betekent.

Ad 4d. Het ontbreken van congesties bij de meeste vrouwen op de pil zegt niets. Congesties vormen een symptoom van ernstige oestrogeendeficiëntie, dat overigens na de menopauze ondanks de virtuele afwezigheid van oestrogenen op den duur meestal verdwijnt. Men kan met slechts een geringe leniging van oestrogeendeficiëntie congesties doen verdwijnen. Dit bewijst allermint dat oestrogeen-deficiëntie opgeheven is. Overigens is de uitspraak dat congesties bij de pil niet voorkomen, onjuist, een stelling die ik op eigen ervaring baseer.

Ad 4e. Het opzetten en trekken van de varices berust op de progestatieve component van de pil. Dit is bij de pil een toxisch verschijnsel dat bij het retroprogesteron dydrogesteron (dat overigens niet in de pil zit) niet (of nagenoeg niet) ontstaat, zoals door eigen ervaring wordt bevestigd. Dydrogesteron is een stereo-isomeer van progesteron en de minst toxische van alle synthetische progestatieve stoffen.

Ad 4f. Dit punt is boven reeds beantwoord.

Ad 4g. Uit de omstandigheid dat de libido zowel bij de zwangerschap als bij de pil vermindert, te concluderen dat de toestand van de zwangerschap wordt nagebootst, is verrassend. In en na de menopauze is de libido veel sterker verminderd dan gedurende de graviditeit. Verscheidene vrouwen verklaarden tijdens het gebruik van de (klassieke en sequentiële) pil: „Ik voel me net als een eunuch”. Dit is een uitspraak die men niet in de graviditeit hoort, ofschoon ik wat dit laatste betreft gaarne het gezaghebbende oordeel van KLOOSTERMAN afwacht.

Ad 4h. Stijging van het gewicht en van de bloeddruk zien wij eveneens in en na de menopauze (bv. WILLIAMS 1963). De sterke vochtretentie bij Lyndiol-gebruik berust ten dele op een toxisch effect van de progestatieve component, lynestrenol. Progesteron zelf heeft bij normale vrouwen geen anti-diuretisch effect (in tegenstelling tot de gewortelde opvatting) doch een natriuretisch effect (WILLIAMS 1963). De conclusie dat gewichtstoename en bloeddrukstijging tijdens de pil pleiten voor schijnzwangerschap is onhoudbaar.

Hiermee wil ik de discussie van het opgeworpen schijnprobleem afsluiten. KLOOSTERMAN stelt zelf dat zijn „opvattingen wederom leiden tot andere bespiegelingen”. Hierop zal ik niet nader ingaan. Ik acht ze wetenschappelijk van geen betekenis. KLOOSTERMAN stelt dat mijn artikel „onrijpe, hypothetische bezwaren bevat” die met een „onwaardige, want onwetenschappelijke stelligheid worden geponerd”. Het is verheugend dat hiertegenover rijpe, wetenschappelijk goed gefundeerde, argumenten in stelling worden gebracht. Uit het verwijt t.a.v. het met „stelligheid poneren, enz.”, moet worden afgeleid dat KLOOSTERMAN de kern van mijn betoog niet begrepen heeft.

Tenslotte nog dit. De boosheid van KLOOSTERMAN spruit o.a. voort uit zijn onder punt 6 vermelde ervaringen. Niet schrijver dezes doch de pers (geholpen door de N.V.S.H.-persconferentie enz.) is primair verantwoordelijk voor de „paniek”. Men zal hiertegen kunnen opwerpen dat de schrijver van het artikel de uiteindelijke verantwoordelijkheid draagt. Voor het antwoord hierop wil ik verwijzen naar het ingezonden stuk van SCHÖPPING (1967).

Voor een juist „historisch perspectief” is het wellicht dienstig te vermelden dat mijn stuk geschreven en bedoeld was als „ingezonden stuk” en een bijdrage vormde tot de levendige discussies die sedert de publikaties van LINDEBOOM, PLATE, DROGENDIJK enz. over de pil de laatste maanden in de rubriek „Ingezonden stukken” aan de gang waren. Op 19 maart werd het stuk ingezonden met het verzoek het in de rubriek „Ingezonden stukken” te plaatsen. Wegens zijn lengte achtte de redactie het voor een „ingezonden” onaanvaardbaar. Na drastische besnoeiing werd het op 2 april opnieuw ingezonden. Het voorstel om het stuk als „oorspronkelijk stuk” te plaatsen is uitgegaan van de redactie (dit betekent niet dat de redactie dit als een oorspronkelijk stuk in de traditionele zin waardeert).

Met deze uiteenzetting wordt geen poging gedaan om de verantwoordelijkheid voor de „paniek” op de redactie af te wentelen. Indien men uit vrees voor „paniek” over „emotionele” onderwerpen slechts in kleine letters mag publiceren, ziet het er voor de geneeskunde in Nederland droevig uit. Het stuk werd geschreven vanuit de problematiek van de biologische veroudering, het centrale probleem van de biologie van de mens, en niet vanuit de problematiek rondom de pil.

Het valt te hopen dat met deze historische toelichting ten minste een fractie van KLOOSTERMAN'S uiterste verwondering (zie punt 1 van zijn betoog) is weggenomen. Vatten wij samen:

De verloskundige, KLOOSTERMAN, haalt, gelijk de goo-

chelaar van het kinderfeest, surprises uit zijn houten koker te voorschijn. Ze blijken echter aanzienlijk minder substantieel te zijn dan twee witte konijnen: een schijnbare schijnzwangerschap en een schijnprobleem.

Literatuur: ACKEN JR., H. S. (1967) *J. Amer. med. Ass.* **199**, 45. — BENSON, R. C. (1965) in: *Current Diagnosis and Treatment*, bl. 390. Lange Medical Publications, Los Actos. — DEFARES, J. G. (1966) *Ned. T. Geneesk.* **110**, 1276. — GOLDZIEHER, J. W., M. MAGNES, L. RICAUD, J. A. AGIULAR en E. CANALIS (1966) *Amer. J. Obstet. Gynec.* **96**, 1078. — JOHNSON, D. G. (1959) *Clin. Obstet. Gynec.* **2**, 476. — KLOOSTERMAN, G. J. (1967) *Ned. T. Geneesk.* **111**, 1452. — RESNIK, S. (1967) *J. Amer. med. Ass.* **199**, 601. — ROLAND, R. (1965) *Progestagen therapy*. Charles C. Thomas, Springfield. — SCHÖPPING, J. M. (1967) *Ned. T. Geneesk.* **111**, 1337. — WILLIAMS, B. (1963) *Practitioner* **190**, 318. — WILLIAMS, R. H. (1963) *Textbook of endocrinology*. 3e druk. W. B. Saunders, Philadelphia: bl. 452 (voor progesteron-effect), bl. 499 (voor hypertensie en vetzucht).

Leiden, 11 augustus 1967

J. G. DEFARES

INTERNATIONAL DOCTOR'S CHILDREN EXCHANGE

Als een initiatief der collegae M. S. SCHERR (USA) en G. R. ALUJA is opgericht de international doctor's children exchange (IDCE). President werd eerstgenoemde, vice-president laatstgenoemde, terwijl collega DE LA PARA als secretaris fungeert. Het Bureau is gevestigd 805 Atlas Building, Charleston, West Virginia 25301. U.S.A.

„IDCE was organized with the belief that it is better to exchange children than bullets. Physicians have always been noted for their work to make our world a better place in which to live. IDCE will give them an opportunity to prepare the next generation to gain a better understanding of each other and their countries.”

Alleen reisgeld en zakgeld behoren door de ouders gedragen te worden.

Belangstellenden kunnen zich tot het Bureau richten, terwijl ondergetekende gaarne bereid is aanvraagformulieren te verstrekken.

Utrecht, 25 augustus 1967 W. J. QUARLES VAN UFFORD
Emmalaan 17

BERICHTEN BUITENLAND

Denemarken

Therapeutische abortus. — De hoogleraar in obstetrie en gynaecologie aan de universiteit te Aarhus omschrijft in *Medicine, Science and the Law* (april 1967, bl. 77) de wijziging die de wettelijke bepalingen ten aanzien van therapeutische abortus in de loop der jaren geleidelijk hebben ondergaan. Tot het jaar 1937 gold de ongeschreven wet dat therapeutische abortus uitsluitend werd toegepast om het leven van de zwangere te redden. Van 1937 tot 1956 gold de eerste Deense abortuswet; deze eerbiedigde medische (ook medisch-sociale), ethische en eugenetische indicaties. In 1956 volgde een herziening van ruimere strekking, in hoofdzaak van medisch-sociale aard. Voor het denkbeeld dat sociale omstandigheden kunnen bijdragen tot een medische motivering is de hoogleraar niet toegankelijk; hij beschouwt de wet als antireligieus en politiek-gestempeld: „I was brought up in a Christian home. I signed the ethical code of our profession. I feel a keen responsibility for every case placed under my care. As a consequence, I always refuse to perform a therapeutic abortion on other than strict medical grounds.”

Duitsland

Mishandelde kinderen. — Naar aanleiding van een bijdrage uit de universiteitsklinieken te Kiel over bovengenoemd onderwerp, ondertekend door drie artsen, verschenen in de *Münchener medizinische Wochenschrift* (nr. 18, bl. 989), omschrijft een inzender in hetzelfde weekblad (nr. 33, 18 aug. bl. 1703) hoe hij onlangs in een dodelijk verlopen geval de ware aard van het letsel niet heeft herkend. „Zweierlei wichtige Dinge versäumte ich: Ich liess mich von dem völlig normalen Verhalten der Eltern des misshandelten Kindes täuschen”. „Und ich liess mich täuschen durch das scheinbar sicher aufgebaute diagnostische Gefüge” (een röntgenologisch bevestigde breuk van een humerus).

Engeland

Geschiktheid tot het besturen van automobielen. — In oktober 1966 werd in het departement van gerechtelijke geneeskunde van het London Hospital Medical College een symposium gehouden over the „medical aspects of fitness to drive”. Als inleiders van de te bespreken onderwerpen fungeerden twee psychiaters, een neuroloog, een longarts, een oogarts en een orthopedisch chirurg. Het tijdschrift *Medicine, Science and the Law* (januari 1967, bl. 26) geeft van drie onderwerpen vrij volledig verslag: Drugs and driving, Mental disturbances, Effects of pulmonary disease.

Immigratieproblemen. — Ter gelegenheid van een conferentie van de National association for maternal and child welfare was „assimilation of immigrants” aan de orde, een onderwerp, dat bij de snel toenemende nood in de ontwikkelingslanden dieper betekenis krijgt. Mej. Dr. F. MARIE RICHARDS, medical officer te Cardiff, gaf een belangrijke bijdrage tot de conferentie door te spreken over haar ervaringen van „third generation immigrants”. Voor Cardiff, zeehaven van Zuid-Wales, ontwierp zij een bemoedigend tafereel van de toekomst. In Butetown — de wijk van de dokken — heeft zich ondanks verschillen van ras (negers en Arabieren), taal, godsdienst en cultuur, een „closeknit stable” community van 7000 leden gevormd, met economische en sociale ontwikkeling, onderwijs, zorg voor de jeugd enz. Men vernam van de spreekster dus iets anders dan cijfers van toegenomen geslachtsziekten, tuberculose en sociale lasten. (*Med. Offr.* 4 aug., bl. 69).

Autistische kinderen. — De *British medical Journal* van 12 april (bl. 389) geeft een rapport betreffende de autistische kinderen van 8, 9 en 10 jaar, die ter gelegenheid van een telling op 1 januari 1964 in het graafschap Middlesex in studie werden genomen door de Medical Research Council Social Psychiatry Research Unit, Institute of Psychiatry, Londen, S.E. 5 (zie deze rubriek, 1965, bl. 489).

Internationale leergang voor anesthesie. — De British Council organiseert in samenwerking met de Faculty of Anaesthetists of the Royal College of Surgeons of England voor de 13e maal een leergang voor anesthesie. Behalve aan hospitalen te Londen zullen bezoeken worden gebracht aan instellingen te Liverpool, Oxford en Cardiff. Prospectus is aan te vragen bij de British Council, Keizersgracht 343, Amsterdam.

Verenigde Staten

Aandacht voor byssinose gevraagd. — Byssinose, de ademhalingsstoornis van arbeiders in de katoenindustrie, bleef ook in de Verenigde Staten te lang „a negligible problem”. Thans bevat de *New England Journal of Medicine* (27 juli, bl. 170) het rapport van een onderzoek, door een werkgroep van vier artsen verricht in de Yale universiteit te New Haven (Conn.). De Nederlander Dr. AREND BOU-