

Farmacologie van enige moderne pregestagenen*

DOOR DR F. A. NELEMANS**

Alvorens tot het eigenlijke onderwerp te komen lijkt het nuttig eerst te vermelden wat onder moderne pregestagenen wordt verstaan.

Onder progestatieve stoffen worden verstaan al die stoffen, die in staat zijn het slijmvlies van de met oestrogenen voorbereide uterus in de secretiefase te brengen. Het progesteron is het prototype van een progestatieve stof.

In het algemeen kunnen aan progesteron, naast de hiervoor gemelde eigenschap, de volgende werkingen worden toegekend:

- 1 het bevordert paringsreflexen;
- 2 het geeft verhoogde tuba- en uteruscontracties buiten de zwangerschap, terwijl het ei en sperma zich door de oviduct bewegen;
- 3 het remt de fertilisatie in vivo;
- 4 het is essentieel bij de implantatie van het ei in de uterus en de handhaving hiervan;
- 5 het remt de ovulatie bij niet zwangere dieren (via hypothalamis-hypofyse);
- 6 het bevordert de klierforming van de mammae.

Onder de progestatieve stoffen zijn er die in het dierexperiment de zwangerschap bij gecastreerde dieren niet of nauwelijks beschermen; er zijn andere die een uitgesproken beschermende werking voor de foetus hebben nadat het wijfje is gecastreerd. Madjarek c.s. hebben voorgesteld deze laatste stoffen gestagenen te noemen; de stoffen die in het dierexperiment geen of weinig zwangerschapbeschermende werking hebben bij niet te hoge dosering kunnen dan worden aangeduid met pro- of pregestagenen. Hoewel gestagenen en pregestagenen dus stoffen zijn, die op een bepaald punt essentieel verschillen (wel en geen zwangerschapbeschermende werking in het gecastreerde dier), hebben zij een groot aantal eigenschappen gemeen. Beide zijn immers progestatieve stoffen.

Het begrip modern wordt niet door iedereen op dezelfde wijze opgevat. Het woord bevat voor een groot aantal mensen de gevoelswaarde van nieuw; het woordenboek geeft echter ook aan: op de wijze van onze tijd, tot onze tijd behorend, en dan kan het dus worden opgevat als: wat in deze tijd wordt gebruikt, of: wat in deze tijd ingang vindt. Deze laatste definitie geeft ons de vrijheid ook over stof-

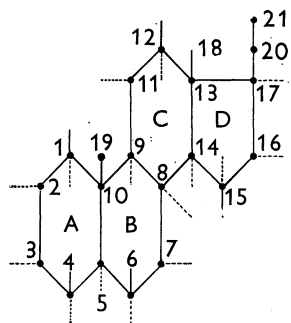
fen te spreken, die al wat jaren geleden zijn gesynthetiseerd.

Een geneesmiddel wordt gegeven op grond van een of meer bepaalde werkingen en de andere werkingen, welke het middel heeft, worden als minder gewenste of ongewenste bijwerkingen beschouwd. De verhouding tussen hoofd- en bijwerkingen bepaalt de bruikbaarheid van een geneesmiddel.

Bij het zoeken naar nieuwe geneesmiddelen wordt vaak getracht, door (kleine) veranderingen in het molecuul aan te brengen, een versterking van de gewenste en een verzwakking van de ongewenste werkingen te verkrijgen. De kennis omtrent verband tussen chemische structuur en therapeutische werkzaamheid is nog maar zeer gering. Vandaar dat deze veranderingen dus veelal volgens het principe „men kan nooit weten” worden aangebracht, waarbij een opgestelde hypothese in het ene geval, een bepaalde ervaring in een ander geval, een toevallig aanwezige technische outillage en dergelijke omstandigheden als grondslag voor de aan te brengen veranderingen dienen. Ook al is de methode kostbaar en weinig doelmatig, een betere is er momenteel niet. Bovendien blijkt deze methode — in elk geval op het gebied van de steroidchemie — tot voor de mensheid zeer belangrijke successen te hebben geleid.

Alle pregestagene stoffen hebben (figuur 1) een steroidskelet:

Figuur 1



Steroidverbindingen in deze sector hebben potentieel een aantal eigenschappen in zich:

- 1 invloed op de mineraalhuishouding;
- 2 invloed op de opbouw en afbraak van eiwitten;
- 3 invloed op de afweerprocessen van het lichaam;
- 4 androgene werking;
- 5 oestrogene werking;
- 6 progestatieve werking.

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

** Hoofd van de Afdeling Klinisch Geneesmiddelenonderzoek T.N.O.

De in de therapie gebruikte stoffen zijn zoveel mogelijk zo uitgezocht, dat zij één van de hiervoor opgesomde eigenschappen zeer uitgesproken hebben en de andere liefst helemaal niet. Zo zijn er dus steroiden, die vrijwel alleen op de mineraalhuishouding werken, die vrijwel alleen een anabole werking hebben, grotendeels antiflogistisch werken, enzovoort. Het ideaal, namelijk dat de stof maar één eigenschap heeft en geen enkele andere, is meestal niet geheel te verwezenlijken. Progesteron heeft als belangrijk nadeel dat het per os niet werkzaam is. Er is nu een aantal steroiden gesynthetiseerd, dat een progestatieve werking heeft en per os werkzaam is. Hoewel de hoofdwerking van deze steroiden dus de progestatieve is, verloochenen zij hun verwantschap met andere steroiden toch niet altijd helemaal. Vandaar dat bij progestatieve stoffen toch enige viriliserende en anabole invloed kan worden gevonden; ook de zouthuishouding blijft niet altijd helemaal onaangetast. Het is goed dat men dit weet, want het betekent een indice in welke richting op (ongewenste) bijverschijnselen moet worden gelet.

Aangezien de pregestagenen alle tot de progestatieve stoffen behoren, zullen zij per definitie in staat zijn het met oestrogenen voorbereide uteruslijmvlies in de secretiefase te brengen. Een andere eigenschap van deze stoffen is echter voor deze bespreking veel belangrijker. De stoffen remmen namelijk de gonadotrope functie van de hypofyse, vooral met betrekking tot het luteïniserende hormoon. Hierdoor wordt de ovulatie geremd en ontstaat dus steriliteit. Omdat pregestagenen onder bepaalde omstandigheden oestrogenen kunnen tegenwerken, waardoor de werking van de endogene oestrogenen wordt geblokkeerd, kunnen zij op grond hiervan eveneens steriliteit geven. De verschillende activiteiten van de preparaten lopen onderling uiteen. Daar bij de verschillende dieren het mechanisme van ovulatie en implantatie niet gelijk loopt, is onderzoek, om met zekerheid uit te maken hoe bij de mens steriliteit optreedt door behandeling met progestatieve stoffen, alleen aan de mens te verrichten.

De belangrijkste stoffen die in dit verband voor bespreking vandaag in aanmerking komen,* zijn de volgende:

norethindrone (17 alfa-ethynyl-17 beta-hydroxy-estr. 4-een-3-on) Primolut-N ®, Norlutin ®; het is het belangrijkste bestanddeel van Anovlar;

methylestrenolen (17 alfa methyl-17 beta-hydroxy-estr. 4-een-3-on) Orga-Steron ®;

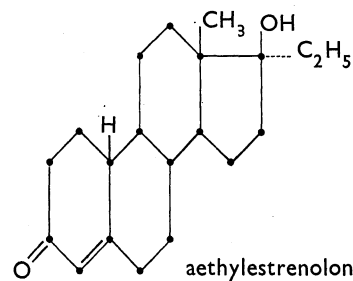
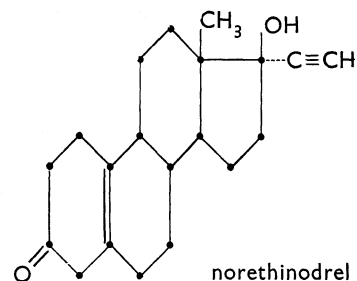
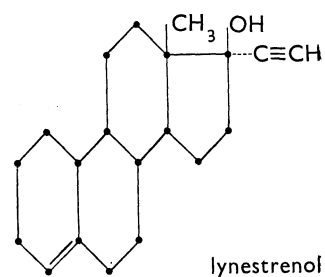
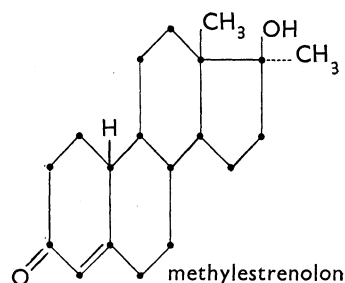
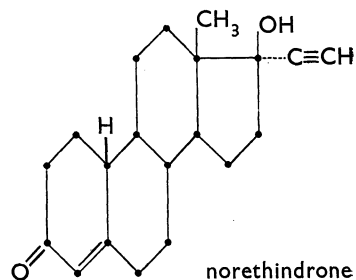
lynestrenol (17 alfa-ethynyl-17 beta-hydroxy-estr.-4-een) ethinylestrenol, Orgametril ®; het is het belangrijkste bestanddeel van Lyndiol ®;

norethinodrel (17 alfa-ethynyl-17 beta-hydroxy-estr. 5(10)-een-3-on); het is het belangrijkste bestanddeel van Enovid ®;

aethylestrenolon (17 alfa-aethyl-17 beta-hydroxy-estr. 4-een-3-on). Nilevar ®.

Uit de gegeven chemische namen blijkt dat de structuurformules dus de volgende zijn (figuur 2):

Figuur 2



* Stoffen als dydrogesterone (9 beta, 19 alfa-pregna-4,6-dien-3, 20 dien, Δ^6 -isopregnenon, Duphaston ®), dat de ovulatie niet onderdrukt maar verder veel eigenschappen van het progesteron heeft, en allyloestrenolum (19 nor 17 beta hydroxy 17 alfa allyl Δ^4 androsteen, Gestanon ®), dat in de praktijk alleen voor de behandeling van dreigende en habituele abortus wordt aanbevolen, hoewel het ook de ovulatie onderdrukt, blijven hier buiten bespreking.

Over de gevaren van een geneesmiddel kunnen over het algemeen slechts verstandige dingen worden gezegd wanneer de indicaties, waarop het wordt (zal worden) gebruikt, bekend zijn. Vandaar dat hier, hoewel dit men terrein niet is, toch iets over de indicaties moet worden gezegd.

De pregestagenen kunnen worden gebruikt voor alle mogelijke menstruatiestoornissen. Toediening van de pregestagenen brengt het slijmvlies in het secretiestadium; bloedingen, zoals bijvoorbeeld bij persisterende follikels, worden tot staan gebracht. Behandeling gedurende het tweede deel van de cyclus doet de menstruatie uitblijven. Het weglaten van het geneesmiddel wordt gevolgd door de zogenaamde withdrawal-bloeding. Het is op deze wijze mogelijk bij patiënten met amenorrhoea een kunstmatige cyclus in te stellen.

De stoffen worden eveneens aanbevolen voor de behandeling van habituele en dreigende abortus. Wij laten hier buiten bespreking bij welke patiënten dit zou moeten geschieden en in hoeverre een dergelijke behandeling terecht is.

In de laatste jaren is de aandacht gericht geraakt op het gebruik van deze middelen om bij de vrouw een toestand van tijdelijke steriliteit teweeg te brengen. Daar immers de ovulatie wordt onderdrukt, is de mogelijkheid van bevruchting niet aanwezig. (Ook met oestrogene en androgene stoffen kan de ovulatie worden onderdrukt, maar klinisch zijn deze hiervoor niet bruikbaar).

Daar deze stoffen dus enerzijds kunnen worden gebruikt gedurende vele en vele jaren door volkomen gezonde mensen met als doel regeling van het kindertal, anderzijds gedurende de zwangerschap, bij abortus imminens en habituele abortus, waarbij dan niet alleen met de gebruikster maar ook met de foetus rekening moet worden gehouden, is het duidelijk dat zij uit toxicologisch oogpunt gezien aan de hoogste graad van veiligheid zullen moeten voldoen. Wanneer ergens, dan geldt hier wel het nihil nocere als uitermate belangrijk richtsnoer.

Vooropgesteld moet worden dat het dierexperimenteel onderzoek in dit opzicht verwachtingen kan wekken maar nooit enige zekerheid kan geven. De mens verschilt teveel van de in het laboratorium gebruikte proefdieren (of moeten wij zeggen dat de laboratoriumtechnieken nog onvoldoende ontwikkeld zijn?) om definitieve uitspraken te kunnen doen. Het „experiment” met de mens zelf zal het antwoord moeten geven op de vraag of de verwachtingen, op grond van het dierexperiment geuit, juist zijn.

Wat het dierexperimentele onderzoek betreft mag in het kort worden samengevat, dat het geen argumenten heeft opgeleverd om een langdurige toediening bij de mens niet te rechtvaardigen. Natuurlijk kan men bij een hier bedoeld chronisch toxiciteitsonderzoek niet verwachten dat de „behandelde” dieren tegenover de controledieren geen afwijkingen zullen vertonen. De behandelde dieren krijgen werkzame geneesmiddelen. Maar wat men wel mag eisen

is, dat de „gezondheid”, het gedrag, het uiterlijk, lever, bloedvaten en hart, nieren, longen, tractus digestivus, bloed, enzovoort geen afwijkingen onder invloed van de behandeling vertonen en dat de te verwachten afwijkingen (bijnieren, ovaria, prostaat, vesiculae seminales) ook na langdurige toediening van de stof geheel reversibel zullen blijken te zijn. Uit de gedane dierexperimenten zijn geen aanwijzingen te putten dat dit niet het geval is.

* * *

Tot voor kort hadden de ervaringen bij vrouwen niets opgeleverd dat met het vorenstaande in strijd was. Recent is evenwel een mededeling in de lekenschapers verschenen, dat het gebruik van pregestagenen aanleiding heeft gegeven tot de vorming van trombosen en embolieën, waardoor een paar vrouwen zelfs het leven zouden hebben verloren. Deze mededeling is nog eens een aanleiding erop te wijzen hoe moeilijk de toxicologie van een preparaat is te beoordelen. Trombosen en embolieën komen regelmatig voor zonder dat men de oorzaak van het ontstaan ervan kent. Het zal dus moeten worden bewezen dat het optreden van de trombosen, respectievelijk embolieën, in verband staat met het innemen van de desbetreffende pregestagenen. Bewezen is dit mijns inziens niet. Gezien het grote gebruik (er wordt geschat dat in Amerika een miljoen vrouwen deze stoffen gebruiken) dat van de pregestagenen is (en wordt) gemaakt, is de frequentie van het voorkomen van trombosen en embolieën uitermate gering. Er zal, als het zeker is dat pregestagenen er de oorzaak van zijn, moeten worden nagegaan welke vrouwen specifiek gevaar lopen of wat de omstandigheden zijn waaronder de trombose soms kan optreden.

Onderzoekingen als deze zijn moeilijk uit te voeren en tijdrovend. Er kan dus op dit moment niets over worden gezegd. Reden voor enige paniekstemming lijkt, naar mijn mening, geheel niet aanwezig. Persoonlijk zie ik het innemen van acetosal tegen hoofdpijn — met de gegevens waarover wij tot heden toe beschikken — als een groter risico dan het gebruiken van pregestagenen ter voorkoming van zwangerschap. Toch doet men er verstandig aan voor ogen te houden dat het innemen van elk geneesmiddel risico's met zich brengt en (voorlopig) in het algemeen geen pregestagenen voor contraceptie voor te schrijven aan vrouwen, die anamnestisch een trombose of embolie hebben gehad (zeker als dit tijdens een zwangerschap is geweest). Ook vrouwen die veel te dik zijn, een gestoorde leverfunctie of geelzucht hebben, moet in het algemeen deze vorm van contraceptie liever niet worden aangeraden. Tijdens de lactatieperiode moeten geen pregestagenen, waarin oestrogenen zitten, worden gebruikt.

Bij het beslissen over pregestagenen als anticonceptionele middelen zal zeker moeten worden verdisconteerd dat zij veel narigheid en ellende kun-

nen voorkomen, en bij iedere vrouw afzonderlijk zal de arts zich moeten afvragen of de voordelen opwegen tegen de risico's.

Vanzelfsprekend wordt de vraag gesteld of langdurige toediening van pregestagenen (bijvoorbeeld om tijdelijke steriliteit teweeg te brengen) geen gevaar met zich meebrengt voor het verhoogd optreden van carcinoom. Men heeft namelijk hypofysaire adenomen gevonden bij ratten die gedurende tweederde van hun leven deze stoffen kregen toegediend. Enige aanwijzing dat er risico zou zijn voor de mens voor het ontstaan van neoplasieën, is er de facto niet. Bepaalde theoretische overwegingen zouden zelfs kunnen postuleren, dat de kans op neoplasie door behandeling met gestagenen vermindert, maar ook hier zal de praktijk moeten beslissen.

Pincus heeft medegedeeld dat hij over aanwizingen beschikt dat de frequentie van carcinoom bij de behandelde vrouwen inderdaad lager is en dat hij binnen vijf jaar zal kunnen zeggen of dit werkelijkheid is.

Wat de androgene eigenschappen der pregestagenen betreft, bij orale contraceptie schijnt het gevaar daarvoor praktisch nihil te zijn wat betreft het norethinodrel en het norethindrone. Van de andere verbindingen zijn nog minder klinische gegevens bekend, maar zal de kans op virilisatieverschijnselen te verwaarlozen zijn, met name voor het lynestrenol. Het methylestrenolon ligt wat dit betreft wat ongunstiger.

In die onderzoeken, waarin een groot aantal vrouwen gedurende een aantal jaren pregestagenen heeft gebruikt, blijkt dat na staken van het gebruik van de middelen evenveel kinderen werden geboren als te verwachten was geweest. De fertiliteit heeft dus niet geleden. Maar ook wat dit betreft zal pas een twintigjarige ervaring een definitief antwoord kunnen geven op de vraag of deze wijze van anticonceptie zonder risico is.

Vermeld kan nog worden dat de pregestagenen, die de ovulatie onderdrukken, ook een plaats hebben gevonden bij de behandeling van bepaalde vormen van steriliteit. Men onderdrukt gedurende enige tijd de ovulatie en meent door het daarop volgende „rebound-effect” de kansen op een zwangerschap te vergroten. In hoeverre deze gedachtengang juist is, laten wij in het midden. De redactie van de *British Medical Journal* komt dan ook tot de volgende conclusie: „... the likelihood of these oral contraceptives being carcinogenic is probably extremely remote and fears that they might cause congenital defects in babies born subsequently are probably groundless”

De toepasbaarheid van een preparaat wordt niet alleen bepaald door de veiligheid, maar ook door het al dan niet optreden van onaangename sensaties. Wat dit betreft blijkt dat, wanneer deze preparaten

voor het verkrijgen van tijdelijke steriliteit worden toegepast, ongeveer twee op drie patiënten bijverschijnselen waarnemen, althans wanneer daarnaar nadrukkelijk wordt gevraagd. Afhankelijk van verschillende omstandigheden en van de keuze van het preparaat blijkt dat 3 tot 22 procent van de gebruikers deze bijverschijnselen zo erg vindt, dat zij niet met het gebruik willen doorgaan. De belangrijkste bijverschijnselen zijn misselijkheid, maagpijn, hoofdpijn, duizelingen, het gevoel alsof men zwanger is, spanning in de borsten, gewichtstoename. Deze gewichtstoename kan worden veroorzaakt door zout (vocht) retentie, maar ook door de anabole werking die sommige pregestagenen hebben (methylestrenolon). In de meeste gevallen wordt echter aan het pregestageen een kleine hoeveelheid oestrogene stof toegevoegd; hierdoor zou het ovulatieremmende effect worden versterkt en het slijmvlies minder atrofisch worden, waardoor (voorzover het het vaginale slijmvlies betreft) de kans op dysparunie zou worden verkleind en, voorzover het de uterus betreft, er geen gevaar zou bestaan voor „break through bleeding”. De 3 methylether van 17 alfa-ethynyl oestradiol, die hiervoor meestal wordt gebruikt, heeft zelf ovulatieremmende eigenschappen.

Eén auteur geeft aan, dat het juist deze bijgevoegde oestrogene stoffen zijn die de bijverschijnselen veroorzaken. In een dubbelblind onderzoek vond Pincus het aantal bijwerkingen even sterk bij de placebo's als bij de hormoontabletten. Een andere auteur merkt op, dat bijverschijnselen en klachten veel meer voorkomen bij vrouwen die de tabletten voor anticonceptionele doeleinden gebruiken dan bij degenen, die de tabletten voor andere indicaties nemen.

* * *

Vatten wij het vorenstaande samen, dan kunnen wij dit niet beter doen dan is gedaan in een „leading article” van *The Lancet*: „Twenty years may go by before we can be sure about the safety of the present oral contraceptives; and, in a fortunate and well-fed country where other methods of contraception are available and effective, it seems sensible to restrict their use to those menstrual irregularities that must be corrected or to those circumstances where other methods of contraception are impossible or ineffective. Elsewhere, in overcrowded lands, where starvation for many is a more serious and immediate threat than uncertainty about future ill-health in a few, the advantages of oral contraception may well be judged to outweigh the risks.”

In het vorenstaande hebben wij ons alleen bezig gehouden met de somatische kant van het vraagstuk. Dat het probleem van de geboortebepaling de psyche niet onberoerd laat, is duidelijk. Wat de gevolgen daarvan ook weer op het lichaam kunnen zijn, is minder duidelijk. Het is echter niet het terrein waarover wij iets kunnen en mogen zeggen.