

oktober 1960 was er wederom een ulcusnis aantoonbaar, die met klachten gepaard ging. Sindsdien heeft patiënt nog enige perioden met klachten doorgeemaakt.

Het viel ons op dat in beide gevallen van spontane pneumothorax, de patiënten ulcuslijder waren. Bij een ander geval van pneumothorax, dat ons toevallig ter ore kwam, was eveneens sprake van een ulcuslijden. Wij vragen ons af of deze opeenvolging of combinatie van aandoeningen slechts een coïncidentie is, of dat een dergelijk syndroom vaker voorkomt. Bij nadere informatie en in de literatuur bleek hierover niets bekend. Zowel ulcuslijden als spontane pneumothorax worden vooral bij jonge mannen gezien. Het is dus zeer goed mogelijk dat het toeval bij onze waarnemingen in het spel is. Anderzijds is weinig bekend van eventuele samenhang in opeenvolging van verschillende ziekten. De huisarts neemt een gunstige positie in om een dergelijk ver-

band op te sporen, maar ziet van een aandoening als pneumothorax te weinig gevallen.

Om een verband tussen pneumothorax en ulcuslijden vast te kunnen stellen of uit te kunnen sluiten zou een uitvoerig onderzoek noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld door vergelijking van een grote groep pneumothorax-patiënten met een controlegroep. Een dergelijk onderzoek zal vrij veel tijd en moeite kosten. Twee waarnemingen rechtvaardigen naar onze mening het instellen van een dergelijk onderzoek niet. Wij zouden daarom eerst andere huisartsen, die gevallen van pneumothorax in hun praktijk hebben meegemaakt, willen vragen eens na te gaan of deze patiënten eveneens aan een ulcus hebben geleden. Wij houden ons gaarne aanbevolen iets te mogen vernemen over hun (positieve of negatieve) bevindingen. Slechts indien deze informatie daartoe aanleiding geven is het gerechtvaardigd een nader onderzoek in te stellen.

Klinische toepassing van enige moderne pregestagene stoffen*

DOOR PROF. DR. J. FERIN TE LEUVEN

Een korte samenvatting zouden wij willen geven van onze klinische ervaring met lynestrenol (Orgametril), een oraal werkzame pregestagene stof, die de functie van het ovarium kan remmen. Lynestrenol kan op twee manieren worden toegediend: alleen en zonder onderbreking; in combinatie met een oestrogene substantie en cyclisch.

Laten wij eerst de resultaten bekijken, verkregen door de toediening van alleen lynestrenol. Te beginnen op de vijfde dag van een cyclus neemt men dagelijks, zonder onderbreking, een constante dosis van 5 mg lynestrenol in. Er ontstaat meer of minder snel een amenorroe, die even lang duurt als de behandeling. Om erop te wijzen dat men zijn geduld niet te snel moet verliezen, is als voorbeeld te noemen een geval, waarbij amenorroe zich eerst na enige maanden voordeed. In andere gevallen verdwenen de menstruaties al aan het begin van de behandeling. Wij hebben onze patiënten gewaarschuwd dat zij steriel waren en dat het overbodig was nog een methode voor contraceptie te gebruiken. Geen enkele zwangerschap is waargenomen (tabel 1 en 2).

Tabel 1 Toepassing van alleen lynestrenol

Aantal patiënten	112
Leeftijd in jaren: 16 tot 51 (36,1 gemiddeld)	
Totaal aantal maanden van de behandeling	939
Maximale duur van de behandeling in maanden	34
Maximaal waargenomen amenorroe in maanden	25
Geen zwangerschap.	

* Inleiding gehouden op het Symposium over pregestagene stoffen, 22 september 1962 te Apeldoorn.

Tabel 2 Toepassing van alleen lynestrenol bij jonge vrouwen met een grote vruchtbaarheid.

Aantal patiënten	27
Totale duur van alle behandelingen in maanden	279
Maximale duur van een behandeling in maanden:	30
Geen zwangerschap.	

De amenorroe blijkt reversibel; de menstruatie verschijnt binnen drie tot zes weken na het onderbreken van de behandeling. De twee uitzonderingen die zijn waargenomen lijken te wijten aan de menopauze. In een geval was dit, naar het schijnt, een vroegtijdig intredende menopauze, welke trouwens reeds uit een verlenging van de cyclus voor het begin van de therapie was te voorspellen (tabel 3).

Tabel 3 Toepassing van alleen lynestrenol. Herstelmogelijkheden van het ovarium.

Aantal patiënten	28
Behandelingsduur in maanden	2 tot 20
Interval tussen einde behandeling en eerste menstruatie, in weken	3 tot 6
Aantal zwangerschappen kort na einde behandeling ...	3
Aantal gevallen, waarbij de menses na staken der behandeling niet terugkeerde	2
(Een patiënte van 49 jaar, negen weken na onderbreking van acht maanden behandeling en een patiënte van 43 jaar, zeven maanden na onderbreking van twintig maanden behandeling.)	

Na het staken van de behandeling is opnieuw een zwangerschap mogelijk. Een nieuwe, zeer recente waarneming was dat bij een patiënte met secundaire steriliteit zeer kort na het staken van een behandeling, die acht maanden had geduurd, een zwangerschap ontstond. Andere auteurs, die ook dergelijke therapieën gebruikten, hebben waarge-

nomen, dat na het stopzetten van de behandeling zwangerschap gemakkelijk optrad.

Wat is het mechanisme van deze amenorroe en steriliteit? Bepaalde waarnemingen leiden ons naar de oplossing:

1 Het bepalen van het pregnaandiol-gehalte in de urine, aan het einde van de derde week van een behandeling, geeft ons cijfers, die ver beneden de normale waarde liggen (tabel 4).

Tabel 4 Toepassing van alleen lynestrenol. Pregnaandiol-gehalte in de urine (normaal 1,5 - 5mg/l) van 27 regelmatig menstruerende vrouwen na de eerste twintig dagen behandeling.

16 patiënten	0 mg/l
11 patiënten	0.2 mg/l-0,9 mg/l

2 Het endometrium wordt snel dunner. De klieren komen in een rustperiode, terwijl het stroma haarden met pseudo-deciduavorming vertoont. Na enige tijd verkrijgt men bij het curetteren geen weefsel meer: het endometrium is atrofisch (tabel 5).

Tabel 5 Toepassing van alleen lynestrenol. Uitkomsten van 111 endometrium-biopsiën gedurende de behandeling bij 59 patiënten.

Atypisch endometrium	31 maal (22 patiënten)
Atrofisch endometrium	78 maal (33 patiënten)

Vaginale uitstrijkpreparaten toonden in het algemeen geplooid, cyanofiele, polygonale cellen met een grote kern; de naviculaire cellen zijn soms talrijk; de oppervlakkige, karyopyknotische elementen komen zelden boven de 10 procent; er zijn geen parabasale cellen.

3 De gonadotrofinen zijn onderzocht in de urine van 21 vrouwen, die reeds meer dan zes maanden onder behandeling waren. Een zesde deel van het extract van de 24 uren-urine gaf in 19 gevallen een vermeerdering van het uterusgewicht van de juveniele vrouwelijke muis van ongeveer 200 tot 1000 procent. Een 84ste deel van het extract gaf een negatief resultaat. Er is dus geen opheffing van de gonadotrope activiteit van de hypofyse. Misschien treden er kwalitatieve veranderingen van de geproduceerde gonadotrofinen op.

4 In twee gevallen konden de ovaria, na respectievelijk zeven en elf maanden behandeling worden onderzocht. In de kleine en gladde ovaria vond men noch rijpe follikels, noch corpora lutea. De primordiale en secundaire follikels leken normaal. De tertiaire follikels, tot een diameter van 500 micron, leken eveneens normaal. Boven deze afmeting vertoonden alle follikels met een holte verschijnselen van atresie. Hieruit concluderen wij, dat lynestrenol de endocriene activiteit van het ovarium en ook de ovulatie onderdrukt door een mechanisme, dat nog niet is opgehelderd.

Welke zijn de secundaire reacties? Tijdens de behandeling kan, vooral in het begin, een bloeding („break-through bloeding”) optreden. Het schijnt, dat deze bijzonder langdurig en soms abon-

dant is bij die patiënten, die profuse menstruaties hebben, ook als er geen duidelijke uterusafwijking is, zoals bijvoorbeeld een submucosa myoom. In dit laatste geval kunnen de tijdens de behandeling optredende bloedingen catastrofaal worden. Van het mechanisme van dit bloedverlies is nog weinig bekend. Nu eens kunnen de andere secundaire effecten (tabel 6) een voordeel, dan weer eens kunnen zij lastig zijn.

Tabel 6 Toepassing van alleen lynestrenol. Bijwerkingen in procenten.

	Toename	Vermindering
Buikpijn	0	36
Steken in de borsten	2	17
Libido	0	16
Nervositeit	18	0,8
Eetlust	15	0
Gewicht	19	0
Transpireren	14	0

Kan de langdurige toediening van lynestrenol een gevaarlijke uitwerking hebben op de gezondheid? Een eventuele schadelijke werking op lange termijn, kan uiteraard niet a priori worden uitgesloten. Toch is er op dit moment geen enkele reden om een stimulerend effect op de ontwikkeling van carcinoom te verwachten; sterker nog, de behandeling oefent een onmiskenbaar remmende werking uit op bepaalde toestanden van het endometrium, die door vele pathologen als pre-carcinomaat worden beschouwd. De functie van de lever schijnt nauwelijks te worden beïnvloed en zeker niet bij de gebruikte dosering. Een patiënte, die sinds verscheidene maanden onder behandeling was, kreeg een infectieuze icterus; de kuur met lynestrenol, die zonder enige onderbreking werd voortgezet, heeft het verloop van de ziekte niet ongunstig beïnvloed.

Er bestaat geen enkele aanleiding om een versterkte predispositie van de behandelde patiënten voor tromboflebitis aan te nemen. In enkele gevallen werd een grondig onderzoek van de bloedstolling gedaan zonder dat men een afwijking op het spoor kwam. Sommige patiënten vermelden evenwel een gevoel van zwaarte in hun benen. Hoe het ook zij, wij hebben een geval waargenomen, waarin lynestrenol een gunstig effect op het trombo-embolische proces bleek uit te oefenen. Het ging hier om een jonge vrouw, die sedert twee jaar voor spontane veneuze tromboses, vooral optredend in de menstruele en pre-menstruele fase, met anticoagulantia was behandeld. Sinds lynestrenol wordt toegediend zijn de tromboses zeldzamer en minder pijnlijk, en kon de dosis anticoagulantia worden verminderd.

Welke zijn nu de voornaamste medische indicaties van het tijdelijk „tot rust brengen” van het utero-ovariële systeem met behulp van lynestrenol?

Onder andere zijn te noemen:

a Endometriose. De effecten op korte termijn zijn, in het symptomatische vlak, uitstekend. Een beoordeling van de resultaten, op lange termijn, is voornog voorbarig en vooral de vraag, of lynestrenol door remming van het ovarium in staat zal zijn de

endometriose-haarden voorgoed te doen verdwijnen, kan nu onmogelijk worden beantwoord.

b Menorrhagieën die met ijzertekort gepaard gaan. Het is zeer belangrijk zich tevoren ervan te overtuigen, dat er geen intra-uteriene lesie is, om het risico van ernstige hemorragieën te vermijden.

c Anemieën met ijzertekort na de zwangerschap.

d Chronische utero-ovariële pijnen zonder aanwijsbare afwijking.

Wij zijn van mening, dat de aanbevolen behandeling vermoedelijk ook bruikbaar is bij andere, zeldzaam voorkomende gevallen, zoals pre-carcinoma-teuze toestanden van het endometrium, bepaalde gevallen van nymfomanie en van steriliteit, en tenslotte ook extra-genitale aandoeningen, die in bepaalde fasen van de ovariële cyclus verergeren.

Laten we nu de resultaten bezien, die zijn verkregen met de gecombineerde toepassing van lynestrenol en een oestrogene substantie. Van de vijfde dag tot en met de vierentwintigste dag van de cyclus werd vijf mg lynestrenol dagelijks in combinatie met de 3-methyl-ether van ethinyl-estradiol (Lyn-diol) toegediend. De kuren volgden elkaar op met intervallen van acht dagen, waarin de „withdrawal bleeding” optreedt.

Ook deze behandeling, die de follikel-rijping, de ovulatie en de vorming van het corpus luteum remt, veroorzaakt steriliteit (tabel 7 en 8). Het endome-

Tabel 7 Toepassing van lynestrenol samen met een oestrogene stof.

Aantal patiënten	56
Leeftijd in jaren: 16 tot 49 (gemiddeld 32)	
Totaal aantal menstruele cyclus	441
Maximale duur van een behandeling in maanden	20
Geen zwangerschap.	

Tabel 8 Toepassing van lynestrenol samen met een oestrogene stof bij jonge vrouwen met een grote vruchtbaarheid.

Aantal patiënten	35
Aantal menstruele cyclus	345
Maximale duur van een behandeling in maanden	20
Geen zwangerschap.	

trium ondergaat een bijzondere cyclische verandering: de proliferatie-fase wordt aanzienlijk bekort door een vroegtijdig optreden van de progestatieve substantie, die de groei van de klieren remt. Het endometrium van deze patiënten is hierom dan ook altijd abnormaal dun. De later optredende secretie-fase is eveneens van korte duur en de klieren komen snel in de rust-fase. De differentiatie van het stroma onder progestatieve invloed daarentegen gaat hier en daar door tot het pre-deciduale stadium.

De behandeling met de combinatie van lynestrenol en de oestrogene stof brengt dus kunstmatig anovulatoire menstruele cycli tot stand. Wij hebben nog niet voldoende waarnemingen over het herstel van het ovarium na stopzetten van de behandeling. Er is echter geen enkele reden te geloven dat er iets anders zou gebeuren dan bij de analoge preparaten, waarmee door anderen sinds zes jaar proeven zijn

genomen. In feite mag men dus een snel herstel — en eventueel zelfs een verbetering — van de ovariumfunctie verwachten.

Ook de gonadotrofinen in de urine van vrouwen, die sedert meer dan zes maanden onder behandeling waren, zijn onderzocht. Met een zesde deel van het extract van de 24 uurs-urine was bij achttien vrouwen de reactie steeds negatief. Wat betreft de invloed op de hypofyse is er dus een fundamenteel verschil tussen de twee wijzen van toediening. De secundaire reacties zijn te verwaarlozen (tabel 9).

Tabel 9 Toepassing van lynestrenol samen met een oestrogene stof. Bijwerkingen in procenten.

Hoeveelheid bloedverlies tijdens	Toename	Vermindering
de menses	0,03	48,2
Steken in de borsten	33,9	0,03
Voorbijgaande misselijkheid	8,9	0
Eetlust	16	0
Gewicht	12,5	0

Percentage menstruele cyclus

„Break-through bleeding”	1,3	(5 patiënten)
„Silent menstruation”	2	(6 patiënten)

Zou de langdurige, cyclische toediening van de combinatie lynestrenol met een oestrogene stof schadelijke werkingen op de gezondheid kunnen uitoefenen? Al bestaat er op dit moment in het geheel geen aanwijzing waarom wij een dergelijk effect zouden behoeven te vrezen, toch mogen wij die mogelijkheid a priori niet verwerpen. Men moet dus op zijn hoede blijven. Wij hebben, tot op dit ogenblik, geen enkele aanwijzing waargenomen, die ons tot een versterkte neiging tot trombose-vorming zou kunnen doen besluiten.

Welke zijn de zuiver medische indicaties van het tijdelijk tot rust brengen van de ovaria door de combinatie van lynestrenol met een oestrogene substantie?

1 „Middenpijn”.

2 De membraneuze dysmenorroe wordt zeer gunstig beïnvloed, waarschijnlijk als gevolg van de belangrijke vermindering van de hoeveelheid endometrium-weefsel, die bij de menstruatie wordt afgestoten.

3 De zogenaamde functionele dysmenorroe wordt vaak gunstig beïnvloed.

4 De ciésifobie of de neurotische angst voor zwangerschap, waarvan het klinische beeld zulke verschillende aspecten vertoont, is een bijzonder interessante indicatie. De patiënte staat meteen onder bescherming van een eenvoudige methode die haar een absolute zekerheid biedt. De causale psychotherapeutische behandeling kan dan in een veel gunstiger klimaat plaatsvinden.

Concluderend kan men zeggen dat, therapeutisch gezien, ook ver buiten de grenzen van de gynaecologische praktijk, de pregestagenen, die een remmende werking op de ovaria uitoefenen, al of niet in combinatie met een oestrogene stof, een waardevolle aanwinst betekenen.