

als voldoende bereidheid tot samenwerking blijkt te bestaan.

Daarom zouden wij U willen voorstellen, JA te antwoorden, als U daarmee bedoelt: „JA, onder bepaalde voorwaarden”; in het andere geval het hokje NEEN aan te kruisen, als U voor Uzelf of voor de toekomst van de huisarts in het algemeen, géén heil ziet in bovengeschetste ontwikkelingen.

De resultaten van deze bescheiden enquête zullen worden verzameld voor eventuele publikaties in „huisarts en wetenschap” of „Medisch Contact”. Gaarne stellen wij ons beschikbaar eventuele vragen die mochten rijzen n.a.v. deze enquête telefonisch te beantwoorden.

Met hartelijke dank voor Uw medewerking.

Berg, A. A. M. van den, A. H. van Brussel, H. J. M. van Dorp, S. M. Th. van Dorp, C. H. M. Duijndam en F. J. M. van Leeuwen. (1971) T. Maatsch. Werk 25, 125.

Bremer, G. J. (1971) huisarts en wetenschap 14, 88.

Es, J. C. van (1971) T. Maatsch. Werk 25, 130.

Klooster, C. F. M. (1968) huisarts en wetenschap 11, 343.

Oliemans, A. P. (1971) huisarts en wetenschap 14, 86.

Oliemans, A. P. Morbiditeit in de huisartspraktijk.

Academisch Proefschrift, H. E. Stenfert Kroese n.v., Leiden, 1969.

Langwerkende progestativa als anticonceptie*

DOOR E. GOORMANS**

Het orale gebruik van oestrogenen en progestagenen volgens de combinatie- of de sequentiemethode levert op betrekkelijk eenvoudige wijze een betrouwbare anticonceptie op. Toch zijn diverse andere werkwijzen ontwikkeld en onderzocht, ten einde de nadelen die aan de gebruikelijke methode inherent zijn zoveel mogelijk te elimineren. Aan genoemde methodiek kleeft namelijk het bezwaar dat de betrouwbaarheid sterk afhankelijk is van de nauwgezetheid waarmee het gebruiksvoorschrift wordt opgevolgd (de „patient failure”).

Men heeft daarom gestreefd naar vereenvoudiging van de toedieningsvorm of het toedienings-schema, zoals het inspuiten van depotpreparaten met grote intervallen. Omdat bovendien alle gebruikelijke orale preparaten, ondanks het aanbrenge van variaties in het type oestrogeen en progestageen in dosering en in wijze van combineren aanleiding geven tot bijwerkingen is men, uitgaande van de veronderstelling dat het gebruik van oestrogenen voor een aantal daarvan verantwoordelijk kan worden gesteld, overgegaan tot het toedienen van uitsluitend progestagenen. Men kwam zodoende tot het intramusculair toepassen van progestagenen met depotwerking. Als alternatieve mogelijkheid voor contraceptie kan dus thans medroxyprogesteronacetaat (M.P.A. of DepoProvera 150 (Upjohn) en Farlutal Depot (Farmitalia)) als langwerkend depotgestageen door middel van één intramusculaire injectie per drie maanden worden toegepast.

De werking van DepoProvera 150 is uitsluitend progestageen.

1 De ovulatie wordt voorkomen door remming van de secretie van gonadotrope hormonen. De stof schijnt te interfereren met de „cyclic release” van het luteïniserend hormoon (L.H.), met als ge-

volg een onderdrukking van de ovulatie. Er zijn in de ovaria wel rijpe follikels te zien, maar nooit verse corpora lutea.

2 Daarnaast verandert het endometrium van progestatief secretair via een „deciduaal” slijmvlies tot een atrofisch endometrium, waardoor innesteling van het ovum wordt verhinderd. Het uitblijven van groei en rijping van de endometriumklieren mag worden gezien als een daling of afwezigheid van oestrogeen effect op het eindorgaan. Het lijkt erop dat deze bevindingen worden veroorzaakt doordat door dit progesteron een gedeeltelijke remming van het eindorgaan-effect op normale spiegels van circulerend oestrogeen optreedt, aangezien zelfs na drie jaar behandeling geen tekenen worden gevonden van dé-oestrogenisering van de patiënten, zoals vermindering van vaginale secretie en vermindering van volume van de mammae.

3 Er is tevens een verhoging van de viscositeit van het cervixslijm, waardoor de passage van de spermatozoa wordt bemoeilijkt.

De werkingsduur is 13 tot 41 weken, met een top van 17 weken, beoordeeld aan de L.H.-uitscheiding (Mishell). Het klinische onderzoek naar de contraceptieve mogelijkheid is gestart in 1963. Het omvatte in augustus '69 meer dan 10 000 vrouwen, van wie velen langer dan drie jaar werden behandeld. Het preparaat was sinds 1959 in gebruik met als voornaamste klinische indicatie endometriose en functionele metrorragieën, later ook als langwerkende progestagene therapie bij uterus- en mammacarcinoom, bij pubertas praecox en habituele abortus, echter in hogere doseringen dan toegepast bij contraceptie.

In Nederland wordt het preparaat tot heden door onder anderen een aantal met naam genoemde onderzoekers gedocumenteerd gebruikt bij 690 patiënten (5 009 cycli); er zijn 150 uitvalsters en in het totaal drie zwangerschappen geconstateerd (Tabel 1).

Het zwangerschapscijfer, uitgedrukt in een getal dat het aantal ongewenste zwangerschappen aan-

* Voordracht, gehouden tijdens de Boerhaave-cursus „Nieuwe ontwikkelingen in de verloskunde en de gynaecologie van belang voor de huisarts”, 11 en 12 december 1970.

** Afdeling verloskunde en gynaecologie, Academisch ziekenhuis, Leiden.

Tabel 1. Gegevens betreffende de onderzoekers en de gebruiksters van DepoProvera 150. Periode van onderzoek september 1968 tot december 1970.

Onderzoekers	Plaats	Patiënten	Cycli	Zwangerschappen	Uitvalsters
Dr. N. A. M. Bergstein	Ziekenhuis, Zevenaar	35	254	0	3
Dr. E. Goormans	Academisch Ziekenhuis, Leiden	32	165	0	5
J. M. Hollander	Purmerend	65	400	0	7
Dr. R. E. de Jongh	Ziekenhuis „Eudokia”, Rotterdam	23	264	1	8
Dr. H. C. L. V. Kock	Maria-Ziekenhuis, Tilburg	40	510	1	5
Dr. J. Kremer	Academisch Ziekenhuis, Groningen	27	170	0	3
Dr. G. Linthorst	Academisch Ziekenhuis, Utrecht	200	1 268	0	48
Dr. M. P. Saan	Groningen	67	568	0	24
Dr. A. M. C. M. Schellen	Ziekenhuis „De Goddelijke Voorzienigheid”, Sittard	23	132	0	8
F. P. Wibaut	Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam	156	1 215	1	34
F. P. Wibaut	M.R. '70, Amsterdam	22	63	0	5
Totale aantal	11	690	5 009	3	150

geeft per 100 vrouw-expositiejaren, is voor M.P.A. 0,24 per 100 vrouwjaren; deze mate van betrouwbaarheid wordt alleen overtroffen door de combinatiepil (tabel 2).

De veiligheid is nauwkeurig beoordeeld. In geval van zwangerschap vielen geen teratologische consequenties te vermelden. Intengendeel, het gestageen zal bijdragen tot het handhaven van de zwangerschap. Diverse laboratoriumwaarden vertoonden tijdens de behandeling geen veranderingen.

De fertiliteit herstelt zich tussen vier en elf maanden na de laatste injectie. De terugkeer van de ovulatie die constant kan worden genoemd, valt in het algemeen later dan de eerste ovulatie. Er is geen relatie tussen het aantal ontvangen injecties en het interval tussen de laatste injectie en de conceptie. Het voorkomen van praematuritas, intra-uteriene vruchtdood (I.U.V.D.) en abortus bij vrouwen na gebruik van M.P.A. is gelijk aan dat van de gewone populatie.

De aanvaarding door de patiënten houdt verband met de voordelen. Naast de zeer hoge mate van be-

trouwbaarheid is hiertoe te rekenen de ont koppeling van de methode aan de coïtus. Het toepassen van mechanische middelen vereist immers manipuleren aan de genitalia, waardoor dit soort van anticonceptie ongeschikt is voor hen die door (onderbewuste) masturbatieschuldgevoelens — waardoor een aanrakingstaboe van de genitalia aanwezig kan zijn — worden geplaagd.

Het grote voordeel van de hormonale anticonceptie is, dat het zowel voor de arts als voor de patiënt een „clean” middel is: het voorschrijven van een recept of het geven van een injectie is een vertrouwder handeling dan het aanraken van een pessarium occlusivum.

De gemakkelijke dosering van één injectie per drie maanden bevrijdt de vrouw van het dagelijks innemen van orale contraceptieve middelen, waaronder de oestrogenen met de bekende bijwerkingen. Opvallend is echter ook dat bij gebruik van niet-mechanische middelen een toeneming ontstaat van het „beiden behoefte hebben aan samenleving”, terwijl als algemeen kan worden aanvaard dat in ons cultuurpatroon de man de meeste behoefte aan samenleving heeft. Dit is dan de bescheiden bijdrage van DepoProvera aan de emancipatie van de vrouw.

Een dergelijk preparaat biedt tevens voordelen voor pilgebruiksters die het innemen vergeten, waarbij onbewuste schuldgevoelens ten aanzien van opvoeding en religie natuurlijk een grote rol spelen. Voor deze groep is het dagelijks innemen van de pil een kwelling, omdat hierdoor schuldgevoelens worden geactiveerd. Kankervrees en dergelijke als „straf op de zonde” komt eveneens voor, een en ander wordt door buurvrouwen en damesbladen gestimuleerd. Voor deze categorie is een anticonceptivum waaraan men niet dagelijks hoeft te worden herinnerd, een uitkomst. Wanneer dan bovendien de arts nog per magische drie-maandelijke injectie voor een veilige anticonceptie zorgt, is de patiënt gaarne bereid dit aan hem over te dragen. Bovendien meent men dat de arts nu zijn

Tabel 2. Zwangerschapscijfers (in procenten) na toepassing van verschillende methoden van anticonceptie*.

Zonder contraceptie	80-90
Totale onthouding	0
Periodieke onthouding	15-38
Coitus interruptus	16-38
Condoom	10-28
Pessarium occlusivum	12-15
Irrigaties	31-61
Pasta, tabletten	20-60
Intra-uterien pessarium	0,9-6,0
Langwerkende progestativa	0,24
Orale contraceptie: combinatiepreparaat	0,02-2,7
Sequentieel	2,6-4,3
Minipil	0,8-3

* Gemodificeerd naar A. A. Haspels en G. J. Kloosterman (1969) Ned. T. Geneesk. 113, 11.

sanctie heeft gegeven en verantwoordelijk kan worden gesteld.

De indicaties lopen bijna parallel met de voordelen.

1 De groep ontevreden met subjectieve klachten over een andere door hen gevolgde anticonceptieve methode.

2 De groep vrouwen bij wie de andere contraceptiva zullen falen, namelijk bij psychiatrische indicatie: neurotici en zwakbegaafden. Voor hen is de discipline van het dagelijks gemotiveerd zijn of het blijven doorgebruiken van de pil bij stemmingsanomalieën een te grote opgave. Vervolgens bij vrouwen bij wie toepassing van het „intra-uterine device” (I.U.D.) onmogelijk was of gecontraïndiceerd. Tenslotte bij degenen bij wie vergeetachtigheid een grote rol speelt, deels als gevolg van „patiënt-failure” en deels als gevolg van „doctor-failure”, waarmede de artsen worden bedoeld die het advies geven eens een maand te stoppen, zonder duidelijke medische redenen en zonder alternatief anticonceptioneel middel.

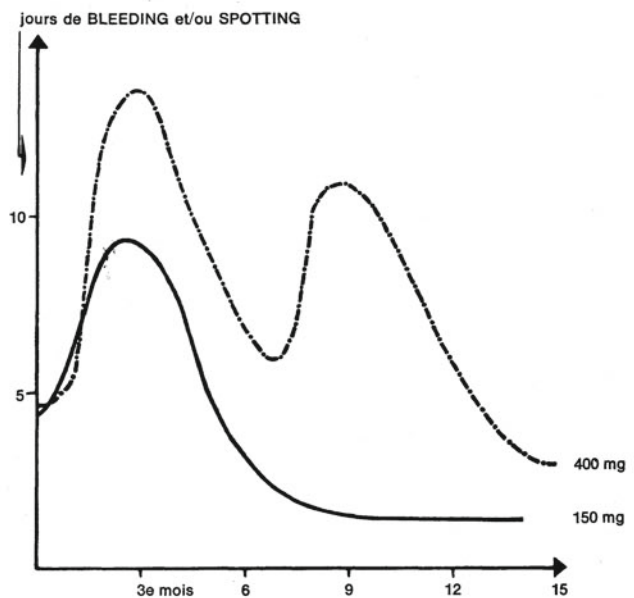
3 Toediening enige dagen (zes tot acht dagen) post partum; er is geen invloed op de lactatie en men heeft dan bijvoorbeeld twaalf weken de tijd om een I.U.D. in te brengen.

4 Sociale indicatie, met name wensen van de patiënte, namelijk vrouwen die een injectie per drie maanden gemakkelijker vinden dan elke dag een pil. Er zullen in de toekomst vrouwen zijn die op hun 30ste jaar — met een voltooid gezin — voor de keus staan om 20 jaar de pil te slikken of eens per drie maanden — wellicht later eenmaal per zes maanden of eenmaal per jaar — een injectie te krijgen.

Het meest onaangename ongewenste effect is dat bij nagenoeg alle gebruikers in plaats van de normale menstruatie een onregelmatig bloedverlies optreedt, hetgeen voor sommigen aanleiding is om de methode niet te continueren. Bij alle vrouwen ontstaat gedurende de eerste maand na de eerste injectie een complete verstoring van het normale menstruele patroon in de vorm van bijna dagelijks optredend vaginaal bloedverlies of spotting. Daarna vermindert dit. Indien bloeding optreedt, is dit altijd met totaal irregulaire en onvoorspelbare tussenpozen, echter nooit zo excessief in hoeveelheid als bij een normale menstruatie vóór de behandeling.

Oestrogenen en curettage zijn meestal niet nodig. Bij patiënten bij wie sprake is van excessieve of langdurige bloeding kan dit worden onderdrukt door toediening per os van 0,1 mg ethinyloestradiol (Lynoral) dagelijks gedurende vijf tot zeven dagen.

Bij een menstruatieduur van vijf tot zes dagen per maand vloeit een vrouw gedurende ongeveer 17 procent van de duur der cyclus. In de drie maanden aansluitend aan de eerste M.P.A.-injectie, vloeit zij gedurende circa 45 procent, na de tweede



Figuur 1. Gemiddelde maandelijkse metrorragie en/of spotting na behandeling met DepoProvera 150*

* P. Simon, Eerste internationale Symposium over Medroprogesteronacetaat 22-11-'69, Brussel.

injectie gedurende circa 25 procent en na de derde injectie gedurende circa 16 procent van de duur der cyclus. Na zes maanden behandelingsduur is ongeveer 50 procent der patiënten, na negen maanden ongeveer 70 procent der patiënten amenorisch (figuur 1).

De voornaamste bijwerkingen kunnen als volgt worden geresumeerd: spotting, amenorrhoea, onregelmatig bloedverlies, misselijkheid, braken, hoofdpijn, gewichtsverandering, depressie, nervositas, libido-verandering en acne. In tabel 3 zijn de respectievelijke aantallen uitvalsters weergegeven, al dan niet aan de methode gebonden.

Van de 690 patiënten vielen dus 150 uit; 76 wegens de volgende bijwerkingen: bloeding, spotting (23); libidoverlies, frigide (17); hoofdpijn (10); buikklasten (8); prikkelbaar (5); gewichtstoename (3); depressief (2); vermoeidheid (2); migraine (1); urticaria (1); opvliegingen (1); amenorrhoea (1); toeneming omvang mammae (1); misselijkheid (1) en 74 om andere redenen: wegens onbekende redenen niet teruggekomen (37); verhuisd (5); sterilisatie (5); ziekenhuisopneming (4); naar de huisarts gegaan (4); wegens bijkomende medische redenen (4); publiciteitsslachtoffers (4); wensten andere vorm van anticonceptie (4); geen coïtusmogelijkheid (3); zwangerschapswens (3); wenste geen enkele vorm van anticonceptie (1).

De contra-indicaties en waarschuwingen bij het gebruik van orale anticonceptiva gelden ook voor M.P.A.. Er zijn geen duidelijke contra-indicaties, misschien leverfunctiestoornissen en trombose of tromboflebitis, alhoewel trombo-embolische com-

Tabel 3. Aantallen uitvalsters in de diverse onderzoeken al dan niet aan de methode gebonden (september '68 tot december '70).

Onderzoekers	Plaats	Patiënten	Uitvalsters	Door bijwerkingen	Niet aan de methode gebonden
Dr. N. A. M. Bergstein	Ziekenhuis, Zevenaar	35	3	3	0
Dr. E. Goormans	Academisch Ziekenhuis, Leiden	32	5	3	2
J. M. Hollander	Purmerend	65	7	1	6
Dr. R. E. de Jongh	Ziekenhuis „Eudokia”, Rotterdam	23	8	6	2
Dr. H. C. L. V. Kock	Maria-Ziekenhuis, Tilburg	40	5	3	2
Dr. J. Kremer	Academisch Ziekenhuis, Groningen	27	3	2	1
Dr. G. Linthorst	Academisch Ziekenhuis, Utrecht	200	48	17	31
Dr. M. P. Saan	Groningen	67	24	20	4
Dr. A. M. C. M. Schellen	Ziekenhuis „De Goddelijke Voorzienigheid”, Sittard	23	8	5	3
F. P. Wibaut	Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam	156	34	14	20
F. P. Wibaut	M.R. '70, Amsterdam	22	5	2	3
Totale aantal	11	690	150	76	74
			=100%	=50,7%	=49,3%

plicaties nog niet zijn waargenomen. Mammacarcinoom vormt geen contra-indicatie.

Het blijft de vraag of deze verbinding het anti-conceptivum van de toekomst wordt; enige onderzoekers, onder wie Mishell, Lifchez en Scommegna, hebben recent aangetoond dat men medroxyprogesteronacetaat kan impregneren in een silicon polymer silastic. Dit preparaat kan in de vorm van een ovale ring in de vagina worden geplaatst, waarna het progestageen door de vaginawand wordt geabsorbeerd en systematisch zijn effect sorteert. Men zoekt thans naar de efficiënte dosis, tijd, dikte, materiaal enzovoort nodig om de ovulatie te remmen, om aldus de werking te verkrijgen van een effectief contraceptivum. Er is reeds voorgesteld Silastic capsules met progestageen als langwerkend anticonceptivum subcutaan bij vrouwen

te implanteren. Wanneer langdurig gebruik van Silastic-ringen praktisch uitvoerbaar blijkt te zijn, kan deze methode in de toekomst worden gebruikt als een nuttig alternatief in geval van langwerkende contraceptie.

Conclusie. Medroxyprogesteronacetaat om de 90 dagen intramusculair toegediend is een effectieve methode voor contraceptie. Dit preparaat kan thuishoren in het arsenaal van de huisarts. Alhoewel het zich herstellen van de fertiliteit gewoonlijk binnen een jaar optreedt, blijft zulks toch onvoorspelbaar. Daarom is het voorlopig verstandig deze vorm van contraceptie te gebruiken bij patiënten die hun gezin hebben voltooid en die voorlopig de hinder van de initiële bloedingsproblemen en de daaropvolgende amenorrhoea willen accepteren.