

# INGEZONDEN

*Ter bevordering van spoedige plaatsing van de stukken, behoudt de Redactie zich het recht voor, deze zo nodig te bekorten.*



## BEHANDELING VAN HABITUELE ABORTUS MET STILBOESTROL

MASTBOOM en SPIERENBURG<sup>1</sup> wijzen er op, dat in het verleden verschillende middelen ter behandeling van abortus werden aanbevolen, van uiteenlopende aard, doch vaak met overeenkomstig succes.

Zeër terecht vragen de schrijvers of het wel de middelen zijn die het succes teweegbrachten, dan wel de gunstige omstandigheden, waaronder die middelen werden toegediend (bij voorbeeld de uiterste medewerking van patiënte en arts om het middel te doen slagen).

Na deze waarschuwende beschouwing komt dan de studie om het nut aan te tonen van het toedienen van grote doses stilboestrol gedurende de zwangerschap bij vrouwen met habituele abortus, niet minder dan 50 mg per dag van de 6e tot de 26e zwangerschapsweek.

Stilboestrol is echter geen indifferent middel en heeft zelfs in de gebruikelijke dosis (slechts 1/4-1 mg per dag) bijwerkingen (duizelingen, misselijk zijn tot braken toe enz.).

Het geven van zeer hoge doses stilboestrol in de zwangerschap werd voor het eerst in 1946 aanbevolen door SMITH en SMITH<sup>2</sup> op grond van de door hen opgestelde hypothese, dat gedurende de zwangerschap tekorten in de productie van progesteron en andere steroïden in ovaria en placenta aanleiding tot complicaties geven. Oestrogene stoffen in grote doses prikkelen de hypofyse-voorkwab tot verhoogde activiteit en dientengevolge ook het corpus luteum in de placenta tot afscheiding van progesteron enz. De verhoogde progesteron-productie blijkt uit de verhoogde pregnandiol-uitscheiding in de urine van de zwangere. SMITH en SMITH meenden dit te kunnen aantonen.

Deze proefnemeingen werden echter door andere onderzoekers niet bevestigd (DAVIS, FUGO, SOMMERVILLE, MARRIEN, CLAYTON). Ook MASTBOOM en SPIERENBURG wijzen hierop.

Hieruit blijkt wel, dat de wetenschappelijke basis, waarop de stilboestrol-therapie berust, nog uitermate zwak is. Heel wat sterker gefundeerd is dan wel de theorie, waarop het toedienen van progestine (of wel luteohormon-praeparaat) en vitamine E berust (zie artikelen hierover van VAN DONGEN, PLATE, LAQUEUR en ondergetekende).

Laten wij echter aannemen, dat de theorie van de SMITH's wel juist is. Dan volgt hieruit de mogelijkheid, dat de patiënte een onvoldoende functionerende hypofyse-voorkwab heeft. Waar vinden wij nu de zekerheid dat sterke prikkeling van deze „low reserve” hypofyse de patiënte niet zou kunnen schaden? Het is algemeen bekend, dat aandoeningen van de voorkwab van de hypofyse het gevolg kunnen zijn van moeilijke zwangerschappen en baringen. Soms openbaren deze zich terstond daarna, soms pas jaren later (SIMMONDS, SELYE).

Tenslotte, alle theorie ten spijt, the best proof of the pudding is in the eating. Welnu, DIECKMANN<sup>3</sup> heeft zich de moeite en de tijd getroost om een zeer bijzondere statistiek op te bouwen. Op de verloskundige polycliniek werden niet minder dan 1600 ongeselecteerde patiënten behandeld volgens SMITH en SMITH, met dien verstande dat globaal genomen de ene helft van de patiënten echte stilboestrol-tabletten kreeg, de andere helft „placebo's”. Om alle suggestie uit te sluiten mochten zelfs de assistenten en het verdere personeel op de polycliniek en evenmin de patiënten weten, welke serie de echte tabletten kreeg, noch waren zij op de hoogte ervan, dat er sprake was van een proefneming. De uitslag werd medegedeeld op een gynaecologenbijeenkomst, waar ook een der SMITH's aanwezig was: „Stilboestrol did not reduce the incidence of abortion”.

Natuurlijk volgde er een discussie, die door DAVIS aldus werd besloten: „We think that the number of patients studied and the methods used showed that stilbestrol has no therapeutic value in pregnancy. It is possible that that answer may not be correct, but it will take at least as many more patients just as carefully controlled to prove that stilbestrol administered prophylactically to normal or abnormal pregnant patients has any value in the prevention of specific complications of pregnancy”.

Moge het collega MASTBOOM gegeven zijn ook eens een dergelijke statistiek te kunnen samenstellen waaruit niet alleen het nut maar ook de zekerheid zou blijken, dat stilboestrol ook in genoemde hoge dosering een volkomen onschadelijk middel is. Thans staat het echter nog lang niet vast, dat stilboestrol bij habituele abortus van enig nut is. Wel zullen fabrikanten niet nalaten met het artikel van collega MASTBOOM en collega SPIERENBURG reclame te maken; dit is hun goed recht. Een waarschuwing te laten horen, dat er velen, ook in Amerika,

zijn, die ernstige bedenkingen koesteren, is naar mijn mening eveneens op zijn plaats. Wij leven in een tijd van bezuiniging op het voorschrijven van geneesmiddelen; de commissie van de geneesmiddelen moet daarom het voorschrijven van het dure progestine wel beperken evenals van het vitamine E. Ik hoop van harte, dat zij alsnog in het veel goedkopere stilboestrol geen vervangingsmiddel wil gaan zien voor bovengenoemde veel duurere geneesmiddelen!

*Literatuur:* <sup>1</sup>J. L. MASTBOOM en P. A. SPIERENBURG (1954) *N.T.v.G.* **98**, 913. <sup>2</sup>SMITH en SMITH (1946) *Amer. J. Obstet. Gynec.* no 51. <sup>3</sup>Department of obstetrics of the University of Chicago. <sup>4</sup>*Amer. J. Obstet. Gynec.* (1953) **5**.

Amsterdam, April 1954

J. P. KELLERMAN SLOTEMAKER

Het blijkt van belang te zijn nogmaals te onderstrepen, dat elke vorm van medicamenteuze therapie bij habituele abortus slechts betrekkelijk zelden nodig, respectievelijk mogelijk is, zonder dat men uiteraard tevoren hierover kan zijn ingelicht. Tevens herinner ik er aan dat wij behalve diaethylstilboestrol vrijwel steeds gelijktijdig een zoutloos dieet voorschreven, waarvan de naleving werd gecontroleerd. Deze feiten waren voor ons aanleiding om de samenvatting van onze inzichten — zonder van conclusies te spreken — in zulk een voorzichtige vorm weer te geven.

Waarschuwing tegen het gebruik van bedoeld geneesmiddel op grond van het feit, dat bij *niet-zwangeren* in belangrijk lagere doses reeds bijverschijnselen ontstaan, acht ik ongefundeerd, evenals de suggestie van een mogelijke schadelijke invloed op de vrucht, welke niet in overeenstemming is met de feiten.

Bestudeert men nauwkeurig de omvang en de methode van DIECKMANN's experiment, dan is het reeds spoedig duidelijk, dat daaruit nimmer zou kunnen blijken of stilboestrol al dan niet van nut is voor sommige vormen van habituele abortus. De conclusies van genoemd onderzoek hebben dan ook in hoofdzaak betrekking op de veelvuldigheid en de ernst van de zwangerschapstoxicose.

Ook wij achten de theoretische voorstelling van SMITH en SMITH aangaande het werkingsmechanisme van stilboestrol uiterst aanvechtbaar en stelden andere inzichten daartegenover. Dat de basis voor een progesterontherapie bij habituele abortus — althans in de alom gebruikelijke, onphysiologisch lage dosering — beter gefundeerd is, kan ik niet onderschrijven. De daarmee bereikte resultaten blijken dan ook bij statistisch onderzoek geen significante betekenis te hebben. Dit sluit echter geenszins uit, dat progesteron voor sommige vormen van habituele abortus betekenis kan hebben, indien de dosering daarvan zou kunnen worden aangepast aan de nieuwere inzichten ten deze.

Voor een gedetailleerde uiteenzetting, waarin ook deze facetten worden belicht, moge worden verwezen naar het *Ned. Tijdschr. v. Verlosk.* (1954) **54**, No. 2.

Heerlen, 19 April 1954

J. L. MASTBOOM

## BERICHTEN



### BUITENLAND

CANADA. — ACADEMIE DER ALGEMENE PRACTIJK. Canada heeft het Engelse voorbeeld gevolgd en besloot tot de oprichting van een „College of General Practice” („Collège de Pratique de la Médecine Générale”). Als academisch lichaam, dat zich de uitoefening van de algemene practijk op hoog peil ten doel stelt, beoogt het onder andere huisartsen te betrekken bij de geneeskundige opleiding, specialisatie van huisartsen, bevordering van wetenschappelijk onderzoek in de algemene practijk en aanstelling van huisartsen in ziekenhuizen (*Canad. med. Ass. J.*, Maart 1954, bl. 330).

DUITSLAND. — DE HYGIËNIST ALS DRAMATURG. Het is sinds vele jaren een ambitie van sommige hygiënisten door middel van min of meer komische voordrachten, films en toneelstukken, de hygiënische opvoeding der goe-gemeente te behartigen. In West-Berlijn heeft men thans een „Bühne für hygienische Volkspflege” opgericht. De eerste voorstelling oogstte vooral succes bij de jeugd (*D. med. Wschr.*, 1954, bl. 392).

— PLETHORA. Het praesidium van de „Deutsche Aerztetag” heeft de onderwijsministeries en de arbeidsbureau's van alle landen der Bondsrepubliek op de overvulling van het geneeskundige beroep gewezen. Een stroom van jonge artsen is in komende jaren te wachten, terwijl men reeds bijna 14 geneeskundigen per 10.000 inwoners telt (*Dtsch. med. Wschr.*, 1954, bl. 391)