

Zijn progestatieve stoffen geïndiceerd bij dreigende abortus?

Het antwoord op vraag 38 (1975) over het nut van progestatieve stoffen bij dreigende abortus weerspiegelt slechts één van de bestaande opvattingen. Het lijkt mij gewenst ook nog een andere mening naar voren te brengen, daar anders de indruk gewekt kan worden dat de behandeling met progestativa zoals die in de Vrouwenkliniek te Leiden wordt toegepast, slechts een slag in de lucht is, misschien niet eens zonder risico's.

We zijn het met de beantwoorder van de vraag eens dat de „gewone” eenmalige, incidentele spontane abortus niet hormonaal behandeld moet worden. De meeste berusten op een chromosomale afwijking: autosomale trisomie, monosomie-XO, triploidie, enz. Het optreden van deze miskramen is volledig „toevallig”. Het wordt niet bepaald door uitwendige omstandigheden en het is niet erfelijk. Het berust op toevallige stoornissen bij een van de rijpingsdelingen van oö- of spermatogenese; meestal op non-disjunctie.

Bij habituele abortus echter ligt de kwestie moeilijker. Allereerst kan men er al over twisten of habituele abortus wel bestaat. Bij een normale abortuskans van 10% krijgt 1 op 1000 zwangere vrouwen alleen al door toeval 3 maal achtereen een miskraam en voldoet daarmee aan de definitie „habituele abortus”. Iedereen kent echter gevallen van 8 tot 10 opeenvolgende abortussen, nogal eens afgewisseld door late intra-uteriene vruchtdood, partus immaturus of praematurus, of perinatale sterfte. Het is onze stellige overtuiging dat deze gevallen vaker voorkomen dan alleen door het toeval kan worden verklaard.

Een belangrijk principieel punt is dat de onvermijdelijkheid, c.q. de onbehandelbaarheid, van habituele abortus nooit is aangetoond. Slechts bij uitzondering is vastgesteld dat recidiverende abortus berustte op een zich herhalende chromosoomafwijking (KHUUR 1974) of een andere letale factor (POLAND 1971). Wel staat vast dat ongeveer 5% van de „ouders” van habituele abortus een chromosomale afwijking heeft die als oorzaak aannemelijk is; meestal een autosomale translocatie. Over andere mogelijke oorzaken kan worden gezegd dat deze meestal, althans in Nederland en landen met een vergelijkbare socio-economische status, niet kunnen worden aangetoond. Een minderheid van de gevallen berust op uterus-afwijkingen, misschien op infectie met *Toxoplasma*, *Listeria* of *Mycoplasma hominis* (uiterst omstreden), of op diabetes en andere stofwisselingsziekten; tenslotte komen alle andere ziekten die de algemene gezondheidstoestand ernstig aantasten als oorzaak in aanmerking.

Heeft het nu zin om bij habituele abortus e causa ignota progestativa te geven of niet? Wanneer men aan-

neemt, zoals in het antwoord wordt gesteld, dat elke — dus ook „géén” — behandeling 70-80% succes oplevert, heeft het dat uiteraard niet, maar dit optimistische percentage staat in feite allerminst vast. Vrijwel alle publikaties waarin een dergelijk succes wordt vermeld, betreffen ook vrouwen met slechts twee opeenvolgende abortussen, ook de veel aangehaalde anti-progestativa-artikelen van SHEARMAN (1963) en GOLDZIEHER (1964). Daar de opeenvolging van twee abortussen meestal op toeval berust, is de prognose inderdaad gunstig. Over de prognose van vrouwen met nog geen enkele geslaagde zwangerschap en minstens 3 opeenvolgende abortussen bestaan echter geen harde gegevens. Hoewel niemand meer gelooft in de slechte prognosen van MALPAS (1938) en EASTMAN (1946) lijkt ons voor deze groep vrouwen 70-80% kans op een geslaagde volgende zwangerschap veel te optimistisch. Overigens kent iedereen uit zijn praktijk wel een geval waarbij het na 5 mislukkingen de 6e maal zonder enige behandeling wel goed ging.

De onbehandelbaarheid van habituele abortus staat dus niet vast, over de prognose bestaat onzekerheid, de oorzaak is meestal duister, maar nog steeds bestaat de mogelijkheid dat een deel ervan wordt veroorzaakt door tekort aan progesteron. De betekenis van progesteron voor het tot stand komen en in stand blijven van de zwangerschap via invloed op tuba-milieu, tuba-transport, blastokyst, nidatie en placentatie wordt, met een gestaag groeiend aantal publikaties, steeds duidelijker. Het is een voor de jonge zwangerschap onmisbaar hormoon. Ovariëctomie vóór de 7e zwangerschapsweek leidt tot abortus, tenzij progesteron wordt toegediend (CSAPO e.a. 1972).

Tegen de achtergrond van deze vraagtekens worden in de Vrouwenkliniek alhier sinds enkele jaren vrouwen, bij wie minstens 3 opeenvolgende zwangerschappen in abortus eindigden, behandeld met een in het begin tamelijk hoge dosis 17- α -hydroxyprogesteron-capronaat (Proluton-depot). Het aantal van deze vrouwen is te gering om een reële controlegroep te kunnen vormen. De afgelopen 6 jaar behandelden we 19 vrouwen nadat bij hen in totaal 88 zwangerschappen waren mislukt en van wie er geen een in leven gebleven kind had. Zestien van hen kregen een normaal kind, 2 zwangerschappen eindigden in abortus, 1 in partus immaturus. Een merkwaardige bijzonderheid is dat op 13 jongens slechts 3 meisjes werden geboren. JOHNSON e.a. (1975), die bij vergelijking met een placebo-groep wel een significant effect van 17- α -hydroxyprogesteroncapronaat konden vaststellen, vonden eveneens een jongens-meisjesratio van 2,3.

Wat tenslotte de opmerking betreft over eventuele, nog onbekende schadelijke gevolgen van progestativa lijkt ons de vergelijking met stilboestrol niet juist. De chemische structuur van stilboestrol, een synthetisch oestrogeen, afkomstig uit de hoek van de carcinogenen, is volkomen lichaamsvreemd, terwijl het 17- α -OH-progesteron — de basisstof van het veresterde depotpreparaat 17- α -OH-progesteroncapronaat — een normaal tussenproduct is in de steroidogenese en bovendien door het corpus luteum graviditatis in aanzienlijke hoeveelheden wordt geproduceerd. Tot dusver zijn geen teratogene effecten beschreven en ook door ons niet waargenomen. JOHNSON (1975) gaat uitvoerig in op eventuele schadelijke effecten, ook die op lange termijn, en komt tot de conclusie dat er bijzonder weinig redenen zijn om deze te veronderstellen. Veiligheidshalve eindigt hij met: „... these studies do not establish the long term safety of 17- α -hydroxyprogesteroncapronate”, maar dat geldt voor vrijwel alle in de zwangerschap toegediende pharmaca.

Samenvattend, wij schrijven het progestativum 17- α -OH-progesteroncapronaat voor bij ernstige gevallen van habituele abortus e causa ignota, bij zwangerschappen met een verhoogd abortusrisico, zoals na ovulatie-inductie met clomifeen of gonadotrope hormonen, en bij uiteenlopende zwangerschapbedreigende toestanden, zoals operaties in het begin van de zwangerschap. We hebben deze beslissing niet zo maar ge-

nomen, maar na zorgvuldige afweging van alles wat tot dusver over spontane éénmalige abortus en over habituele abortus bekend is.

LITERATUUR

- CSAPO, A. I. e.a. (1972) The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 112, 1061.
- EASTMAN, N. (1946) Habitual abortion. In: *Progress in gynecology*, Hfdst. I, bl. 262. Grune & Stratton, New York.
- GOLDZIEHER, J. W. (1964) Double-blind trial of a progestin in habitual abortion. *J. Amer. med. Ass.* 188, 651.
- JOHNSON, W. C. e.a. (1975) Efficacy of 17- α -hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *New Engl. J. Med.* 293, 675.
- KHUDR, G. (1974) Cytogenetics of habitual abortion; a review. *Obstet. gynec. Surv.* 29, 299.
- MALPAS, P. A. (1938) A study of abortion sequences. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 45, 932.
- POLAND, B. J. (1971) Embryonic development in patients with recurrent abortions. *Fertil. and Steril.* 22, 325.
- SHEARMAN, L. P. (1963) Double-blind study of effect of 17- α -OH-progesterone caproate on abortion rate. *Brit. med. J.* II, 292.
- Vraag 38 (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 1904.

Leiden, december 1975

J. WILDSCHUT

Academisch Ziekenhuis

Afd. Gynaecologie en Verloskunde

VRAAG EN ANTWOORD

(De beantwoording van de in deze rubriek gestelde vragen berust op gegevens, ons verstrekt door daartoe geraadpleegde deskundigen)

Tetanus-preventie

Vraag 3. Daar ik mijn praktijk in een nieuwbouwwijk heb waar iedereen zijn tuin aan het cultiveren is, bereiken mij regelmatig verzoeken voor profylactische toediening van tetanusvaccin c.q. booster-injecties met tetanusfosfaat-toxoïd voordat er gemest wordt. Er is dus nog geen sprake van een trauma, in welke vorm dan ook.

1. Hoe vaak komt tetanus tegenwoordig voor?
2. Heeft het zin aan deze vraag naar profylaxe bij volwassenen te voldoen, d.m.v. actieve en passieve immunisatie en booster-injecties? Kunt u ook literatuurverwijzingen geven?

Antwoord. Sinds 1945 is het aantal sterfgevallen ten gevolge van tetanus in Nederland geleidelijk afgenomen. Werden in de periode 1945-1949 nog 280 sterfgevallen aangegeven, in de laatste periode van 5 jaar (1970-1974) waarover gegevens beschikbaar zijn, was dit aantal gedaald tot 18. De morbiditeit is in deze periode ook duidelijk afgenomen. Het is niet geoorloofd het verloop van ziekte- en sterftecijfers met elkaar te vergelijken omdat de aangifte van tetanus onvolledig is. Een andere opmerkelijke bevinding is de ver-

schuiving naar oudere leeftijdsgroepen. In de periode 1952-1956 kwamen 36 pct van de aangegeven gevallen van tetanus voor bij personen boven de 20 jaar. Vijftien jaar later, in de periode van 1967-1971, was dit percentage toegenomen tot 88. Het absolute aantal aangegeven gevallen van tetanus nam in deze jaren af van 123 in de eerste periode tot 51 in de laatste periode. De teruggang berustte uitsluitend op een reductie van het aantal gevallen bij de jongere leeftijdsgroepen. Deze bevindingen vormen een duidelijke aanwijzing voor het succes van de routine-vaccinatie van kinderen tegen tetanus, waarmee in 1953 met de invoering van het gecombineerde vaccin tegen difterie, kinkhoest en tetanus een begin is gemaakt.

In tegenstelling tot de leeftijdsverschuiving is de geslachtsverdeling in de afgelopen 20 jaar gelijk gebleven. Onder de aangegeven gevallen zijn ongeveer 2½ maal zoveel mannen als vrouwen. Het ligt voor de hand aan te nemen dat dit verband houdt met de grotere kans op verwondingen bij mannen. Met stalmest bewerkte grond wordt veelal als de belangrijkste bron van besmetting beschouwd. Men bedenke echter dat tetanuskiemen eigenlijk overal kunnen voorkomen. Het is ge-