

geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. J. W. H. Mali, Nijmegen; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, Leidschendam; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Rotterdam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-694211 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm.
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 2, nr. 10

10 mei 1968.

DYDROGESTERON EN DYSMENORRHOEA*

Dydrogesteron (6-dehydro-retro-progesteron, Duphaston^(R)) is een oraal werkzame progestagene stof, die een "progesteron-effect" op het endometrium, het vaginaal-epitheel en de cervixklieren heeft, maar voor het overige de eigenschappen van progesteron in mindere mate bezit dan de meeste andere progestagene stoffen. Dydrogesteron verhoogt niet de basale lichaamstemperatuur en heeft slechts een geringe remmende invloed op de hypofyse (1, 2).

Duphaston^(R) wordt door de fabrikant onder meer bij de behandeling van dysmenorrhoea aanbevolen.

Bij de meeste vrouwen gaan de menses met klachten gepaard; pas wanneer deze klachten (abdominale pijn, misselijkheid, braken, algemene malaise) zo ernstig zijn dat behandeling nodig is, spreekt men van dysmenorrhoea.

De primaire (essentiele, spastische, functionele) dysmenorrhoea treedt vooral bij het jonge meisje op; nu en dan reeds zodra de menses beginnen, maar meestal één of twee jaar later.

Met secundaire (symptomatische, congestieve, organische) dysmenorrhoea worden de op latere leeftijd optredende pijnlijke menses aangeduid, die het gevolg zijn van een plaatselijke aandoening (chronische pelveoperitonitis, submucosa myoom, endometriose). Hierbij is de behandeling op de er aan ten grondslag liggende aandoening gericht. Kunnen er geen organische afwijkingen als oorzaak voor de dysmenorrhoea worden gevonden, dan wordt meestal de bij spastische dysmenorrhoea gebruikelijke therapie ingesteld. Deze therapie heeft een empirisch karakter (3); hoewel een aantal bevindingen bij de primaire (spastische) dysmenorrhoea als aanleiding voor de klachten is aangenomen (4, 5, 6, 7, 8), blijft de oorzaak duister.

* Bij de samenstelling heeft de Redactiestaf o. m. gebruik gemaakt van gegevens uit Drug and Therap. Bull. 6 (1968), 2 en van opmerkingen van Dr. T. K. A. B. Eskes te Amsterdam.

Onder meer heeft men geopperd dat stoornissen in het hormonale evenwicht oorzaak van de klachten kunnen zijn (een overmaat aan progesteron zou een te sterke ontwikkeling van het endometrium en hypertonie van isthmus- en cervix uteri veroorzaken); het pijnloze verloop van anovulatoire cycli zou uit het ontbreken van dergelijke hormonale evenwichtsverstoringen kunnen worden verklaard.

In vele gevallen verdwijnen de klachten bij dysmenorrhoea door het gebruik van analgetica en (of) spasmolytica.

Hoewel de klachten bij dysmenorrhoea goed reageren op iedere behandeling met hormonen die de ovulatie kunnen remmen (oestrogenen, progestagenen of combinaties daarvan), blijkt dydrogesteron - dat de ovulatie niet remt (9) - in 60-90% van de behandelde gevallen toch gunstig te werken (10, 12),

Klinische onderzoeken.

Uit drie volgens de dubbelblind techniek uitgevoerde onderzoeken (11, 12, 13) bleek, dat het gebruik van dydrogesteron meer verlichting van de pijn gaf, dan het gebruik van placebotabletten.

Bij één van de onderzoeken (11) werd gedurende 21 dagen maximaal 20 mg, bij een ander (12) gedurende 21 dagen 10 tot 15 mg dydrogesteron gegeven.

Tijdens het gebruik van de hogere doses werden geen, bij de doses van 10 tot 15 mg werden bij 29 vrouwen in 3 gevallen doorbraakbloedingen waargenomen. Deze bloedingen zijn niet alleen voor de patiënte ongewenst, maar kunnen ook de diagnostiek bemoeilijken. Doorbraakbloedingen kunnen gewoonlijk worden voorkómen door het preparaat met kortere intervallen in kleinere doses te geven, en daardoor een meer constante bloedspiegel te waarborgen; ook kan eventueel ter bestrijding van doorbraakbloedingen de dosis worden verhoogd.

Uit de bevindingen tijdens laparotomieën en uit onderzoeken over de hormoonuitscheiding (1, 10) bleek, dat dydrogesteron geen ovulatiereemmende werking heeft. De fertiliteit wordt waarschijnlijk wel verminderd (20, 21, 22); van de vrouwen, die van de 5e tot de 25e dag van de cyclus dydrogesteron gebruikt hadden, werd evenwel een aantal zwanger (14).

Een aantal progestagene stoffen heeft androgene werkingen en daardoor een masculiniserend effect op de foetus (12, 15, 16, 17). In de dierproef heeft dydrogesteron geen androgene effecten (18, 19); bij de mens werd, na gebruik van dydrogesteron door de moeder, tot dusver geen masculinisatie van de foetus gemeld.

Conclusie.

Medicamenteus kunnen de klachten bij primaire dysmenorrhoea in vele gevallen met analgetica - al dan niet met spasmolytica gecombineerd - afdoende worden bestreden.

Voor een hormonale behandeling van primaire dysmenorrhoea kunnen ovulatiereemmende combinaties van oestrogenen en progestagenen worden toegepast. Progestagenen, gegeven gedurende de 5e tot de 25e dag van de cyclus, zijn goed werkzaam; zij kunnen eveneens de ovulatie remmen.

Dydrogesteron is even werkzaam, maar mist bij gelijke werkzaamheid de oestrogene bijwerkingen van de ovulatiereemmende preparaten en in verband met het ontbreken van een ovulatiereemmende werking zou dydrogesteron in het bijzonder voor vrouwen die zwangerschap wensen de voorkeur verdienen. Zolang een invloed van dydrogesteron op de foetus niet met zekerheid kan worden uitgesloten, blijft een zekere terughoudendheid bij de toepassing nog steeds geboden.

LITERATUUR.

1. Bell, E. T. en J. A. Loraine, Lancet, I, (1965), 403.
2. New Drugs (1967), 378. American Medical Association, Chicago, 1967.
3. Brit. Med. J. 4, (1967), 125.
4. Haman, J. O. Amer. J. Obstet. Soc. 47, (1944), 686.
5. Moir, J. C. Trans Edinb. Obstet. Soc. 54, (1933/34), 93.
6. Schauffler, G. C. Ann. N. Y. Acad. Sci. 142, (1967), 794.
7. Warren, N. L. en Rev. Hawker, Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaec. 7, (1967), 78.
8. Woodbury, R. A. Menstruation and its Disorders, (1950), 290, E. T. Engle, 1950.
9. Bishop, P. M. F. et al, Acta Endocr., 40, (1962), 203.
10. Bishop, P. M. F. Proc. Roy. Soc. Med., 54, (1961), 752.
11. Aydar, C. K. en B. D. Coleman. J. A. M. A. 192, (1965), 1003.
12. Fairweather, D. V. I. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 72, (1965), 193.
13. Schellen, A. M. C. M. en A. Wesselius-de Casparis. Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Obst., 37, (1947), 273.
14. Ullery, J. C. e. a., Journal-Lancet, 82, (1962), 309.
15. Wilkins, L. et al., J. of Clin. Endocr. and Met. 18, (1958), 559.
16. Wilkins, L., J. A. M. A. 172, (1960), 1028.
17. Revesz, C., et al. Endocr. 66, (1960), 140.
18. Schöler, H. F. L. en A. de Wachter. Acta Endocr., 38, (1961), 128.
19. Marois, M. Bull. de l'Ac. Nat. de Méd. 146, (1962), 354.
20. Odeblad, E., Acta Obstet. Gynaec. Scand. XLV, (1966), suppl. 2.
21. Roussel le Guen, J. C., Les fonctions du col Utérin, Masson & Cie., (1964), 139.
22. Cohen, M. R. en M. Perez-Pelaez, Fert. and Steril., 16, (1965), 141.

DE PRAKTIZERENDE ARTS EN HET BUREAU BIJWERKINGEN GENEESMIDDELEN.*

Uitgaande van de gedachte, dat het melden van ongewenste werkingen van geneesmiddelen voor een veelal druk bezet medicus practicus grote bezwaren met zich mee brengt, werd eind januari van dit jaar door het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen aan alle artsen een vereenvoudigd meldingsformulier met een begeleidend schrijven toegezonden.

Met dit formulier werd gestreefd naar een zodanige vermindering en vereenvoudiging van de gestelde vragen dat niettemin door het B. B. G. de essentiële informatie over ongewenste verschijnselen tijdens of na het gebruik van geneesmiddelen wordt verkregen.

Als eerste resultaat van de gewijzigde methode kwamen de eerste twee maanden van dit jaar ruim 200 meldingen binnen, d. w. z. meer dan de helft van het totale aantal in het vorige jaar.

Het grote belang, dat het B. B. G. aan het aantal meldingen toekent, vraagt wellicht enige toelichting.

Ontstaan bij een patiënt na gebruik van een geneesmiddel verschijnselen, die tevoren niet optraden, dan kunnen deze voor een complicatie van de ziekte waaraan de patiënt lijdt of wel voor een iatrogeen verschijnsel worden aangezien.

In het algemeen zal men een causaal verband trachten te leggen tussen het gebruik van het geneesmiddel en de waargenomen verschijnselen.

* Buiten verantwoordelijkheid van de Redactieraad.

Door herhaling van de behandeling bij de patiënt zou de vermoede samenhang wellicht kunnen worden bevestigd, maar een dergelijke handelwijze moet als onderzoeksmethode in principe ontoelaatbaar worden geacht. Een dergelijk bewijs zou bovendien slechts voor een individuele patiënt gelden, geen algemene geldigheid bezitten en evenmin een eigenschap van het geneesmiddel aantonen.

De evaluatie van het verband tussen geneesmiddel en gesignaleerde bijwerking is evenwel ook mogelijk door gebruik te maken van een groot aantal analoge meldingen van ongewenste werkingen: de numerieke methode. Van de vele werkingen die een geneesmiddel kan ontpleoien is voor de arts de therapeutische werkzaamheid de belangrijkste.

Bijwerkingen zijn eigenschappen van het geneesmiddel, die van de eerdergenoemde verschillen, doordat zij bij de patiënt verschijnselen oproepen die ongewenst zijn.

Sommige bijwerkingen kunnen zeer schadelijk en zelfs fataal zijn. Ondanks nauwgezet uitgevoerde laboratoriumonderzoekingen en klinische therapietoetsingen kan het voorkomen, dat zelden optredende bijwerkingen in de onderzoekperiode niet aan het licht treden; het is een ervaringsfeit, dat dit juist vaak de schadelijkste bijwerkingen zijn.

Slechts de toepassing in de medische praktijk, waardoor een veel groter aantal mensen met het geneesmiddel wordt behandeld dan in welke klinische therapietoetsing ook, maakt het mogelijk dat nog onbekende bijwerkingen worden ontdekt.

De grondgedachte van de numerieke methode is dat een enkele melding van een bepaald symptoom na het gebruik van een geneesmiddel op zich zelf geringe betekenis heeft, maar tientallen analoge meldingen een nader onderzoek wettigen.

Dit onderzoek kan niet alleen tot een meer gefundeerde uitspraak over de samenhang tussen de gesignaleerde verschijnselen en de toediening van het bewuste geneesmiddel leiden maar ook een belangrijk epidemiologisch gegeven opleveren, nl. de mate van voorkomen van bepaalde verschijnselen tijdens of na het gebruik van een geneesmiddel; over dit laatste aspect bestaat nog weinig informatie.

Het toenemend inzicht in de betekenis van de numerieke methode heeft er in belangrijke mate toe bijgedragen, dat de World Health Organisation dit jaar met een project voor centrale registratie van bijwerkingen van geneesmiddelen is begonnen. Een tiental landen, waaronder ook Nederland, hebben hun medewerking aan dit "Pilot Research Project for International Drug Monitoring" toegezegd. Dit betekent, dat alle meldingen binnengekomen bij het B. B. G., tevens aan de W. H. O. worden doorgegeven. Het is altijd van belang ieder ongewoon verschijnsel bij een medicamenteuze therapie te melden; zoals bijv. anaphylactische verschijnselen, leucopenie of urticaria die als bijwerking genoegzaam bekend worden verondersteld.

Wat moet nu precies worden gemeld? In de internationaal aanvaarde werkhypothese voor de registratie van bijwerkingen wordt de volgende formulering gebruikt:

"ieder, naar het oordeel van de behandelend arts, ongewenst verschijnsel, dat een patiënt vertoont tijdens of na gebruik van een of meer geneesmiddelen, mits de als normaal geldende dosering niet is overschreden".

Gebruik het U toegezonden formulier.