

Weeënbevorderende middelen* (2). Onderzoek naar de nadelige gevolgen van weeënbevorderende middelen

In het eerste deel van dit artikel — zie (1965) huisarts en wetenschap 8, 442 — hebben wij gezien dat ten aanzien van het gebruik van farmaca tijdens de partus grote verschillen optreden tussen de artsen onderling. Het gebruik per arts blijkt een vast patroon te bezitten, zowel voor de frequentie waarmede van deze medicamenten gebruik wordt gemaakt, als voor de keuze en dosering van het middel en het moment van toediening. De weeënbevorderende middelen (Piton) blijken het overwegende deel van het therapeutische arsenaal uit te maken. Door sommige artsen worden dergelijke verbindingen veelvuldig toegepast.

Indien men zich op het standpunt stelt dat primaire weeënzwakte de enige of verreweg de belangrijkste indicatie is voor het gebruik van weeënbevorderende middelen in de algemene praktijk, dan zal het, gezien de in het voorafgaande deel gevonden frequentie van dit gebruik, duidelijk zijn dat wij eigenlijk reeds van een misbruik mogen spreken. De vraag rijst dan: heeft dit „overmatig gebruik” ook nadelige gevolgen gehad? Wij beschikten over de gegevens van bijna 10000 bevallingen, verricht door 229 artsen, aan verschillende universiteiten opgeleid en verschillend van instelling ten aanzien van het gebruik van Piton. Kon ons onderzoek ook iets bijdragen tot de kennis van de aan dit preparaat verbonden gevaren?

Een simpel lijkende benadering: is in het geval van perinataal overleden kinderen veel Piton ge-

spotten, leek in eerste instantie niet bruikbaar. Immers, de sterfte zal in vele gevallen van de reeds bestaande pathologie afhankelijk zijn geweest, waarbij het Pitongebruik geen invloed zal hebben gehad. Bovendien kan juist de pathologie in bepaalde gevallen aanleiding zijn geweest tot het spuiten van Piton. Hoewel het onderzoek hier niet direct op was gericht — er werd bijvoorbeeld niet gevraagd naar de indicatie voor het gebruik van weeënbevorderende middelen — biedt de grote variatie in het gebruik tussen de deelnemers onderling, de mogelijkheid verloop en afloop van de partus bij groepen met verschillend gebruikspatroon te vergelijken. Het belangrijkste lijkt hierbij de vraag of in deze groepen verschillen in kinderlijke sterfte waarneembaar zijn. Ook asfyxie zou een index kunnen zijn. Op meer indirecte wijze zou het effect van deze middelen kunnen worden beoordeeld aan de frequentie van het invoeren van specialistisch consult, de frequentie van kunstverlossingen, rupturen en episiotomieën.

Wij zullen steeds de uitkomsten vergelijken van artsen met hoog, gemiddeld en laag gebruik. Deze artsen maken dus respectievelijk frequenter dan normaal, normaal of minder frequent dan normaal gebruik van deze middelen. *Tabel 1* laat zien dat bij primiparae in de drie groepen in respectievelijk 68, 42 en 11 procent der gevallen Piton werd gegeven, bij multiparae in 60, 29 en 9 procent. Het moet uitgesloten worden geacht dat verschillen van deze grootte worden veroorzaakt door verschillen in samenstelling van patiënten. De groepen onderscheiden zich dus voornamelijk door een ander „sputpatroon” en dit biedt de mogelijkheid even-

*) Onderzoek met financiële medewerking van de gezondheidsorganisatie T.N.O. en statistische medewerking van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde.

Tabel 1. Dosering van Piton door verschillende groepen artsen.

Groep artsen van Pitongebruik naar frequentie	Aantal bevallingen		Percentage dat Piton kreeg		Dosering			
	Primiparae	Multiparae	Primiparae	Multiparae	Mediaan	Gemiddelde		
	Primiparae	Multiparae	Primiparae	Multiparae	Primiparae	Multiparae	Primiparae	Multiparae
Hoog — hoog	350	783	68	60	4 E	3 E	5,3 E	3,9 E
Gemiddeld — gemiddeld	320	751	42	29	4 E	3 E	5,5 E	3,9 E
Laag — laag	349	743	11	9	3 E	3 E	4,2 E	4,1 E
Totaal	1019	2277	40	33	4 E	3 E	5,3 E	3,9 E

tuele gevolgen van deze verschillen te onderzoeken.

Perinatale sterfte. Het blijkt (tabel 2) niet zo te zijn dat de groep met hoog gebruik een hogere sterfte te zien geeft. Bij de multiparae liggen de cijfers dicht bijeen, bij de primiparae heeft de groep met een laag gebruik zelfs het hoogste cijfer.

Asfyxie. Op dezelfde wijze geeft tabel 3 de uitkomsten voor asfyxie. Bij primiparae lijkt bij de groep met een hoog gebruik het percentage wat hoger, doch daar staat tegenover dat bij multiparae in deze groep juist het laagste cijfer wordt gezien. De verschillen zijn niet significant.

Consulten durante partu. Ook hiervoor (tabel 4 en figuur 1) geven de groepen met een hoog gebruik geen hogere cijfers te zien. Bij primiparae is het percentage in de middengroep significant hoger dan in de beide andere groepen.

Kunstverlossingen. Hiervoor worden soortgelijke uitkomsten gevonden (tabel 5), geen hoog cijfer bij de groepen met een hoog gebruik en ook hier een

Tabel 2. Percentage perinatale sterfte naar pariteit en klasse van Pitongebruik.

Pitongebruik	Perinatale sterfte			
	Primiparae		Multiparae	
	Percentage	Aantal bevallingen	Percentage	Aantal bevallingen
Hoog	2,4	658	2,6	1720
Gemiddeld	2,4	1678	2,3	2908
Laag	3,1	677	2,5	1938
Totaal	2,6	3013	2,4	6566

Tabel 3. Percentage asfyxie naar pariteit en klasse van Pitongebruik.

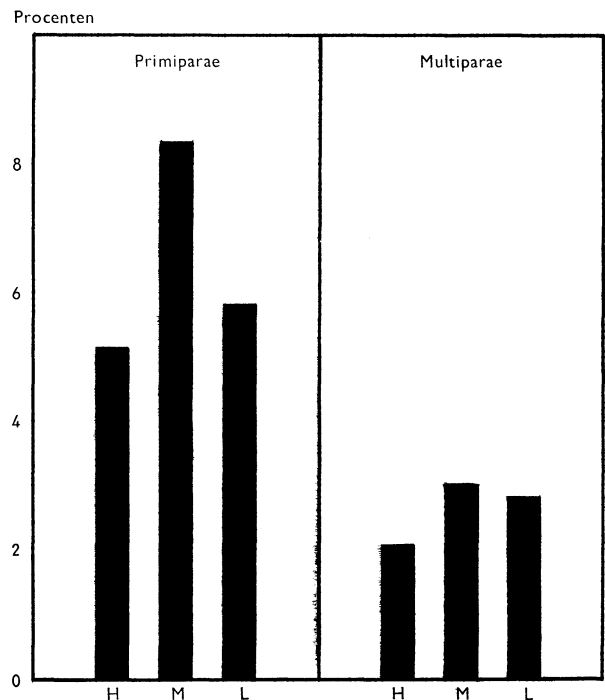
Pitongebruik	Asfyxie			
	Primiparae		Multiparae	
	Percentage	Aantal bevallingen	Percentage	Aantal bevallingen
Hoog	3,0	658	1,0	1720
Gemiddeld	2,7	1678	1,7	2908
Laag	1,9	677	1,3	1938
Totaal	2,6	3013	1,4	6566

significant hoger percentage in de middengroep. Het is misschien beter de kunstverlossingen te beperken tot tangverlossingen en sectio's aangezien stuitextracties en versies en extracties veelal een gevolg zijn van liggingsafwijkingen, die moeilijk met Pitongebruik in verband kunnen worden gebracht. Ook op deze wijze ondergaan de cijfers echter geen wezenlijke verandering (tabel 6 en figuur 2).

Rupturen en episiotomieën. In tabel 7 en figuur 3a, 3b en 3c worden zowel de afzonderlijke percentages rupturen en episiotomieën als het totaal van

Tabel 4. Percentage consulten durante partus naar pariteit en klasse van Pitongebruik.

Pitongebruik	Aantal consulten			
	Primiparae		Multiparae	
	Percentage	Aantal bevallingen	Percentage	Aantal bevallingen
Hoog	5,2	658	2,1	1720
Gemiddeld	8,5	1678	3,0	2908
Laag	5,9	677	3,0	1938
Totaal	7,2	3013	2,7	6566



Figuur 1. Percentage consulten naar pariteit bij frequenter dan gemiddeld (H), gemiddeld (M) of minder frequent dan gemiddeld (L) gebruik van medicamenten.

deze beide gegeven. De totaal cijfers geven een overeenkomstig beeld als bij de consulten en kunstverlossingen werden gevonden. Zowel bij primiparae als bij multiparae is het percentage in de midden groep het hoogst. Bezien wij de cijfers voor rupturen en episiotomieën afzonderlijk, dan vinden wij bij primiparae in de groep met een hoog gebruik een klein aantal rupturen naast een hoog cijfer voor episiotomieën. Deze uitkomst lijkt het best verklaarbaar door aan te nemen dat artsen, die actief zijn ingesteld ten opzichte van het gebruik van Piton in het algemeen ook een actieve instelling bezitten ten aanzien van het verrichten van een episiotomie bij een primipara. Bij multiparae, waar de indicatie voor een episiotomie minder vaak behoef te worden gesteld en de aantallen dus kleiner zijn, wordt dit verband niet gevonden.

De waarneming dat in de middengroep voor consulten (bij primiparae), kunstverlossingen (primiparae) en het totaal van rupturen en episiotomieën (primiparae en multiparae) de hoogste percentages werden gevonden, kan waarschijnlijk het beste worden verklaard door de afwijkende samenstelling van deze groep. In het eerste deel van dit artikel wordt vermeld dat deze groep meer kleine verloskundige praktijken telt dan de groep met een hoog en die met een laag gebruik. In *tabel 8* wordt dit duidelijk gedemonstreerd. Het ligt daarom voor de hand te veronderstellen, dat de tot deze groep behorende collegae in het algemeen gesproken een geringere verloskundige ervaring hebben. Het wekt dan geen verbazing, dat het juist zij zijn, die relatief vaak specialistisch consult inroepen en dat de door hen geleide bevallingen — mogelijk mede door dit veelvuldig inroepen van consult — betrekkelijk vaak in een kunstverlossing eindigen. Ook de hogere frequentie van rupturen en episiotomieën zou met een geringere ervaring in verband kunnen worden gebracht.

Daar dit veronderstelde verschil in ervaring een

Tabel 5. Percentage kunstverlossingen naar pariteit en klasse van Pitongebruik.

Pitongebruik	Kunstverlossingen			
	Primiparae		Multiparae	
	Percentage	Aantal bevallingen	Percentage	Aantal bevallingen
Hoog	7,3	658	3,5	1720
Gemiddeld	10,8	1678	4,3	2908
Laag	8,9	677	4,3	1938
Totaal	9,6	3013	4,1	6566

Tabel 6. Percentage kunstverlossingen exclusief stuitextracties, versies en extracties, naar pariteit en klasse van Pitongebruik.

Pitongebruik	Kunstverlossingen exclusief stuitextracties en versies en extracties			
	Primiparae		Multiparae	
	Percentage	Aantal bevallingen	Percentage	Aantal bevallingen
Hoog	5,8	658	1,3	1720
Gemiddeld	8,2	1678	2,4	2908
Laag	6,8	677	1,8	1938
Totaal	7,3	3013	2,0	6566

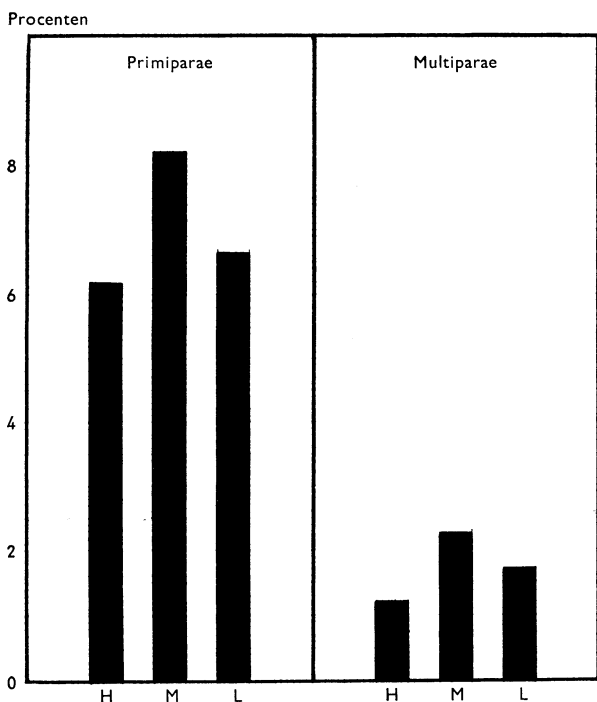
Tabel 7. Percentage rupturen en episiotomieën naar pariteit en klasse van Pitongebruik.

Pitongebruik	Aantal bevallingen		Aantal rupturen		Aantal episiotomieën		Aantal rupturen + episiotomieën	
	Primiparae	Multiparae	Primiparae	Multiparae	Primiparae	Multiparae	Primiparae	Multiparae
			Percentage	Percentage	Percentage	Percentage	Percentage	Percentage
Hoog	658	1720	27,2	22,1	36,0	5,2	63,2	27,3
Gemiddeld	1678	2908	35,8	23,8	31,1	7,4	66,9	31,1
Laag	677	1938	39,3	22,2	23,0	6,9	62,3	29,1
Totaal	3013	6566	34,7	22,9	30,4	6,6	65,1	29,5

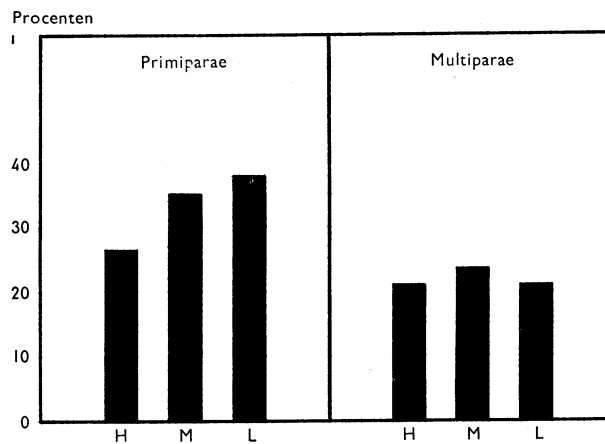
vreemd element is, dat het onderzoek naar de invloed van veel, respectievelijk weinig Piton spuiten vertoebelt, lijkt het zinvol uitsluitend de groepen met een hoog en een laag gebruik met elkander te vergelijken en de gevonden waarden opnieuw statistisch te toetsen. Doen we dit, dan blijkt er geen significantie te bestaan ten aanzien van de gevonden verschillen.

Dosering en stadium van toediening. De uitkomst dat — over een groot materiaal — geen schade werd gezien van veelvuldig Pitongebruik, zal menigeen verrassen. Wij hebben ons afgevraagd of deze uitkomst het gevolg was van het feit, dat wij slechts de frequentie van het Pitongebruik hebben nagegaan en geen rekening hebben gehouden met de dosering en het stadium van de partus, waarin dit middel werd toegediend. Wanneer artsen die frequent injiceren over het algemeen lage doses zouden gebruiken, zouden bestaande verschillen kunnen worden gemaskeerd. Evenzo was het denkbaar, dat zij die frequent injiceren dit over het algemeen in het laatste stadium van de partus doen, terwijl zij, die behoren tot de groep met een gemiddeld en met een laag gebruik, Piton toedienen in de vroegere stadia, dus met meer kans op een nadelig effect.

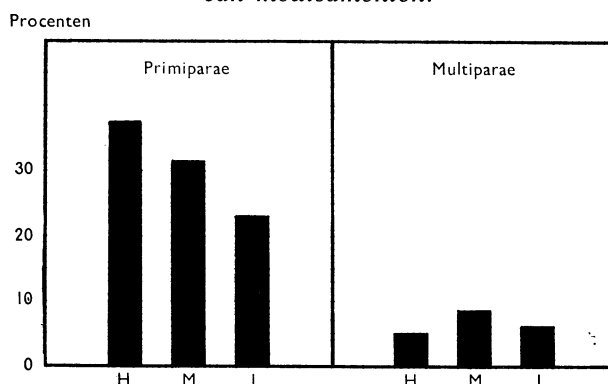
De eerste vraagstelling wordt beantwoord in tabel 1. Er wordt geen aanwijzing gevonden voor een lagere dosering bij de groep met een hoog gebruik, onverschillig of men de gemiddelde dosering, dan wel de mediaan van deze dosering beziet. (De me-



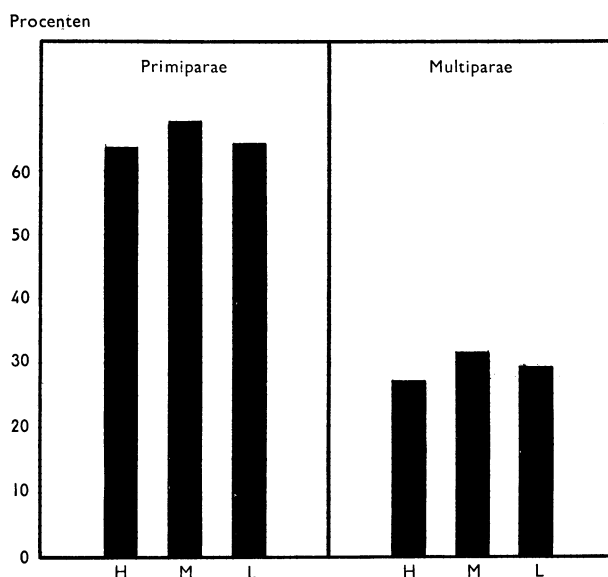
Figuur 2. Percentage forceps en sectio caesarea naar pariteit bij frequenter dan gemiddeld (H), gemiddeld (M) of minder frequent dan gemiddeld (L) gebruik van medicamenten.



Figuur 3a. Percentage rupturen naar pariteit bij frequenter dan gemiddeld (H), gemiddeld (M) of minder frequent dan gemiddeld (L) gebruik van medicamenten.



Figuur 3b. Percentage episiotomieën naar pariteit bij frequenter dan gemiddeld (H), gemiddeld (M) of minder frequent dan gemiddeld (L) gebruik van medicamenten.



Figuur 3c. Percentage rupturen en episiotomieën naar pariteit bij frequenter dan gemiddeld (H), gemiddeld (M) en minder frequent dan gemiddeld (L) gebruik van medicamenten.

diaan is een maat, die ook als kenschetsing van het gemiddelde gebruikt wordt en die het voordeel heeft niet te worden beïnvloed door enkele extreme waarden.)

De tweede vraag betrof het stadium van de partus waarin het weëbevoorderende middel was toegediend. Het was ons bekend dat sommige artsen als routine tien eenheden Piton spuiten bij het doorsnijden van het hoofd, een handeling, die althans voor het kind weinig of geen gevaar oplevert. Het was denkbaar, dat de groep met een hoog gebruik voor een groot deel zou kunnen bestaan uit artsen die deze werkmethode volgden. Indien tegelijkertijd de tot de groep met een laag gebruik behorende artsen vooral in een vroeg stadium van de partus Piton zouden hebben toegediend, op een moment dus, waarop Piton voor het kind veel grotere gevaren met zich zou kunnen brengen, dan zou een en ander de uitkomsten van de vorige tabellen ernstig hebben vertroebeld. Wij beschikten over de Piton-dosering naar tijdstip van de baring van 30 artsen (tien uit elk der drie groepen). Door deze artsen werden 1820 bevallingen geleid. Stellen wij gemakshalve de groep met een hoog en een laag gebruik tegenover elkaar, dan blijkt dat de eerstgenoemde groep zowel vóór vijf cm ontsluiting, als bij vijf tot tien cm ontsluiting en ook in het uitdrijvingsstadium duidelijk frequenter Piton heeft toegediend dan de laagstgenoemde groep (tabel 9). Deze uitkomst pleit allerminst voor de gestelde hypothese.

Tenslotte hebben wij het vraagstuk nogmaals benaderd van de zijde die in het begin niet bruikbaar leek: werd bij de gevallen van perinatale sterfte een gemiddeld zeer hoge dosis Piton gegeven? Weliswaar zou in dat geval de vraag van het post aut propter rijzen, doch het is denkbaar dat gevallen met een hoge dosering in de eerder besproken groepseffecten verloren zijn gegaan. Bij de bevallingen van primiparae waarbij perinatale sterfte optrad bedroeg de mediaan van het Pitongebruik echter vier eenheden, bij multiparae drie eenheden, hetgeen niet afwijkt van de voor alle gevallen gevonden waarden, (tabel 1). Ook op deze wijze kon derhalve geen bevestiging worden verkregen van de vermeende schadelijke werking van Piton.

Samenvatting. Als resultaat van een onderzoek dat bijna 10000 bevallingen omvat, kan ondanks verschillende wijzen van benadering niet waarschijnlijk worden gemaakt, dat frequent, respectievelijk in hoge doseringen spuiten van Piton

Tabel 8. Gemiddeld aantal bevallingen door groepen artsen met uiteenlopend Pitongebruik, naar pariteit.

Artsengroep naar Pitongebruik	Gemiddeld aantal bevallingen	
	Primiparae	Multiparae
Hoog	17,8	34,4
Gemiddeld . . .	11,0	23,6
Laag	17,4	34,6

Tabel 9. Frequentie van Piton toediening naar stadium van de baring. Steekproef van driemaal tien artsen ingedeeld naar frequentie van Pitongebruik.

Artsengroep naar Pitongebruik	Stadium van de baring					Totaal
	5 cm ontsluiting	5-10 cm ontsluiting	Uitdrijvings- tijdperk	Geen Piton		
Hoog	51	198	224	144	617	
Gemiddeld . . .	12	59	146	379	596	
Laag	21	31	33	522	607	

een ongunstige invloed heeft gehad op de afloop van bevallingen. Indien een dergelijke invloed zou bestaan — en wij moeten wel aannemen, dat hij, althans bij het toedienen van extreem hoge doses inderdaad bestaat —, dan is deze bij de bevallingen waarop ons onderzoek betrekking heeft, zo gering geweest, dat hij geheel is overschaduwed door andere invloeden, met name de pathologie, die in een dergelijk patiëntenmateriaal als het onze wel aanwezig moet zijn. Uit ons onderzoek mag derhalve niet worden geconcludeerd, dat aan het injiceren van Piton geen gevaren zijn verbonden. Men kan slechts zeggen, dat deze gevaren bij de door de deelnemers gebruikte frequentie en dosering niet naar voren zijn gekomen.

Summary. Oxytocic agents (2); study of untoward sequelae (chapter from the 1958 annual study of the Netherlands Society of General Practitioners). A study of some 10.000 parturitions did not indicate, despite a variety of approaches, that frequent use or use in large doses of Piton (Dutch pituitrin, Organon) had an unfavourable effect on the outcome of labour. If such an effect exists (as we must assume at least for extremely large doses), then it was so slight in the material studied as to be completely overshadowed by other influences, particularly the pathology of a material of this size. The study consequently does not warrant the conclusion that the use of Piton entails no risk. At best it can be said that the risks did not become apparent at the frequencies and dosages employed by the participating practitioners.