

in de faeces onderzocht en normaal bevonden. Een voedings-anamnese ten aanzien van vitamine D en calcium wordt niet vermeld. Alle drie hadden lage tot laag normale calcium- en fosfaatwaarden en een sterk verhoogde alkalische fosfatase-activiteit in het serum. Bij twee patiënten werd een lage serumspiegel van foliumzuur en een gestoorde D-xylose-test gevonden, terwijl de vitamine-B12-absorptie normaal was. Zij hadden histologisch normaal jejunumslimvlies, maar de strontium-85-absorptie was sterk gestoord. Deze werd na tijdelijk staken van de therapie bij één patiënte normaal. Bij de derde vrouw werd een zeer lage antirachitische activiteit in het serum gemeten. Toediening van hoge doses vitamine D deed de klinische verschijnselen geheel en de biochemische afwijkingen grotendeels verdwijnen.

Bij het zoeken naar een verklaring van deze bijwerking van de gebruikte anti-epileptica (fenobarbital en fenitoïne-derivaten) konden SCHAEFER, FLURY e.a. (1972) aantonen dat bij patiënten die anti-epileptica gebruiken de omzetting van cholecalciferol in 25-hydroxycholecalciferol (25-HCC), die in de lever plaatsvindt, versneld is, doch dat de vorming van meer polaire (actieve en inactieve) metaboliëten niet aantoonbaar verandert. HAHN e.a. (1972) vonden behalve een versnelde productie van 25-HCC onder invloed van fenobarbital in vivo en in vitro ook een versnelde omzetting van 25-HCC in polaire metaboliëten, die niet nader gepreciseerd worden. Tot nu toe geven dan ook de door anti-epileptica veroorzaakte veranderingen in de leverstofwisseling van vitamine-D geen bevredigende verklaring voor het ontstaan van osteomalacie (ref.).

Een suggestie van FLURY waarin de vitamine-D-stofwisseling buiten de discussie wordt gelaten, gaat uit van de bekende waarneming dat anti-epileptica, en met name difantoïne, de foliumzuurabsorptie in de dunne darm belemmeren. Dit heeft behalve de bekende schadelijke gevolgen voor de functie van beenmerg en zenuwstelsel, ook gevolgen voor de functie van de dunne-darmmucosa. De calciumabsorptie en (of) de vitamine-D-absorptie zouden hierdoor gestoord kunnen worden. Dit is echter nog onvoldoende gedocumenteerd.

De praktische consequentie van een en ander werd reeds in 1970 door DENT e.a. aangegeven. De hypocalciëmie die tijdens anti-epileptische behandeling kan ontstaan, heeft niet alleen gevolgen voor de mineralisatie van het skelet, maar verhoogt ook de neiging tot convulsies. Regelmatige controle van biochemisch relevante parameters (calcium, fosfaat en alkalisch fosfatase) tijdens behandeling met anti-epileptica is in elk geval gewenst voor het tijdig herkennen van osteomalacie.

*Literatuur:* DENT, C. E., A. RICHENS, D. J. F. ROWE en T. C. B. STAMPS (1970) *Brit. med. J.* IV, 69. — FLURY, W. (1972) *Schweiz. med. Wschr.* 102, 1333. — HAHN, T. J., S. J. BIRGE, C. R. SCHARP en L. V. AVIOLI (1972) *J. clin. Invest.* 51, 741. — Referaat (1972) *Ned. T. Geneesk.* 116, 1749. — Referaat (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117, 754. — SCHAEFER, K., W. FLURY, D. VON HERRATH, D. KRAFT en R. SCHWEINGRUBER (1972) *Schweiz. med. Wschr.* 102, 785.

J. A. R.

## INGEZONDEN

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

### *Trombocyten, trombine, trombose en het hartinfarct*

Het commentaar van collega HEMKER (1973) over bovenvermeld onderwerp is in bepaalde opzichten een welkome aanvulling op hetgeen ik over dit onderwerp schreef (KOSTER 1972). Ik meen echter niet juist geciteerd te worden, als HEMKER zegt, dat uit mijn artikel zou blijken dat trombine niet nodig zou zijn voor thrombusvorming. Ik kan dat nergens terugvinden. Ik meen juist de aandacht te hebben gevestigd op het bij sectie vastgestelde feit, dat bij een aanzienlijk percentage patiënten, overleden aan een acuut hartinfarct, géén afsluitende thrombus in de coronairarterie werd gevonden, terwijl in die gevallen waarbij wél een thrombus werd vastgesteld, deze eerder als een *gevolg* dan als een *oorzaak* van het hartinfarct zou kunnen worden beschouwd. Als alternatieve mogelijkheid overwoog ik, dat trombocytenaggregaten, gevormd op de wel altijd aanwezige atherosclerotische vaatveranderingen, als embolieën kleinere coronairtakjes *tijdelijk* zouden afsluiten. Hierdoor zou het labiele evenwicht tussen zuurstofgebruik en zuurstofaanbod zodanig worden verstoord, dat ernstige ischemie en necrose het gevolg kunnen zijn. Ik meen juist, dat deze trombocytenaggregaten in eerste instantie reversibel zijn en dus ook weer snel kunnen desaggregeren (echter nadat ze in een aantal gevallen hun desastreuze werking hebben ontvouwd). De overgang naar de stabiele aggregaten, waarvoor wellicht trombine nodig is, is voor mijn gedachtengang niet noodzakelijk. Dat reversebele trombocytenaggregaten dergelijke circulatieveranderingen teweeg *kunnen* brengen, blijkt uit het dierexperimenteel onderzoek van JÖRGENSEN. Het zij toegegeven

dat deze hiervoor grote hoeveelheden ADP gebruikte, doch het ging er in de eerste plaats om, aan te tonen dat kort bestaande trombocytenaggregaten inderdaad hartinfarcten en ritmestoornissen kunnen veroorzaken. Bovendien mag erop gewezen worden, dat deze proeven verricht werden bij dieren met normale coronairarteriën; bij onze patiënten met aandoeningen van de coronaire vaten en een dientengevolge reeds marginale bloedvoorziening van sommige gedeelten van het myocard, is het aannemelijk dat door aggregaten die kleiner en minder talrijk zijn, toch eerder ischemie zal worden veroorzaakt, met de complicaties vandien.

Overigens mag ik er nog op wijzen, dat vooraanstaande biochemici (HOLMSEN e.a. 1972) hebben aangetoond, dat met ADP alléén ook een zg. „release reactie” van de bloedplaatjes is op te wekken.

Op deze gronden lijkt het daarom plausibel aggregatiëremmende middelen te proberen in de fase voorafgaande aan het acute hartinfarct (het zg. dreigend hartinfarct). De coumarinderivaten hebben op de aggregatie van trombocyten geen invloed. Als additioneel argument mag dan ook nog gelden, dat sommige aggregatiëremmers (salicylaten) ook de door HEMKER genoemde „release factor” zodanig beïnvloeden, dat o.a. het ADP uit de trombocyten in veel geringere mate vrijkomt.

*Literatuur:* HEMKER, C. M. (1973) Trombocyten, trombine, trombose en het hartinfarct. *Ned. T. Geneesk.* 117, 926. — HOLMSEN, H., H. J. DAY en C. A. SETKOWSKY (1972) Secretory mechanisms. Behaviour of adenine nucleotides

during the platelet release reaction induced by adenosine diphosphate and adrenaline. *Biochem. J.* 129, 67. — KOSTER, M. (1972) Myocardinfarct, trombose en trombocyten. *Ned. T. Geneesk.* 116, 1457.

Amsterdam, juni 1973

M. KOSTER

De laatste twee zinnen van het commentaar van collega KOSTER (1972) luiden: „Immers, de behandeling met anti-stollingsmiddelen uit de coumarinegroep, die geen invloed op aggregatie van trombocyten hebben kan dan geen belangrijk effect sorteren. Middelen die aggregatie kunnen voorkomen zouden op theoretische gronden een beter resultaat beloven.” Het kwam mij voor dat dit niet de meest evenwichtige conclusie is die uit de bestaande literatuurgegevens kan worden getrokken. Dit heeft mij er toe gebracht er in mijn commentaar op te wijzen dat trombine reeds in een vroeg stadium een rol speelt bij de interactie van bloedplaatjes. Dit maakt dat toediening van vitamine-K-antagonisten invloed heeft op het gedrag van bloedplaatjes en zo invloed kan hebben op het ontstaan van myocardischemie.

Recentere literatuur dan ik in mijn commentaar aanaalde, wijkt in details af van de oudere, maar bevestigt zeker de geschetste rol van de trombine (bv. MUSTARD 1973). Een interessant nieuw gegeven is dat de trombocyt die onder invloed van trombine gedegranuleerd is, niet irreversibel beschadigd hoeft te zijn.

Met de nu beschikbare gegevens is het simpelweg onmogelijk een verstandige gissing te doen naar het relatieve belang van ADP of trombine bij het ontstaan van een myocardischemie. Zelfs de proeven van JØRGENSEN et al. (1967) geven hiervoor geen uitsluitel. Het is zeer wel mogelijk dat trombinevorming ook in hun proeven een rol heeft gespeeld. Het zal de oplettende lezer van hun artikel nl. opvallen dat een controle-experiment door hen niet werd uitgevoerd. Zij hebben niet nagegaan of een trombineremmer de door ADP geïnduceerde myocardbeschadiging kon voorkómen.

Uiteraard hoeven wij niet te wachten tot een pathogenetisch mechanisme bekend is om aggregatieremmers op hun

therapeutische werking te beproeven. Met collega KOSTER deel ik de hoop dat er op deze wijze een beter middel voor de (secundaire) preventie van het hartinfarct gevonden kan worden. Ik bestrijd echter dat nu reeds, op theoretische gronden aan aggregatieremmers de voorkeur gegeven wordt worden anti-stollingsmiddelen van het coumarinetype, en zeker dat op basis van bestaande experimenten besloten zou kunnen worden dat deze laatste „geen belangrijk effect kunnen sorteren”.

In de praktijk zal men zich — tot er voldoende gegevens uit „clinical trials” binnen zijn — nog wel enige tijd met de klassieke orale anti-stollingstherapie moeten behelpen.

*Literatuur:* JØRGENSEN, L., H. C. ROWSELL, H. TORSTEIN, M. F. GLYNN en J. F. MUSTARD (1967) Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and myocardial infarction in swine. *Lab. Invest.* 17, 616. — KOSTER, M. (1972) Myocardinfarct, trombose en trombocyten. *Ned. T. Geneesk.* 116, 1457. — MUSTARD, J. F. (1973) *Recent status of research in the pathogenesis of thrombosis.* Proceedings IVth Int. Congress on Haemostasis and Thrombosis, Vienna 1973. Ter perse.

Leiden, 8 augustus 1973

H. C. HEMKER

### *Werkkring in Afrika*

Vermoedend dat er meer gegadigden voor medisch werk in de tropen in Nederland zijn dan dat er mogelijkheden lijken te bestaan, wil ik de aandacht vestigen op vacatures in Swaziland en Botswana voor algemene artsen.

In Afrika als geheel blijken 64 vacatures bij de WHO te bestaan voor die collegae die het Diploma of Public Health hebben of dit willen halen.

Swaziland en Botswana kunnen via het Ministry of Health van die gebieden benaderd worden. Degenen die geïnteresseerd zijn in WHO-werk kunnen zich richten tot Personnel WHO/OMS, B.P. 6, Brazzaville, Republic of Congo.

Siteki, juni 1973

J. S. GOUWELOOS,

## BERICHTEN

### *Buitenland*

#### WERELDBERICHTEN

*Coöperatief onderzoek van drug-misbruik.* In 1961 zijn er besprekingen gevoerd tussen President JOHN F. KENNEDY van de Verenigde Staten en eerste minister HAYATO IKEDE van Japan, ter inleiding van een gemeenschappelijk onderzoek van de twee landen naar het misbruik van drugs. De opzet en de uitvoering van het onderzoek werden toevertrouwd aan de U.S. National Science Foundation en de Japan Society for the Promotion of Science. In 1964 werd door de twee organisaties overeenstemming bereikt over organisatie en uitvoering van een reeks gemeenschappelijke onderzoeken, waaraan ook vertegenwoordigers van het Committee on Alcoholism and Addiction van de American Medical Association actief deelnamen. In 1969 vergaderden vertegenwoordigers van de organisaties in Honolulu, waarbij voornamelijk het morfinisme werd besproken. Een tweede, tevens laatste gemeenschappelijke zitting heeft in oktober 1972 te Tokio plaatsgevonden. Deze was voornamelijk gewijd aan

de problemen betreffende marihuana. Van beide zittingen zijn uitgebreide rapporten verschenen. Wettelijke dwangmaatregelen hebben in Japan meer effect gehad dan in Amerika; ook behandeling van de verslaving is er beter geslaagd. In de laatste jaren vóór 1950 vloog het amfetaminegebruik in Japan pijlsnel omhoog. Maar met een goed georganiseerde bestrijdingscampagne daalde het even snel. In de Verenigde Staten hebben volgens de National Commission on Marihuana and Drug Abuse ongeveer 24 miljoen mensen marihuana gebruikt. Thans schijnt in Japan „solvent sniffing” (het opsnuiven van de vluchtige stoffen in lijm enz.) toe te nemen. Een verklaring voor deze landelijke verschillen kent men niet. (*J. Amer. med. Ass.*, 18 juni bl. 1632.)

#### GROOT-BRITANNIË

*De problematische waarde van ijzer-toevoeging aan voedingsmiddelen.* In een editorial van het *Lancet* (28 juli bl. 189) wordt uiteengezet dat toevoeging van ijzer aan voedingsmiddelen, met de bedoeling een ijzertekort bij de consumenten tegen te gaan, weinig zin heeft. Het betreft een belangrijk pro-

*Ned. T. Geneesk.* 117, nr. 36, 1973