

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; deze behoudt zich het recht voor, de stukken te bekorten)

DE INVLOED VAN ORALE ANTICONCEPTIVA OP DE VROUW

Antwoord aan Prof. NOACH en Dr. VAN REES:

1. Het gunstig effect van stilboestrol bij osteoporose dat door DAVIS en vele anderen werd waargenomen, wordt niet door mij bestreden. Op verzoek van de Redactie werd de lengte van mijn artikel reeds sterk besnoeid, en men kan nauwelijks van mij verwachten dat de strakke lijn van de argumentatie voortdurend door dergelijke irrelevante notities dient te worden onderbroken.

Stilboestrol en andere synthetische (kunst-)estrogenen zijn ná de menopauze — wanneer niets meer te onderdrukken valt — bruikbaar. Tenslotte is dan ieder surrogaat van natuurlijke estrogenen te verkiezen boven niets. Overigens zegt HENNEMAN (1964), een van de grootste autoriteiten t.a.v. de estrogeen-therapie van osteoporose: (iets verkort) „Because of the much lower incidence of side effects and good patient acceptability, the author currently prefers conjugated estrogens” (in plaats van stilboestrol; J.G.D.).

2a. De term „therapeutische index” uit de algemene farmacologie klinkt exact en indrukwekkend, en is bij proefdieren zeer goed bruikbaar. Het gaat hier echter om bijverschijnselen bij de mens, en het is mij niet duidelijk welke definitie van de therapeutische index hier voorgesteld wordt. Hadden de schrijvers een discussie verwacht in termen van TD₀₁/ED₉₉, TD₅₀/ED₅₀, of, wat hier het meest voor de hand ligt, LD₅₀/ED₅₀?

Bovendien bezit een geneesmiddel niet één therapeutische index, doch in principe een oneindig aantal, afhankelijk van de gewenste werking. Zoals GOODMAN en GILMAN (1966) aangeven, wordt de selectiviteit in klinische studies uitgedrukt: „by summarizing the pattern and incidence of adverse effects produced by therapeutic doses of the drug”, of, beter nog, door het aangeven van de „proportion of patients who were forced to decrease drug dosage or discontinue medication because of adverse effects”. In de discussie van de selectiviteit moet de relatieve sterkte eerst worden vastgesteld. Deze is echter afhankelijk van het gewenste effect. Ten aanzien van de bestrijding van menopauzale verschijnselen geldt globaal bij orale toepassing 0,05 mg ethinylestradiol = 0,25 mg stilboestrol = 1,25 mg geconjugeerde estrogenen. Deze waarden leveren ongeveer een equivalent vaginaal effect bij castraten. De in klinisch opzicht veel hogere toxiciteit van de kunstestrogenen ten opzichte van de natuurlijke (geconjugeerde) estrogenen staat dermate vast, dat het ondoenlijk en overbodig is hier uitvoerig op in te gaan. Ter illustratie van de „anciënniteit” van deze vaststelling, vermeld ik de waarneming van SHORR (1940), die reeds vóór de oorlog constateerde dat bij stilboestrol een „high percentage of toxic symptoms” wordt gevonden, waaronder „nausea, vomiting, abdominal distress, anorexia, diarrhea, lassitude, parestheses, vertigo, thirst, rashes, etc.”. Hij zegt voorts, dat er geen ondubbelzinnige relatie bestaat tussen dosis en toxische symptomen, en dat er „no acquired tolerance” voorkomt. Verder constateert hij „stilboestrol and ethinylestradiol produce the same type of toxic reaction”, een waarneming die sindsdien door talloze onderzoekers bevestigd is. Hiertegenover staat de vaststelling van NETTER e.a. (1963) die ten aanzien van de oraal werkzame natuurlijke estrogenen vaststellen, dat deze substanties „opvallend atoxisch zijn en volmaakt worden verdragen.”

Gebruikt men het bovengenoemde 2e klinische criterium voor de selectiviteit, aanbevolen door GOODMAN en GILMAN, dan leveren mijn eigen klinische waarnemingen een waarde van ten minste 20 pct bij 0,05 ethinylestradiol tegenover ten hoogste 2 pct bij 1,25 mg geconjugeerde natuurlijke estrogenen onder onderling vergelijkbare omstandigheden. Deze getallen stemmen o.a. goed overeen met de ervaring van de gynaecoloog-endocrinoloog Prof. C. LAURITZEN uit Kiel (persoonlijke mededeling).

Ik ben het met NOACH en VAN REES eens, indien zij stellen dat „extrapolatie tot andere synthetische oestrogenen vanzelfsprekend ontoelaatbaar is”. Deze extrapolatie is overbodig, de directe bevindingen spreken voor zichzelf. Ik noem slechts de chemische diabetes (criterium: prednison-glucose-tolerantietests) die door DI PAOLA e.a. (1967) bij 53 pct van vrouwen tijdens het gebruik van mestranol-bevattende orale anticonceptiva werd gevonden. Vóór het gebruik van de „pil” bedroeg dit percentage bij deze vrouwen 9,4, een statistisch significant verschil in hun serie. Als kanttekening moge worden vermeld dat het synthetisch oestrogeen mestranol o.a. aanwezig is in de volgende „pillen”: Aconcen, Enavid, Lyndiol, Ovulen.

2b. Indien de heren NOACH en VAN REES op overigens (gezien de grootte-orde van de verschillen van de resultaten en de geringe verschillen in patiëntmateriaal) statistisch ietwat pedante gronden slechts een vergelijking accepteren op basis van strict onderling vergelijkbaar materiaal kunnen zij die krijgen.

MARMOSTON e.a. (1962) stellen vast in hun artikel getiteld „Clinical studies of long-term estrogen therapy in men with myocardial infarction”, dat geconjugeerde natuurlijke estrogenen bij mannen na een hartinfarct de overlevingskansen sterk verbeterden, terwijl ethinylestradiol geen effect had op de overlevingskansen, ondanks het feit dat in tegenstelling tot de natuurlijke estrogenen Lynoral de cholesterol:fosfolipidenratio in gunstige zin beïnvloedde.

2c. Het is begrijpelijk dat NOACH en VAN REES bezwaren hebben tegen mijn „voorlopige indrukken” aangaande de zeer ongunstige invloed van bepaalde „pillen” op de psyche. Het zal iedere niet-onwelwillende lezer duidelijk zijn geweest, dat dit niet als bewijsmateriaal werd aangevoerd. Wij volstaan hier met de vermelding dat KANE e.a. (1967) in een recent nummer van de *Brit. J. Psychiatry* vaststelden, dat in een groep van vijftig vrouwen die de „pil” gebruikten, bij 28 vrouwen depressie, lethargie en libido-vermindering werden geconstateerd. Dat deze vaak ernstige psychische stoornissen deels door de progestatieve component bepaald kunnen worden, wordt niet bestreden en versterkt slechts mijn bezwaren tegen het gebruik van orale anticonceptiva. Het feit dat bij jongere vrouwen deze verschijnselen ook bij de sequentiele „pil” worden waargenomen (eigen waarnemingen) en wel reeds gedurende de niet-progestatieve fase, verleent steun aan de stelling dat estrogeen-deficiëntie een belangrijk aandeel levert.

3. Zoals ik boven in voldoende mate meen te hebben aangetoond, dient de bewijslast omtrent de minderwaardigheid der synthetische oestrogenen noch door de farmaceutische industrie, noch door mij te worden gedragen. Dit bewijs is door anderen ondubbelzinnig geleverd (zie boven).

Overigens heb ik deze stelling nimmer uitgesproken. Ik heb in mijn artikel het volgende gesteld:

Door het gebruik van de (klassieke) „pil” vindt in het algemeen sterke onderdrukking van de eigen estrogeenproductie plaats. Dit is een vastgesteld feit. Niet vastgesteld is, in welke mate de hoeveelheid kunstestrogeen in de „pil” dit verlies aan eigen productie kwantitatief compenseert.

Mijn stelling is, dat degenen die de „pil” in dit opzicht adequaat achten, het bewijs dienen te leveren. Indien iemand door bepaalde manipulaties het grootste deel van mijn kapitaal uit mijn kluis verduistert, ligt het niet op mijn weg te bewijzen dat hij het ontbrekende kapitaal niet in voldoende mate heeft aangevuld. Deze persoon zal moeten bewijzen dat zijn inbreng mijn verlies exact compenseert. Dit is een stelling die door elk gerechtshof zal worden onderschreven, en is gebaseerd op zulk een elementair rechtsbesef dat het mij verwondert dat de heren NOACH en VAN REES hier menen te moeten spreken van „gebrek aan goede smaak” en een „slimme doch weinig verheffende redenering”.

Ik wil hier opnieuw getuigen van mijn gebrek aan goede smaak door de heren NOACH en VAN REES deze vraag voor te leggen. Zoudt U bereid zijn een (op de man afgestemde) „pil” dagelijks en jarenlang te slikken, waarvan bekend is dat zij uw testosteronproductie nagenoeg volledig onderdrukt, terwijl niets bekend is omtrent de grootte van de compensatie die deze pil (via het minderwaardige synthetische methyltestosteron) verschaft?

Het komt mij voor, dat geconfronteerd met deze situatie, uw opvattingen over goede smaak en wetenschappelijke verhevenheid wel eens een radicale wijziging zouden kunnen ondergaan. Tot zover dan deze demonstratie van mijn totaal gemis aan goede smaak.

Overigens is het reeds a priori absurd, te menen dat een constante hoeveelheid ethinylestradiol of mestranol (dosis \leq 0,1 mg, behalve bij Enavid 10) bij alle vrouwen in gelijke mate compenserend zou werken. Reeds SHORR (1940) stelde 25 jaar geleden vast dat de verschillen in dosering van kunstestrogenen (in en na de menopauze) 1000 pct kunnen bedragen „to produce the same effect” bij verschillende vrouwen. Het hypothalamisch-hypofysair-ovariële systeem vormt een complex cybernetisch systeem. Slechts indien de numerieke waarden van de parameters van dit regelsysteem (gain van de controller, capacitantie, enz.) bij alle vrouwen identiek zouden zijn, mag men verwachten dat een constante hoeveelheid van genoemde kunstestrogenen een gelijk (overigens ontoereikend) compensatoor effect zou opleveren. De aanneming van identieke numerieke waarden van de parameters mist iedere fysiologische rechtvaardiging. Ergo, de aanneming van uniforme compensatie (laat staan 100 pct compensatie) mist iedere rechtvaardiging.

4a. EISENFELD en AXELROD (1966) voeren sterke argumenten aan voor de opvatting dat de „specifieke bindingsplaatsen” van oestrogenen in de hypothalamus oestradiol-receptoren representeren. MICHAEL (1965), LISK (1962), PALKA en SAWYER (1964) en vele anderen leverden de experimentele bewijzen omtrent de lokale actie van oestrogenen in de hypothalamus en de relatie hiervan tot het driftleven en gedrag. (Zie ook het overzicht van BROWN-GRANT 1966 en de in mijn artikel geciteerde overzichten, in het bijzonder het overzicht van REICHLIN.)

Indien NOACH en VAN REES als „bewijs” eisen het aantonen van oestradiol-receptoren in de hypothalami van gedepimeerde vrouwen die de „pil” gebruiken, dan verwijzen zij hiermee, op gronden van symmetrie, het leeuwendeel van de farmacologie en endocrinologie tot het rijk der knaagdieren, met geen enkele relevantie tot de mens.

5. De omineuze bevinding van AURELL e.a. (1966) wordt bevestigd door het niet minder omineuze rapport van WYNN en DOAR (1966), die bij 102 jongere vrouwen die orale anti-conceptiva gebruikten, dezelfde ernstige stoornissen in het lipidenpatroon vonden (o.a. toeneming van de β -lipopro-

teïnen en gemiddelde atherogene index). Het is interessant hierbij aan te tekenen dat hier te lande Prof. MASTBOOM deze bevindingen voldoende omineus acht om een proefopstelling te ontwerpen om de bevindingen van WYNN en DOAR uit te breiden en te verdiepen. Dat de overlevingskansen van myocardpatiënten niet ondubbelzinnig bepaald worden door het bloedlipidenpatroon, betekent allermindst een negatie van het overstelpende bewijsmateriaal betreffende de relatie van de β -lipoproteïnen enz. tot de ontwikkeling van atherosclerose. Wel betekent dit dat andere werkingen, aanwezig in natuurlijke estrogenen, afwezig in kunstestrogenen, hier van grote betekenis zijn. Voor een indringende discussie hierover moge ik verwijzen naar de artikelen van SHIFF en BURN (1961) en JACOBSON (1964).

Voor een ernstige studie omtrent de relatie tussen het lipidenpatroon en aderverkalking zou ik de overzichten van MARSHALL (1964), STAMLER (1963), en de monografie van MOSES (1963) willen aanbevelen, waarbij ik de suggestie niet achterwege wil laten, mijn serie artikelen „Hormonen en aderverkalking” in *Spreekuur Thuis* (1966) als inleidende oriëntatie in deze gecompliceerde materie te raadplegen.

Op het vermoedelijk als kolder bedoelde progesteronargument wens ik niet serieus in te gaan. Ik volsta met een verwijzing naar de literatuur, en in het bijzonder de bevindingen van DAVIS e.a. (1961), neergelegd in het artikel „Long-term estrogen substitution and atherosclerosis”.

Ik ben samenvattend van oordeel, dat het fundament waarop de kritiek van de heren NOACH en VAN REES rust, te wankel is om haar aanvaardbaar te maken. Ik onthoud mij ervan, hieraan toe te voegen dat ik het betreurt dat de Redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* dit niet voldoende heeft onderkend. Dit zou getuigen, niet slechts van slechte smaak, doch van intellectuele geborneerdheid en arrogantie.

Literatuur: AURELL, M., K. CRAMER en G. RIJBO (1966) *Lancet* I, 291. — BROWN-GRANT, K. (1966) Hormones and the hypothalamus. *Brit. med. Bull.* 22, 273. — DAVIS, M. E., R. J. JONES en C. JAROLIM (1961) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 82, 1003. — EISENFELD, A. J. en J. AXELROD (1966) *Endocrinology* 79, 38. — GOODMAN, L. S. en A. GILMAN (1966) *The pharmacological basis of therapeutics*. 3e druk. The MacMillan Comp., New York. — HENNEMAN, P. H. (1964) *Clin. Obstet. Gynec.* 7, 531. — JACOBSON, P. (1964) *Ann. Otol. (St. Louis)* 73, 995. — KANE JR., F. J., R. J. DALY, J. A. EWING en M. H. KEELER (1967) *Brit. J. Psychiat.* 113, 265. — LISK, R. D. (1962) *Amer. J. Physiol.* 203, 493. — MARMORSTON, J., F. J. MOORE, C. E. HOPKINS, O. T. KUZMA en J. WEINER (1962) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 110, 400. — MARSHALL, N. B. (1964) Gonadal hormones and lipid metabolism. In: *Lipid pharmacology*, bl. 325. Acad. Press, New York. — MICHAEL, R. P. (1965) *Brit. med. Bull.* 21, 87. — MOSES, C. (1963) *Atherosclerosis*. Lea and Febiger, Philadelphia. — NETTER, A., Y. SALOMON en L. LAKEH (1963) *Gaz. méd. Fr.* 70, 37. — NOACH, E. L. en G. P. VAN REES (1967) *Ned. T. Geneesk.* 111, 1264. — PALKA, Y. S. en C. H. SAWYER (1964) *Amer. Zool.* 4, 289. — PAOLA, G. DI, F. PUCHYLU, M. ROBIN, R. NICHOLSON en M. MARTIN (1967) *Lancet* I, 1163. — SCHIFF, M. en H. F. BURN (1961) *Laryngoscope (St. Louis)* 71, 765. — SHORR, E. (1940) *Bull. N.Y. Acad. Med.* 16, 453. — STAMLER, J. (1963) The relationship of sex and gonadal hormones to atherosclerosis. In: *Atherosclerosis and its origin*, bl. 231. Acad. Press, New York. — WEINER, J. (1962) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 110, 400.