

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-694211 tst. 2337, telex 32362

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; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; I. Ph. L. Koperberg, Utrecht; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. Jan van der Meer, Amsterdam; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Prof. Dr. S. J. Nijdam, Nijmegen; J. H. Pannekoek, Gorinchem; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: Dr. M. N. G. Dukes, H. Olthuis, N. J. Westerman-van der Horst, Leidschendam

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Versijnt eenmaal per veertien dagen

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 7, nr. 15

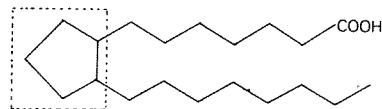
21 september 1973.

PROSTAGLANDINEN

Ruim vijftig jaar geleden was al bekend dat menselijke zaadvloeistof allerlei farmacologische werkingen heeft, bijvoorbeeld een sterke daling van de bloeddruk bij honden; de ontdekking dat sperma in vitro menselijk uterusweefsel tot contractie brengt trok echter pas werkelijk de aandacht. In 1930 en volgende jaren werd het werkzame bestanddeel uit de zaadvloeistof geïsoleerd. Het kreeg de naam prostaglandine, omdat toen de prostaat als de voornaamste bron werd gezien. Hoewel later bleek dat deze rol niet toekomt aan de prostaat maar aan de vesicula seminalia, bleef de naam gehandhaafd.

In de zestiger jaren werd duidelijk dat het werkzame bestanddeel prostaglandine niet één werkzame stof is, maar uit een aantal verschillende, op elkaar gelijkende stoffen bestaat. Nadat deze kristallijn waren verkregen, kon de structuur worden opgehelderd.

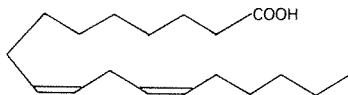
De chemische structuur (en de nomenclatuur) van de verschillende prostaglandinen wordt afgeleid van het, niet in de natuur voorkomende, prostaanzuur:



een vijfving met twee zijketens, waarvan die met zeven C-atomen de zuurgroep draagt. Een verdeling van de prostaglandinen in vier hoofdgroepen (PGE, PGF, PGA en PGB) berust op verschillen in de ringstructuur (dubbele bindingen; =O of -OH groepen), stereo-isomerie van PGF wordt met alfa of beta aangegeven, en het aantal dubbele bindingen in de zijketens (graad van onverzadigdheid) met cijfers (b.v. PGF_{2α}).

De PGE_β stereo-isomeren komen in de natuur vrijwel niet voor. De PGE's en PGF's worden primaire prostaglandinen genoemd omdat zij niet uit andere PG's voortkomen.

De primaire prostaglandinen worden in het lichaam onder invloed van enzymen gevormd uit essentiële vetzuren, die een op die van prostaanzuur gelijkende structuur hebben. Er is dus een nauwe relatie tussen de prostaglandinen en de onontbeerlijke vetzuren die in het voedsel voorkomen, zoals linolzuur.



De mogelijkheid om prostaglandinen semi-synthetisch uit dergelijke vetzuren te bereiden, heeft ertoe geleid dat in 1971 prostaglandinen in redelijke hoeveelheden voor verder onderzoek beschikbaar kwamen. Thans kunnen de PG's ook geheel synthetisch worden bereid.

In bijna alle onderzochte soorten weefsel van mens en dier (zelfs in een koraal) heeft men prostaglandinen kunnen aantonen, zij het soms in een concentratie van slechts enkele nanogrammen per cm^3 . De hoogste concentratie heeft het menselijk zaadplasma: ruim 100 mcg/ml. De verspreiding over het hele lichaam en de werkzaamheid in zeer lage concentraties, hebben de prostaglandinen met hormonen gemeen; de PG's worden echter niet door een bepaalde klier afgescheiden, maar continu in allerlei weefsels gevormd. Hun biologische halveringstijd is zeer kort, gemiddeld slechts enkele minuten; b.v. zijn PGE en PGF reeds na één passage van het bloed door de longen omgezet in onwerkzame metabolieten.

Werking

Thans is bekend dat de prostaglandinen in vivo onder meer een invloed hebben op de activiteit van glad spierweefsel (longen, uterus, maagdar kanaal), de maagsapsecretie remmen, verwijding van bloedvaten en daling van de bloeddruk veroorzaken, de contractiekracht van het hart doen toenemen, de uitscheiding van natrium met de urine bevorderen, koorts verwekken en een ontstekingsbevorderend effect hebben.

Prostaglandinen remmen de lipolyse en hebben invloed op de aggregatie en de adhesie van trombocyten (in vitro).

Verschillende PG's hebben tegengestelde effecten; b.v. veroorzaken de PGE's bronchodilatatie, de PGF α 's juist bronchoconstrictie; PGE $_1$ remt de bloedplaatjes-aggregatie, maar PGE $_2$ stimuleert deze enigszins. Een bloeddrukverlagend effect wordt vooral gezien bij de PGE's en bij PGA $_1$, niet bij de PGF α 's; bij de laatstgenoemden staat de invloed op het hart op de voorgrond. PGE $_1$ heeft een sterk koortsverwekkend effect.

Het enzym prostaglandine-synthetase, en dus de vorming van prostaglandinen, wordt geremd door acetosal; mogelijk houden de koortsverdrivende en ontstekingsremmende werking van acetosal hiermee verband.

De uitzonderlijke diversiteit van de effecten zou kunnen worden verklaard door de hypothese dat de prostaglandinen - via een invloed op het cyclisch adenosinemonofosfaat (c-AMP) - nauw betrokken zijn bij die fundamentele processen in de cel, die de weefsels doen reageren op hormonale prikkeling. Prostaglandinen spelen mogelijk ook een rol bij de transmissie van zenuwprikkels in de synapsen.

Toepassing

Gezien de zo zeer uiteenlopende werkingen zouden de prostaglandinen in de toekomst wellicht toepassing kunnen vinden bij de behandeling van astma, shock, essentiële hypertensie, onvoldoende hartwerking, arteriële trombose en duodenumzweren; onderzoek hierover is echter nog nauwelijks verricht. Wel zijn veel onderzoekingen gedaan over de klinische toepassing van het effect op glad spierweefsel, met name voor het opwekken van abortus en voor het inleiden van de baring.

Partus. Tijdens de baring zijn in het moederlijk bloed en in het vruchtwater aanzienlijke hoeveelheden PGF $_{2\alpha}$ gevonden; de hoeveelheden fluctueren met het opkomen en verdwijnen van de weeën. Sommige onderzoekers menen dat prostaglandinen de fysiologische stoffen zijn die de baring op gang brengen wanneer de zwangerschap is voldragen.

Er zou een relatie met oxytocine bestaan; prostaglandinen zouden de hypofyse-achterkwab stimuleren tot afgifte van oxytocine en het myometrium gevoeliger maken voor oxytocine. Bij een toepassing van zowel PG's als

oxytocine zijn wellicht lagere doses prostaglandinen, zoals PGE₂ of PGF₂α, toereikend voor het opwekken van het gewenste effect.

De toediening van PGE₁, PGE₂ of PGF₂α aan het einde van de zwangerschap werd in vele gevallen binnen een uur - maar ook wel pas na 15 uur - gevolgd door het optreden van barensweeën. Bij een ontsluiting van meer dan 5 cm ging de baring uiteraard meestal wel voort, ook al werd de toediening van het prostaglandine gestaakt.

Het is gebruikelijk de prostaglandinen per intraveneus infuus toe te dienen; de werkzame dosis bedraagt voor PGF₂α 2,5 tot 20 mcg/min.; voor PGE₂ en PGE₁, die sterker werkzaam zijn, 0,5 tot 6 mcg/min. Vaak optredende bijverschijnselen zijn braken, diarree en ontstekingsverschijnselen op de injectieplaats.

De prostaglandinen zijn ook bij orale toediening (in capsules) werkzaam; b.v. 5-10 mg PGF₂α om de twee uur; braken en diarree komen bij orale toediening eveneens frequent voor.

Oxytocine werkt bij een werkelijk voldragen zwangerschap sneller en heeft niet de genoemde bijwerkingen; de bloeddrukverhogende en anti-diuretische werking van oxytocine zijn een nadeel bij pre-eclamptische toestanden.

Oxytocine is weinig werkzaam bij een prematuur op te wekken partus (b.v. bij intra-uteriene vruchtdood, mola-zwangerschap en ernstig rhesus-antagonisme); in dit geval zou PGF₂α, dat dan wel werkzaam is, misschien de voorkeur verdienen.

Abortus. Bij spontane abortus worden hoge concentraties prostaglandinen in het vruchtwater gevonden. De toediening van prostaglandinen in een vroeg stadium van de zwangerschap geeft uteruscontracties, die tot uitstoting van de vrucht kunnen leiden. De hiertoe benodigde doses zijn groter dan die voor het inleiden van de baring; van PGF₂α is 25-200 mcg/min. per intraveneus infuus vereist, van PGE₂ of PGE₁ 2-20 mcg/min. De toediening van het infuus moet vaak vele uren, soms zelfs dagen, worden voortgezet alvorens de uitstoting van de vrucht, al of niet volledig, plaats heeft; vaak treden misselijkheid, braken, diarree en flebitis op. In een poging het optreden van bijwerkingen door de toepassing van lagere doses te vermijden heeft men de PG's plaatselijk (dus intra-uterien) toegediend. Dit kan extra- of intra-amnionaal gebeuren door het invoeren van een katheter óf via de cervix tussen de vliezen en de uteruswand, óf (in het tweede trimester) transabdominaal in de amnionzak. De benodigde totale dosis is nu lager dan bij intraveneus infuus; extra-amnionaal 250-750 mcg PGF₂α om de 1-2 uur tot totaal 3,5 mg; intra-amnionaal eenmalig 25-50 mg PGF₂α of meermalig 5-25 mg PGF₂α tot totaal 50-100 mg, dan wel eenmalig 2,5-5 mg PGE₂.

Toch komen ook bij de intra-uteriene methode meestal nog perioden met braken en diarree voor.

Van de intra-vaginale toediening van prostaglandinen, hetzij als vloeistof, hetzij als tablet of vaginaal-suppositorium heeft men tot nu toe weinig effect gezien.

In het eerste trimester van de zwangerschap kunnen de prostaglandinen nauwelijks worden gezien als een alternatief voor de gebruikelijke methoden tot opwekken van uteruscontracties, alleen reeds door de omslachtige toedieningswijze van de langdurige intraveneuze infusie. Evenwel lijkt de toepassing van prostaglandinen na de 14e zwangerschapsweek (extra- of intra-amnionaal) een acceptabele methode te zijn in plaats van hysterotomie of het inbrengen van een hypertonische zoutoplossing.

Perspectieven

Profertiel. In bepaalde gevallen van steriliteit bij de man komt een abnormaal lage concentratie van PGE in het, overigens normale, sperma

voor; of PGE hierbij een therapeutisch effect kan hebben valt nog niet te zeggen.

Antifertiel. PGF₂α vermindert mogelijk de vruchtbaarheid bij de vrouw. Een intraveneuze of intravaginale toediening van (vrij grote hoeveelheden) PGF₂α aan fertiele vrouwen een paar dagen na het uitblijven van de menstruatie, doet binnen een paar uur een bloeding ontstaan, of er nu conceptie had plaatsgevonden of niet.

Het is geenszins duidelijk hoe de prostaglandinen zouden kunnen aangrijpen: bij de ontwikkeling van het corpus luteum, of bij de nidatie dan wel het transport van de bevruchte eicel. Het valt dan ook voorlopig niet te verwachten dat prostaglandinen als anticonceptiemiddel praktische toepassing zullen vinden.

Wellicht komt men in de toekomst tot de toepassing van nieuwe synthetische analogen van de nu bekende prostaglandinen (er zijn reeds klinische onderzoeken met deze stoffen verricht over het opwekken van abortus) en van specifieke prostaglandine-antagonisten.

Samenvatting en advies

Misschien vinden natuurlijke en synthetische prostaglandinen in de toekomst op talrijke gebieden therapeutische toepassing. Thans is hun eventuele bruikbaarheid nog slechts aangetoond bij het opwekken van de partus en het beëindigen van de zwangerschap.

Het gebruik van prostaglandinen dient dan ook vooralsnog beperkt te blijven tot gespecialiseerde centra waar de selectieve toepassing onder strenge controle een bijdrage kan leveren tot het klinisch onderzoek.

In Nederland zijn prostaglandine-preparaten niet in de handel.

OXYFENISATINE EXIT

Het staat nu vast dat laxeermiddelen die oxyfenisatine (= diasatine) of een aantal verwante stoffen bevatten, aanleiding kunnen geven tot leverbeschadiging. Oxyfenisatine en zijn esters en ook triacetyldifenolisatine (triacetyldihydroxyfenylisatine) mogen na 1 september 1973 dan ook uitsluitend op recept worden afgeleverd.

De verpakte geneesmiddelen die deze verbindingen bevatten, zijn nagenoeg alle voor de zelfmedicatie bestemd; de samenstelling van deze produkten wordt (of is reeds) gewijzigd; zij bevatten nu andere werkzame bestanddelen.

Oxyfenisatine en verwante stoffen kunnen weliswaar ook nu nog magistraal worden voorgeschreven, maar dit is niet aan te bevelen; immers zijn er voldoende eenvoudige laxeermiddelen voor de patient die ze werkelijk nodig heeft. (Zie ook Geneesmiddelenbulletin 5 (1971) 17-21 en Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 796).