

## Het anti-androgene steroid cyproteronacetat. Klinische farmacologie en toepassing bij hirsutisme en acne

Met belangstelling kennis nemend van de veelbelovende resultaten van de behandeling van hirsutisme en acne door VAN WAYJEN en VAN DEN ENDE (1976) van 64 vrouwelijke patiënten met deze aandoeningen werd ik getroffen door een voor mij onverklaarbare controverse.

Immers, de door de auteurs in de aanvang van hun artikel vermelde dierproeven van NEUMANN e.a. (1964, 1967) toonden bij toediening van cyproteronacetat aan zwangere proefdieren bij *mannelijke foetussen feminisatieverschijnselen* aan, ter voorkoming waarvan de toediening aan fertiele vrouwelijke patiënten pas verantwoord is na uitsluiting van graviditeit en bovendien slechts in combinatie met ethynylestradiol, waardoor via „omgekeerde sequentie” een betrouwbare anti-conceptie wordt verzekerd.

Ook de oorspronkelijke publikatie van HAMMERSTEIN e.a. (1969) en de Androcur-introductie-brochure van Schering gronden hun aanbeveling van deze „omgekeerde sequentie-contraceptie” met deze combinatie op de dierproeven van NEUMANN en ter voorkoming van het risico van „intra-uterine Feminisering männlicher Foeten” bij een eventuele onverhoopte graviditeit.

Hoe nu in het licht van het bovenstaande VAN WAYJEN en VAN DEN ENDE deze „omgekeerde sequentie-anticonceptie” in het slot van hun artikel weliswaar aanbevelen, doch nu juist ter voorkoming van de *kans op masculinisatie van een vrouwelijke foetus* is niet alleen onbegrijpelijk voor een anti-androgeen-oestrogeen-combinatie doch ook in strijd met de door henzelf vermelde dierproeven en literatuur.

Een aanvullende verklaring voor deze schijnbare controverse zou zeker verhelderend kunnen werken.

*Literatuur:* HAMMERSTEIN, J. en B. CUPCEANU (1969) *Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat. Dtsch. med. Wschr.* 94, 829. — WAYJEN, R. G. A. VAN en A. VAN DEN ENDE (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 189.

Wassenaar, februari 1976

F. V. B. DUMOULIN

Door enkele attente lezers (w.o. collega DUMOULIN) werden wij gewezen op een foute en op een onduidelijke passage in ons artikel (VAN WAYJEN en VAN DEN ENDE 1976). Op pagina 194, tweede kolom, derde alinea staat dat toediening van cyproteronacetat aan een zwangere vrouw is gecontra-indiceerd wegens „kans op masculinisatie van een vrouwelijke foetus”. Dit moet zijn „kans op feminisatie van een mannelijke foetus”, naar analogie van de op pagina 189, eerste kolom, derde alinea vermelde dierproeven van NEUMANN e.a.

Onduidelijk is de laatste zin van de eerste kolom van pagina 194. Hierin staat vermeld dat meestal op de 24e tot 26e dag van de cyclus een onthoudingsbloeding optreedt. Dit is slechts juist als men de cyclus laat beginnen met de eerste dag van de therapie met cyproteronacetat en ethynylestradiol, zoals op pagina 192 wordt vermeld en met figuur 5 wordt geïllustreerd. Deze behandeling vangt meestal aan op de vijfde dag van de menstruatie.

Gynaecologen zijn echter gewoon, de menstruatiecycclus te laten beginnen op de eerste dag van de ongesteldheid, waar-

bij de toediening van de genoemde middelen dus aanvangt op de 5e dag en eindigt op de 26e dag. De onthoudingsbloeding komt drie tot vijf dagen later, dus op de 29e tot 31e dag. Bij deze telling hervat men de medicatie niet op de 28e dag van de cyclus, doch op de 33e dag, evenwel toch 28 dagen na het begin van de eerste behandeling.

*Literatuur:* WAYJEN, R. G. A. VAN en A. VAN DEN ENDE (1976) 120, 189.

Amsterdam, februari 1976

R. G. A. VAN WAYJEN

## Urine-incontinentie bij de vrouw

In een instructieve klinische les over incontinentie door een blaasfistel concludeert HASPELS (1976) dat elke vrouw met incontinentia urinae recht heeft op een uitvoerig onderzoek, waarbij samenwerking met de uroloog noodzakelijk is. Zonder aan dit recht afbreuk te doen en in het midden latend wat een uitvoerig onderzoek omvat, komt mij de zo noodzakelijke samenwerking met de uroloog in het algemeen weinig zinvol, opgedrongen en kunstmatig voor, en zeker garandeert deze de patiënt nog geen adequate behandeling. De uroloog is weliswaar onbetwist de uro-genitale chirurg voor de man, maar de gynaecologie dankt juist haar bestaan als een aparte discipline mede aan het feit dat de onderste urinewegen van de vrouw een speciale aandacht opeisen. De 19e- en 20e-eeuwse gynaecologen van naam hebben zich allen zonder uitzondering intensief beziggehouden met de urogynaecologie; vooral de naam HOWARD KELLY (John Hopkins Hospital, Baltimore) mag in dit verband, onder meer als uitvinder van de speciale cystoscoop voor de vrouw (1893), extra worden genoemd.

De hedendaagse trend in de speciële geneeskunde om onder meer ook het bekken van de vrouw in aparte vakjes te verdelen, heeft maar al te dikwijls tot gevolg dat de totaliteit van de patiënt over het hoofd wordt gezien. Een enquête onder de opleidingsklinieken voor urologie en obstetrie-gynaecologie in Nederland (DE BRUIN 1975) bevestigde dit reële gevaar en de vraag dient te worden gesteld of men met deze ontwikkeling moet leren leven. Embryologisch, anatomisch en functioneel zijn de onderste urinewegen en de vrouwelijke genitalia zeer nauw met elkaar verbonden waardoor de symptomatologie veelzijdig en verrassend kan zijn. Zonder de urologen voor de voeten te willen lopen of te onderwaarderen en de vrouwenartsen tot universele doe-het-zelvers aan te moedigen, vraagt het belang van de vrouw dwingend, de typisch vrouwelijke urologie als een integraal deel van de verloskunde en gynaecologie te blijven beschouwen.

Ik deel de opvatting van HASPELS dat patiënten met cervixcarcinoom in speciale centra behandeld moeten worden. Wel dient men daarbij te beseffen dat de radicaliteit van de abdominale of vaginale ingreep voor een aanzienlijk deel medebepaald wordt door het vermogen van de operateur in het bijzonder de onderste urinewegen te identificeren en lege artis van de genitalia interna en de hen omringende weefsels vrij te prepareren. Maar ook in de routine van de dagelijkse praktijk dient men erop bedacht te zijn dat dezelfde operationele problemen zich even uitgebreid en overwachts kunnen voordoen bij keizersnede en bij benigne gynaecologische afwijkingen (prolapsus vaginae, intraligamentaire tumoren, endometriose, fibrose); de patiënten uit de klinische les illu-

streren dit. Het gemiddelde peil van de gynaecologie als deel van de geneeskunde wordt dan ook evenzeer bepaald door de slechtste als door de beste beoefenaar.

Nieuwe endoscopische technieken (handzame optiek, koud licht, koolzuur) stellen iedere vrouwenarts in staat de urethra en de blaas poliklinisch vrijwel even gemakkelijk te onderzoeken als de vagina en de cervix. Simultane drukmetingen beperken zich niet alleen tot de blaas, maar zijn nu ook in de verloskunde voor de uterus holte gemeengoed geworden. Tijdens de opleiding zal dan ook de aankomende vrouwenarts de gelegenheid moeten krijgen naast een gedegen operatieve urogynaecologische scholing, zich de verschillende urodynamische onderzoeksmethodes eigen te maken. De vooruitgang van de geneeskunde vraagt bij voortduring dat datgene gedaan wordt wat gedaan behoort te worden en vraagt geen discussie over wie het zal doen. Elke vrouw met urine-incontinentie mag zich getroost weten door de gedachte dat de scheiding tussen urologie en gynaecologie niet waterdicht is.

*Literatuur:* BRUIN, A. J. J. DE (1975) *Pitfalls in managing urinary stress incontinence*. IX European congress international college of surgeons, 37. — HASPELS, A. A. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 129.

Nijmegen, januari 1976

A. J. J. DE BRUIN

Met collega DE BRUIN deelde ik de bijzondere belangstelling voor de patiënte met urine-incontinentie. Toch zou ik mijzelf als doe-het-zelver beschouwen, als er geen multidisciplinair team aanwezig zou zijn. In onze incontinentiewerkgroep is samenwerking tussen uroloog en gynaecoloog zo vanzelfsprekend en wederzijds gewaardeerd, dat wij nauwelijks kunnen begrijpen dat men een dergelijk teamwork elders weinig zinvol, opgedrongen en kunstmatig zou kunnen vinden. Behalve de verloskunde en gynaecologie in engere zin, moet de aankomende vrouwenarts zich reeds veel eigen maken: de endocrinologie, het vruchtbaarheids-onderzoek, anticonceptie, de seksuologie, de psycho-sociale zorg, de moderne bewaking, echografie, biochemie, etc. Of collega DE BRUIN de verschillende urodynamische onderzoeksmethoden niet een te zwaar accent geeft ten opzichte van deze andere ontwikkelingen binnen ons vak, is een punt dat een interessante discussie op zou kunnen leveren!

Utrecht, februari 1976

A. A. HASPELS

## De tijd moet het leren

Prof. ZWAVELING snijdt in zijn boeiende klinische les (1976) — als ik het wel heb niet bedoeld — een interessant probleem aan. Het probleem is samengevat en verborgen in de zin in de laatste alinea: „Van tevoren moet vastgesteld worden of er een kans op genezing is”, waarop Prof. ZWAVELING dan laat volgen: „Is dat het geval — ook al zou dat grote offers vragen — dan moet men bereid zijn tot zo nodig grote ingrepen”.

Iedereen zal het met Prof. ZWAVELING eens zijn dat, als er geen kans op genezing is, ingrepen ter genezing zinloos zijn. Het begrip kans wordt door hem echter wat

kansloos gehanteerd. Kans 0,9; 0,5; 0,1; 0,01? Al deze kansen worden op één hoop geveegd wat betreft de besluitvorming. Ik ben er helemaal niet van overtuigd dat bij een kans van 0,01 — ook al zou dat grote offers vragen — men bereid moet zijn tot zodanig grote ingrepen. De offers worden namelijk gebracht door de patiënten die de „prijs uit de loterij” niet trekken, maar dan wel een veel groter offer aan menselijk leed dan door degenen die een „niet” hebben getrokken in de Staatsloterij.

Om het kort te stellen: hoe ver mag de arts gaan met „heroïsche ingrepen”? Laat hij bij zijn besluitvorming (en bij die van de patiënt) de statistiek en waarschijnlijkheidsrekening een woordje meespreken? De twee beschreven patiënten zijn op het nippertje gered, maar tot welke prijs; hoeveel niet geredde patiënten staan hiertegenover? De apodictische uitspraak dat „behandeling nalaten op grond van het feit dat de prognose waarschijnlijk, doch niet met zekerheid ongunstig is, de patiënt te kort doet” zou ik in zijn absolute zin niet willen onderschrijven.

*Literatuur:* ZWAVELING, A. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 81.

's-Gravenhage, februari 1976

R. DRION

Het is onmogelijk te zeggen hoe groot de kans op genezing moet zijn, aangezien het niet zinvol is statistische gegevens toe te passen op één individu. Behalve geneeskunde zal ook de geneeskunst, dat wil zeggen ervaring en een juiste beoordeling van de situatie, hierbij een grote rol spelen.

Het is onjuist, te stellen dat de patiënten die niet te genezen zijn van hun „tumorziekte”, door een grote operatie slechts leed wordt toegebracht. Juist de primaire tumor kan zeer veel lijden veroorzaken, vaak meer dan metastasen. Een goed voorbeeld hiervan zijn de tumoren in het hoofd-halsgebied, evenals die in het verloop van de tractus digestivus. Zie hiervoor ook mijn klinische les „Chirurgische palliatie bij tumoren van de tractus digestivus” (1976).

*Literatuur:* ZWAVELING, A. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 226.

Leiden, februari 1976

A. ZWAVELING

## Moderne geneesmiddelen tegen tuberculose

Het artikel van Dr. ROOSENBERG (1976) bevat een algemene inleiding, waarin de epidemiologie van de tuberculose behandeld wordt. Terecht merkt de schrijver op dat morbiditeit en mortaliteit van de tuberculose reeds dalende zijn ver voor de toepassing van de moderne chemotherapeutica. Hij had eraan kunnen toevoegen, dat deze daling reeds begon — ik spreek voor Nederland — rond de eeuwwisseling.

Evenzeer terecht schrijft Dr. ROOSENBERG dat de oorzaak daarvan gezocht moet worden in de verbetering van de sociaal-economische en hygiënische toestand van de bevolking, waarbij het tekort aan voeding als belangrijkste consequentie van armoede of oorlogshandeling desnoods