

bewezen. De beantwoording van een dergelijke vraag is slechts mogelijk, indien enkele elementaire regels van de klinische farmacologie zorgvuldig in acht genomen worden:

a. Zorgvuldige selectie van de proefpersonen op grond van een exacte definitie van het berip infarctrisico; hierbij behoren op zijn minst ECG-onderzoekingen, een lipidenstatus, bloeddrukmetingen etc. De selectie van KERN berust op geheel andere gegevens (zie B. KERN, *Der Myokardinfarkt*, Haug Verlag, Heidelberg).

b. Een voldoende grote controlegroep, die niet met ouabaine behandeld wordt.

c. „Double-blind” onderzoekingen.

d. Een zorgvuldige statistische evaluatie van de resultaten door een competent statisticus met epidemiologische ervaring.

e. Een bewijs, dat een eventueel effect van de toegediende ouabaine dosisafhankelijk is.

Bij mijn weten zijn dergelijke onderzoekingen nooit gepubliceerd, zodat het bewijs voor de effectiviteit van oraal of perlinguaal toegediend ouabaine nog niet is geleverd. Voor verdere details zij verwezen naar het slotcommuniqué van het „Heidelberger Colloquium” (*Dtsch. Ärztebl.* (1971) 50, 3325). Sindsdien zijn geen nieuwe gezichtspunten naar voren gebracht. Mede gezien de competentie van de talrijke cardiologen, pathologen, statistici en farmacologen die aan dit colloquium deel hebben genomen, lijkt het daarom verstandig de in dit communiqué uitgesproken reserve vooral in het belang van de patiënten niet te laten varen. Zodra het klinisch-farmacologisch bewijs van de infarctprofylaxe geleverd is, zal ik gaarne als eerste mijn mening herzien.

Amsterdam, april 1973

P. A. VAN ZWIETEN

Aan het artikel van Prof. VAN ZWIETEN (1973) ligt een verzoek ten grondslag van de redactie van het *Pharmaceutisch Weekblad* om een artikel te bespreken van VON ARDENNE en RIEGER (1972) „Theoretische und experimentelle Grundlagen zur aussergewöhnlichen Pharmakokinetik des g-Strophanthins”. Wij citeren tussen haakjes, geven samengevatte tekst en duiden de professoren VON ARDENNE en VAN ZWIETEN aan met v.A. en v.Z. ter wille van de plaatsruimte.

VON ARDENNE en LIPPMANN (1971) beschrijven pH-metingen in de binnenlagen van het myocard van de linker ventrikel met de door v.A. ontworpen „Mikroglaselektrode”, „am schlagenden Herzen der Ratte” (v.Z.: „niet te concluderen welke diersoort”). Er werd kunstmatig hypoxemie van het myocard bewerkstelligd, waardoor de pH daalde. Na i.v. injectie van ouabaine (strofantine-G) steeg de pH in enkele minuten, door v.A. „Kurzschaltwirkung” genoemd. De pH-stijging hield ca. 6 à 10 uren aan, „Langzeitwirkung” (duur van de ononderbroken werking van ouabaine). De proefopstelling staat gefotografeerd in *Memoiren* (VON ARDENNE 1972).

De QT_c-tijdverkorting werd gemeten op het ECG na buccale en na i.v. toediening van ouabaine. Na 2-15 min. bleek de buccale toediening merkbaar, ongeveer samenvallend met de tijd waarop de „Schaltwirkung” optrad. Dit werd onderzocht „an sechs freiwilligen männlichen Probanden im Alter zwischen 34 und 57 Jahren durch, die sämtlich als herzgesund gelten konnten” (v.Z.: „niet te concluderen of proeven bij mensen, dan wel bij dieren zijn uitgevoerd”). Het ECG werd geregistreerd „in den drei Standard-(Extremitäten-)Ableitungen, mittels . . .” (volgt omschrijving van het ECG-apparaat) (v.Z.: „niet te concluderen welke ECG-afleidingen werden gebruikt”).

VON ARDENNE en LIPPMANN (1972) schrijven: „Sehr hohe totale Resorption bei perlingualer Applikation: 50-100%” (v.Z.: „Ook VON ARDENNE vermeldt slechts 4% resorptie na buccale toediening van ouabaine”). Voorts vermeldt v.A.: „Praktisch keine Nebenwirkungen im Intestinaltrakt” (v.Z.: „Gezien de hoge ouabaine-doses zou onder bepaalde omstandigheden (bv. darmontstekingen etc.) toch zo veel ouabaine geresorbeerd kunnen worden, dat een ernstige intoxicatie optreedt”). De QT_c-tijdverkorting als gevolg van digitoxine 0,50 mg per os treedt op na 85-165 min. (v.Z.: „Ouabaine beïnvloedt het hart op exact dezelfde wijze als digitoxine”).

Er wordt door v.Z. geen literatuur van Dr. B. KERN, internist te Stuttgart, opgegeven, zodat de lezer niet in staat is zich een oordeel te vormen. Terwijl v.Z. schrijft: „De toegediende strofantine-doses zijn soms zeer hoog (tot 80 mg p.d.)”, noemt KERN (1969) als gebruikelijke dosering: 1-3 dd 3-6 mg.

Het ontgaat ons welke essentiële klinische parameters ontbreken als v.Z. schrijft: „Het probleem infarctrisico wordt door KERN niet overtuigend geformuleerd. Verschillende essentiële klinische parameters ontbreken, . . .” De ontwikkeling van het standaardsyndroom als pre-infarctsyndroom is van KERN zelf (KERN 1969).

Het is ons volstrekt onduidelijk waarom de publikaties van v.A. niet serieus opgenomen mogen worden (v.Z.: „Er bestaan geen wetenschappelijke argumenten die de infarctprofylaxe met oraal of perlinguaal toegediende ouabaine ondersteunen. De door VON ARDENNE e.a. gepubliceerde gegevens zeggen niets over een eventuele praktische waarde van de genoemde handelwijze . . .”). Op grond van de door ons geciteerde literatuur zou v.Z. tot dit oordeel niet hebben kunnen komen. Over de pH-metingen schrijft v.Z.: „Niemand heeft dit experiment kunnen bevestigen.” Indien wij deze maatstaf willen hanteren, moeten wij in de wetenschap niets accepteren dat wij niet zelf onderzocht hebben. Wij vragen ons echter af, of er iemand is, die getracht heeft de proeven over te doen en als dit het geval is, waarom gelukten de proeven dan niet! Als het dan zo dringend nodig is, dat de proeven worden bevestigd, waarom wordt dit dan niet gedaan door de wetenschapsmensen?

Vorig jaar stierven alleen in Nederland ca. 26.000 mensen aan een myocardinfarct. Ieder jaar neemt het aantal toe, ondanks alle inspanningen van wetenschapsmensen, specialisten en huisartsen. Het probleem is dus niet opgelost. Wat ligt meer voor de hand dan elkaar in alle geledingen te helpen en ieder onderzoek dat een sprankje hoop geeft op een beter resultaat, samen te stimuleren in plaats van het in de kiem te smoren! Het gaat ons immers om bevoororing van de wetenschap, niet om de beoordeling van personen die dragers van wetenschap zijn, maar om hun denkbeelden en onderzoekingen. Of zij nu toevallig KERN heten of VON ARDENNE doet niet ter zake. De geschiedenis van de wetenschap heeft vele voorbeelden waar de aandacht verlegd werd van het idee naar de drager ervan. In alle gevallen heeft dit de ontwikkeling van de wetenschap vertraagd en de desbetreffende personen geschaad. In ons beroep worden tevens de patiënten getroffen, die aan de op deze wijze ontstane vertraging part noch deel hebben. En dit is het tegengestelde van hetgeen wij in ons beroep beogen!

Literatuur: Zie onder Ingezonden van VON ARDENNE.

Kerkrade, april 1973
Heerlen

F. B. M. HAMERS
L. M. MEIJER

De reactie van de heren MEIJER en HAMERS is grotendeels een herhaling van de door Prof. VON ARDENNE reeds geuite kritiek.

Een antwoord mijnerzijds op deze punten is reeds afgedrukt en behoeft hier dus niet herhaald te worden. De nodige literatuurcitaten zijn in dit antwoord genoemd. Wat betreft het slot van de brief van de heren MEIJER en HAMERS zij vermeld, dat het niet in de bedoeling ligt KERN en (of) VON ARDENNE als een soort Galilei van deze eeuw af te schilderen.

Wél zij verwezen (in mijn antwoord aan VON ARDENNE) naar de spelregels van de klinische farmacologie die in 1973 gevolgd moeten worden om te bewijzen dat een pharmacon inderdaad werkzaam is.

Amsterdam, mei 1973

P. A. VAN ZWIETEN

Demasculinistatie door stress in de zwangerschap?

In zijn belangwekkend referaat merkt collega MEUWISSEN (1973) op dat — indien de theorie van WARD ook voor de mens geldt — „de homofilie in onze beschaving misschien een nieuwe dimensie” zou krijgen.

Het komt mij voor dat dit minder opgaat voor de homofilie dan voor bepaalde ondervormen van het transseksisme, met name het syndroom dat wij thans als „genuin-constitutioneel transseksisme” betitelen. Een homoseksuele man of vrouw blijft zich subjectief man of vrouw weten en voelen, in tegenstelling met de transseksist, die de stellige overtuiging bezit tot de „andere” sekse te behoren. Deze onaantastbare subjectieve zekerheid zou — althans voor de mannelijke constitutionele transseksist — zeer wel passen in de hypothese van WARD (1972): een tijdens de foetale ontwikkeling voor androgenen ongevoelig gemaakt „mannelijk” hersencentrum reageert per se — om het heel simpel te formuleren — alsof het „vrouwelijk” is. In dierexperimenten met anti-androgenen heeft NEUMANN (1970) dit bij ratten kunnen aantonen.

Literatuur: MEUWISSEN, J. H. J. M. (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117, 789. — NEUMANN, F. (1970) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Transsexualität. *Tendenzen der Sexualforschung*, bl. 54. Ferd. Enke Verlag, Stuttgart 1970. — WARD, I. L. (1972) *Science* 175, 82.

Amsterdam, 29 mei 1973

C. VAN EMDE BOAS

Waarom geen pessarium oclusivum?

Collega LEVIE (1973) werpt zich, voor de meesten van ons waarschijnlijk onverwacht, op als verdediger van het pessarium oclusivum dat ook blijkens zijn eigen ervaring vrijwel obsoleet lijkt te zijn geworden sinds de orale anticonceptie zijn intrede deed. De reden van zijn streven het pessarium oclusivum weer in de belangstelling te brengen, ligt duidelijk in het feit dat een aantal vrouwen noch de „pil”, noch het I.U.D. verdraagt. Zonder de pretentie te willen hebben een betere oplossing te weten, wil ik toch zijn artikel van enig commentaar voorzien.

Ik ga uit van de gedachte dat anticonceptie een strenge scheiding behoeft in twee groepen: (a) De eerste groep betreft partners die anticonceptie toepassen om hun gezinsopbouw te „plannen” voornamelijk met de bedoeling de periode tussen de geboorten van de kinderen zelf te bepalen en slechts secundair om het aantal geboorten van tevoren

vast te stellen. (b) De tweede groep bestaat uit partners voor wie het, om welke reden dan ook, strikt ongewenst is dat er zwangerschap ontstaat.

Hieruit blijkt dat de absolute betrouwbaarheid van het gebruikte anticonceptivum in een deel der gevallen zo belangrijk is dat hiermee het ideale, dus angstloze, geslachtsleven valt of staat. Over absolute betrouwbaarheid kan men lang praten. Dat hysterectomie en sterilisatie hieraan volledig voldoen, behoeft geen betoog, maar deze methoden bieden in het algemeen geen oplossing.

Dat methoden zoals coitus interruptus, periodieke onthouding, coitus condomatosus, fysicochemische middelen en ook pessarium oclusivum als volkomen veilig mogen worden beschouwd, is een hachelijke veronderstelling. Velen zullen het met mij eens zijn dat het lege arte toegepaste orale anticonceptivum wat veiligheid betreft een eigen plaats verdient. Ook aan deze methode kleven helaas bezwaren, zowel van de kant van de vrouw, die soms bijverschijnselen krijgt, als van de kant van vele artsen die vrezden voor schade die de vrouw op den duur zal ondervinden.

Collega LEVIE breekt een lans voor het pessarium oclusivum en illustreert dit uitsluitend aan de hand van een geval waarbij in een huisartsengezin de vrouw zowel de „pil” als het I.U.D. niet verdroeg. De vrouw bleek gelukkig te zijn met het pessarium oclusivum en de vita sexualis was ongestoord. Wel wordt tevens vermeld dat verdere gezinsuitbreiding ongewenst was!

Dit laatste noopt mij de betrouwbaarheid van het pessarium oclusivum aan de kaak te stellen, temeer daar collega LEVIE tevoren opmerkt dat jongere vakbroeders dit waarschijnlijk nooit hebben gezien, laat staan geleerd hebben het toe te passen. Wellicht bestaat het gevaar dat door het artikel van collega LEVIE een aantal jongere artsen een te groot vertrouwen gaat stellen in het pessarium oclusivum. Het verstreken van dit voorwerp aan een vrouw houdt in zich drie onzekerheden:

a. Is de arts in staat het pessarium oclusivum lege artis in te brengen? (Overigens door enige instructie makkelijk aan te leren.)

b. Is de vrouw in staat de instructies van haar arts goed op te volgen? (Dit blijft mijns inziens vaak een onzekere zaak.)

c. Is het genitale apparaat van de vrouw in kwestie „geschikt” voor deze methode? (Vooraf bij multiparae is de structuur zowel van vagina als van ostium externum vaak dusdanig veranderd dat de afsluitende functie van het pessarium oclusivum minder reëel wordt. Tevens vormen juist deze multiparae de groep die veel behoefte heeft aan absolute betrouwbaarheid!)

Nog een enkel woord over de veelgeprezen spontaniteit in het geslachtsleven. Het nemen van een tabletje is zeer eenvoudig en deze handeling draagt geen genitaal karakter. Het aanbrengen, durante cohabitatione, van het condoom onderbreekt het voorspel en vervangt seksualiteit tijdelijk door een stukje technische vaardigheid. Hetzelfde bezwaar voert collega LEVIE terecht aan tegen de toepassing van een fysicochemisch middel.

Vervolgens merkt hij op dat de betrouwbaarheid van het pessarium oclusivum samen met een fysicochemisch middel veel groter is dan die van het fysicochemisch middel alléén. Inconsequent lijkt mij toe dat hij zich onthoudt van een, overigens voor de hand liggende, schatting van de betrouwbaarheid van pessarium oclusivum wanneer dit zonder fysicochemisch middel wordt toegepast.

Aansluitend hieraan wil ik ten laatste opmerken dat naar mijn ervaring een aantal artsen kennelijk de opvatting huldigt: „Als de door mij aanbevolen anticonceptiemethode