

arts het belangrijkste aandeel in de perinatale bewaking heeft, namelijk het herkennen of, wanneer en hoe dat nodig is.

De vraag of de huisarts nog iets zou kunnen bijdragen aan een verdere daling van de perinatale sterfte is daarmee dan ook in positieve zin beantwoord.

De pil-er-na*

DOOR PROF. DR. A. A. HASPELS**

In samenwerking met artsen, werkzaam aan enkele universiteitsklinieken, aan Protestantse Stichting Verantwoorde Gezinsvorming (P.S.V.G.) en aan Dr. Jan Rutgersbureaus — vroeger Nederlandse Seksuele Hervorming (N.V.S.H.) — werd in het geval van falende anticonceptie 25 tot 50 mg (later 30 tot 50 mg) diethylstilboestrol (Stilboestrol) of 2 tot 5 mg (later 3 tot 5 mg) ethinyl-oestradiol (Lynoral) per dag toegediend gedurende vijf dagen, te beginnen binnen 48 uur, bij voorkeur binnen 24 uur, post coïtum.

Bij evaluatie van 100 patiënten (Haspels 1970) bleek 53 procent Stilboestrol en 47 procent Lynoral te hebben gekregen. Bij gebruik van de opgegeven dosering werd in deze serie geen zwangerschap gezien. Emmens propageert de volgens ons te lage doseringen van 5 tot 50 mg Stilboestrol of 0,5 mg Lynoral. Bij een dosis van 1 mg Lynoral (volgens ons eveneens te gering) door de betreffende arts voorgeschreven, werd eenmaal een zwangerschap waargenomen.

Mevrouw A, 33 jaar oud, had twee kinderen. De cyclus bedroeg 28 dagen, de duur der menses vier tot vijf dagen. De laatste menstruatie was op 21 december '69, de datum van de coïtus was 27 december '69. De huisarts schreef haar 1 mg Lynoral voor gedurende twaalf dagen. Er trad in de periode van 11 tot 16 januari een licht bloedverlies op. Patiënte bleek zwanger te zijn; zij werd ingeschreven bij de polikliniek Verloskunde. Na een amenorroe van 40 weken beviel zij van een gezonde dochter van 3 450 gram.

Maers zag eveneens zwangerschappen na te lage doses (3 tot 10 mg) Stilboestrol namelijk vijf graviditeiten uit acht cycli!

Wanneer de vrouw later dan 36-48 uur post coïtum met de oestrogenen begint of wanneer bij herhaling in dezelfde cyclus werd of wordt gecoïteerd, is ook mislukking mogelijk. Een patiënte kreeg van haar gynaecoloog gedurende acht dagen 25 mg diethylstilboestrol toegediend, zij maakte mogelijk een extra-uteriene graviditeit door.

* Voordracht, gehouden tijdens de Boerhaave Cursus „Nieuwe ontwikkelingen in de verloskunde en de gynaecologie van belang voor de huisarts”, Leiden, 11-12 december 1970

** Uit de Universiteitskliniek voor Verloskunde en Gynaecologie. Academisch Ziekenhuis, Utrecht.

Eckenhausen, F. W. A study of the perinatal acid-base equilibrium. Academisch proefschrift, 1969 Leiden.
Hon, E. H. (1959) Amer. J. Obst. Gynec. 77, 1084.
Kubli, F. Fetalen Gefahrenzustände und ihre Diagnose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966.
Saling, E. Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966.
Wiesenhaan, P. F. Foetografie. Academisch proefschrift Leiden.

Samenvatting. Bij achthonderd vrouwen, die kort na een onbeschermd coïtus gedurende vijf dagen hoge doses oestrogenen hadden gebruikt, bleek de kans op zwangerschap zeer klein. In de basale temperatuurcurve werd een daling van de basale temperatuur gezien tot preovulatoire waarden. Waarschijnlijk wordt implantatie in de uterus voorkomen door versnelde uitstoting van het ovum en/of verandering van het endometrium. Remming van de productie en/of remming van het vrijkomen van progesteron uit het corpus luteum zou een rol kunnen spelen.

Bijwerkingen als misselijkheid en braken kunnen worden verminderd door de toediening van een anti-emeticum.

Verdere onbeschermd coïtus in de betreffende cyclus moet worden ontraden, daar de luteale fase tijdelijk wordt onderdrukt en een andere fase wordt geïnduceerd, die hoewel op zichzelf niet abnormaal, ongeschikt is voor de implantatie van de blastocyste. Tot nu toe is nog niet bekend hoe lang deze fase duurt.

Een verzoek om de pil-er-na dient als een noodsignaal te worden beschouwd. Hulpverlening begint met de „morning-after-pill”, doch dient in een definitieve vorm van anticonceptie als onderdeel van een integrale begeleiding te worden omgezet.

Patiënte 56, geboren 24-1-'45, maakte drie zwangerschappen door. De laatste menstruatie vond plaats op 10 maart '68, de coïtus op 22 maart, dus op de dertiende dag van de cyclus (normale cyclus van 28 dagen). Zij kreeg diethylstilboestrol (25 mg) gedurende acht dagen toegediend, dus drie dagen langer dan door ons was geadviseerd, vanaf 12 uur post coïtum. De menstruatie bleef uit; tien dagen later werd de pregnosticonreactie positief (positieve uitslag op 18, 19, 20, 23 en 24 april '68).

Bij curettage werden geen vlokken en geen choriale elementen gezien, een deciduale reactie bleek niet aanwezig te zijn. Er waren buisjes in het secretie- en proliferatiestadium en er bestond een compact stroma (Dr. J. Huisjes te Groningen).

Op 1 mei was er een gering bloedverlies dat tot 4 mei duurde. Op 5 mei werd een zwelling rechts naast de uterus gevoeld, de bezinkingssnelheid der erythrocyten bedroeg 13 mm na 1 uur en de waarschijnlijkheidsdiagnose extra-uteriene graviditeit werd gesteld. De zwelling verdween zonder actieve therapie. Van 14 tot 18 mei vond „een menstruatie” plaats. Helaas is het absolute bewijs dat de diagnose juist was niet geleverd, omdat patiënte niet werd geopereerd.

Het totale aantal patiëntenobservaties is intussen uitgebreid tot 800. Eén zwangerschap werd geconstateerd bij een dosering van 2 mg ethinyl-oestradiol.

Patiënte (421), geboren 21-8-'36, maakte twee zwangerschappen door. De laatste menstruatie vond plaats op 12-4-'70, bij een regelmatige cyclus van 26 dagen. De datum van de coïtus was 24-4-'70, dus op de dertiende dag van de cyclus, dertien dagen voor de te verwachten menstruatie. Met de toediening van ethinyl-oestradiol (2 mg per dag) werd 20 uur post coïtum begonnen, er werd geen anti-emeticum toegediend. Patiënte was misselijk en heeft eenmaal gebrakt. Zij werd in Rotterdam geaborteerd.

Eén patiënte (171), 19 jaar oud, werd zwanger na een coïtus op de elfde dag van de cyclus. Zij gebruikte 2 mg Lynoral van de vijftiende tot de negentiende dag, dus zij begon pas vier dagen post coïtum!

Morris heeft mij schriftelijk medegedeeld, dat ook op grond van zijn observaties met apen het waarschijnlijk aanbeveling verdient niet 2 mg, maar tenminste 3 mg ethinyl-oestradiol toe te dienen!

Toegepast preparaat. De keuze van het steroid ethinyl-oestradiol of het non-steroid diethylstilboestrol werd aan de betreffende arts overgelaten. Bij evaluatie van 800 patiënten bleek 61 procent ethinyl-oestradiol (Lynoral) te hebben gebruikt (2-6 mg) en 37 procent 25 tot 50 mg diethylstilboestrol (Stilboestrol); 2 procent kreeg andere medicamenten of men vergat het soort oestrogenen te vermelden. Over het begin der behandeling met de oestrogenen post coïtum zijn de gegevens samengevat in tabel 1

Leeftijd. De leeftijd van de vrouwen varieerde van 14 tot 52 jaar met een top bij 22 jaar (zie figuur).

Cyclusveranderingen. Bij de eerste 500 patiënten werd het cyclusbeloop nagegaan. Bij 13,8 procent was de cyclus waarin de oestrogenen werden ingenomen, vijf of meer dagen korter dan gebruikelijk; bij 16,4 procent vijf of meer dagen langer dan gebruikelijk. Er bestond dus in ruim 30 procent een ernstige verstoring van de betreffende cyclus.

Wanneer men bedenkt dat gedurende vijf dagen 40- tot 100-maal de hoeveelheid ethinyl-oestradiol wordt ingenomen dan de hoeveelheid welke een vrouw inneemt wanneer zij een oraal contraceptivum — 50 microgram ethinyl-oestradiol bevattend — gebruikt, dan is het niet verwonderlijk dat deze hoge doses een centrale en/of een perifere werking kunnen uitoefenen. Het doet blijkbaar niet ertoe dat oestrogenen nodig zijn voor de implantatie.

Volgens Emmens is bovengenoemde verbinding een nidatieremmer bij alle dieren die daarop zijn onderzocht: konijn, hamster, rat, muis en aap. Bij de rat en de muis is de hoeveelheid oestrogenen nodig om nidatie te remmen 50- tot 100-maal groter dan de hoeveelheid nodig om nidatie mogelijk te maken. De cycli volgend op de verstoorde cyclus waren voor zover tot nu toe kon worden nagegaan normaal ovulatoir. Verder onderzoek hiernaar wordt nog verricht.

Gegevens betreffende patiënten met een verstoring van het bloedingspatroon zijn te vinden in tabel 2.

Na evaluatie van 500 patiënten werd, gezien de cyclusstoornissen, geadviseerd de patiënten terug te zien op de tweede dag van de te verwachten menstruatie. Indien nog geen bloeding was opgetreden, werd geadviseerd gedurende enkele dagen een gestagene stof zoals bijvoorbeeld Lynestrenol (10 mg) gedurende vijf dagen voor te schrijven. Als regel trad dan een terugtrekkingsbloeding op.

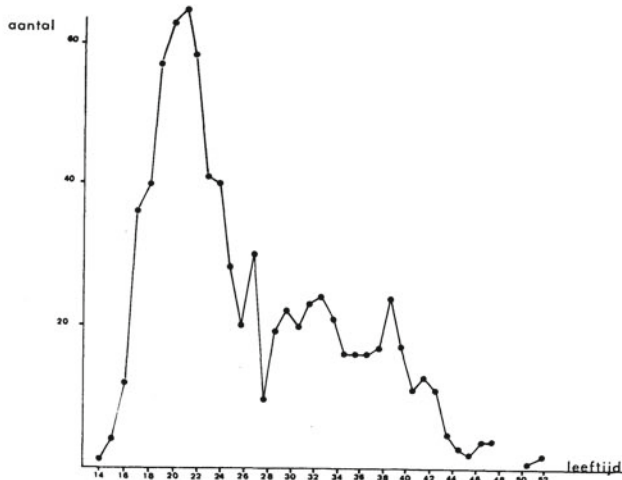
Bijwerkingen. Deze zijn samengevat in tabel 3 en voor elk der beide preparaten in tabel 4. Aan 189 van 486 patiënten (39 procent) werd samen met de Lynoral een anti-emeticum toegediend, aan 100 patiënten van 294 (34 procent) samen met de Stilboestrol.

Aan de patiënten moet worden medegedeeld dat bij braken binnen een uur na het innemen van een tablet, een extra tablet dient te worden ingenomen na een anti-emeticum. Zou patiënte alle tabletten uitbraken, dan is oestrogeentoediening per injectie aangewezen. Slechts enkele malen was dit het geval. Men kan dan zes ampullen van 5 mg dimenformon inspuiten. De volgende dag kunnen weer tabletten worden ingenomen. Vaak beperkt de misselijkheid zich tot de eerste dag. *Diczfalussy* zag minder misse-

Tabel 1. Begin behandeling post coïtum.

Tijdsduur niet langer dan	Aantal	Percentages	
Een dag	571	71,4	} 87
Twee dagen	127	15,9	
Drie dagen	25	4,1	} 6
Vier dagen	18	2,3	
Onbekend of na vier dagen	59		7
Totaal	800		100

Aantal geobserveerde vrouwen gerangschikt naar leeftijd.



lijkheid en braken bij een dosering van 5 mg dan bij 1 mg ethinyl-oestradiol.

Tabel 2. Patiënten met een verstoring van het bloedingpatroon na toediening van Lynoral respectievelijk Stilboestrol (totale aantal 800).

Aard der verstoring	Lynoral		Stilboestrol		Totaal	
	Aantal	Percentage	Aantal	Percentage	Aantal	Percentage
Korter:						
Tien dagen of meer	14	1,8	8	1,0	22	2,8
Vijf tot negen dagen	47	5,9	29	3,6	76	9,5
Verkorting cyclus meer dan vijf dagen in het totaal						
	61	7,6	37	4,6	98	12,3
Langer:						
Vijf tot negen dagen	29	3,6	20	2,5	49	6,1
Tien dagen of meer	31	3,9	16	2,0	47	5,9
Verlenging cyclus meer dan vijf dagen in het totaal						
	60	7,5	36	4,5	96	12,0

Tabel 3. Aard der klachten gedurende de toediening van oestrogenen bij 800 patiënten.

Klachten	Aantal	Percentages
Geen	314	39
Misselijk	359	45
Braken	141	18
Pijn mammae	108	15
Menorragie	66	8
Hoofdpijn	14	2
Moeheid	12	2
Geprikkeld	2	0,3
Gewichtstoename	6	1
Amenorroe	8	1
Duizeligheid	6	0,8
Buikpijn	12	1,5
Sufheid	5	0,6
Toename libido	2	0,3
Andere klachten	36	3,3

Tabel 4. Verdeling van de klachten over beide preparaten.

Klachten	Lynoral		Stilboestrol	
	Aantal	Percentage	Aantal	Percentage
Geen	200	41	114	39
Misselijkheid	207	43	152	52
Braken	86	17	55	19
Pijnlijke mammae	73	15	35	12
Menorragie	44	9	22	7

Werkingshypothesen. Deze zijn de volgende: 1 versneld ovumtransport door de tubae; 2 langzaam ovumtransport; 3 veranderingen van de blastocyste; 4 veroudering van het endometrium; 5 metabole en histochemische veranderingen van het endometrium; 6 remming van de secretie van het luteïniseringshormoon, remming van de progesteronproductie in het corpus luteum.

Het feit dat grote hoeveelheden oestrogenen door zwangere vrouwen worden uitgescheiden, maakt het reeds op theoretische gronden waarschijnlijk dat de periode, waarin behandeling met oestrogenen doeltreffend is, betrekkelijk kort zal zijn.

Commentaar. Bij 60 procent van de patiënten had de coïtus plaatsgevonden tussen de tiende en zeventiende dag van de te verwachten menstruatie (bij 48 procent tussen de twaalfde en zestiende dag). Men is nooit zeker of inderdaad conceptie heeft plaatsgevonden of dat deze bij normale spermavitaliteit alsnog zal plaatsvinden. In het algemeen wordt een tijd van drie dagen als overlevingsduur voor spermatozoën aangenomen.

Morris en Van Wageningen beschreven conceptie na een inseminatie zeven dagen voor de temperatuurverhoging in de betreffende cyclus. Het is echter ook mogelijk, dat het temperatuurverloop afwijkend was en de conceptie dus vier tot vijf dagen voor de temperatuurverhoging plaatsvond. *Morris* zag bij rhesus-apen in 32 procent der gevallen zwangerschappen ontstaan na één coïtus in de vruchtbare periode. Er werden geen zwangerschappen bij dezelfde apen waargenomen wanneer oestrogenen werden toegediend.

Mears zag vijf zwangerschappen uit acht cycli indien een te lage dosis oestrogenen (3 tot 10 mg Stilboestrol) werd toegediend. *Bacic en medewerkers* stelden drie zwangerschappen bij vier vrouwen vast die 5 mg ethinyl-oestradiol kregen van de 21e tot de 28e dag van de cyclus. *Morris en medewerkers* zagen geen zwangerschappen bij honderd vrouwen die coïteerden in de vruchtbare periode, terwijl hoge doses oestrogenen werden toegediend. Eén vrouw werd zwanger die een te lage dosis had gebruikt. Door ons werd één zwangerschap onder een totaal van 800 vrouwen vastgesteld die 2 mg ethinyl-oestradiol post coïtum gebruikten; eenmaal werd een zwangerschap vastgesteld bij gebruik van de te lage dosering van 1 mg. Verdere onbeschermd samenleving in de betreffende cyclus moet worden ontraden.

Statistiek. Het is moeilijk de statistische significantie van een en ander vast te stellen. Het feit dat een vrouw post coïtum niet zwanger wordt, betekent niet dat een succesvolle contraceptie werd beoefend. Redenen voor onzekerheid zijn dat haar vruchtbaarheid mogelijk nog niet is bewezen of dat de coïtus kan hebben plaatsgehad met een man van wie niet bekend is dat hij inderdaad vruchtbaar is. Het is daarom belangrijk een groot aantal patiënten in het onderzoek te betrekken. Het

voornemen is om door te gaan tot vijfduizend observaties.

Ethiek. Over beginnend leven kan worden gedacht in termen van bevruchte eicel, voortgaande celdeling, celdifferentiatie van het foetale leven, implantatie in de uterus etcetera.

Sporken hecht grote waarde aan het nidatiemoment in het menswordingsproces; hij vindt daarom dat intra-uteriene pessaria (i.u.d.) niet zonder meer op één lijn mogen worden gesteld met abortiva. Dit betekent voor *Sporken* concreet: „Het lijkt ethisch aanvaardbaar zijn toevlucht tot deze methode te nemen in noodsituaties, hetzij bij family planning, hetzij bij bevolkingsplanning”. Sprekend over de „morning-afterpill” trekt *Sporken* een parallel met het i.u.d.: „In noodgevallen (zoals bijvoorbeeld verkrachting) lijkt het gebruik ethisch aanvaardbaar”.

Aanvankelijk (in 1966) schreven wij oestrogenen post coïtum voor na verkrachting. Later werd de indicatie uitgebreid tot tijdig ontdekte mislukte contraceptie. Men is daarbij vanzelfsprekend nooit zeker ervan dat inderdaad conceptie heeft plaatsgevonden. Bijna iedere arts zal in een verkrachtings-situatie een „morning-after-pill” prefereren boven een abortus arte provocatus. Een ieder zal echter voor zichzelf moeten uitmaken waar hij of zij de grens meent te moeten trekken.

Naar mijn mening heeft de patiënte zelf hierin de grootste stem. De arts behoort, indien dit wordt gewenst, genoemde oestrogenen post coïtum voor te schrijven. Zo hij meent dat niet te kunnen doen, moet hij de patiënte doorsturen bijvoorbeeld naar een collega verbonden aan een bureau van de P.S.V.G. of de Dr. J. Rutgersstichting, waar een dergelijke bereidheid wel bestaat.

Conclusie. Ethinyl-oestradiol in een dosering van 3 tot 5 mg of 30 tot 50 mg Stilboestrol toegediend gedurende vijf dagen post coïtum voorkomt implan-

tatie in de uterus bij de mens. Men dient de kuur binnen 48 uur, bij voorkeur echter binnen 24 uur post coïtum aan te vangen. Het eenmaal geïmplanteerde ovum wordt bij de mens door toediening van deze verbindingen niet beschadigd.

Op grond van mogelijke cyclusveranderingen en bijwerkingen is genoemde methode niet aangewezen voor routinegebruik. Als noodoplossing bij verkrachting, onverwachte coïtus en mislukte anti-conceptie, bijvoorbeeld bij lekkage van een condoom, is toepassing van deze medicatie een waardevolle aanvulling van de mogelijkheden tot hulpverlening gebleken.

Summary. The morning-after-pill. In 800 women given large doses of oestrogens during five days shortly after an unprotected coition, the chance of pregnancy proved to be very low. The basal temperature curve was found to decline to preovulatory values. Implantation in the uterus is probably prevented by accelerated ejection of the ovum and/or a change in the endometrium. Inhibition of the production and/or inhibition of the release of progesterone from the corpus luteum might play a role.

Side effects such as nausea and vomiting can be reduced by administration of an anti-emetic.

Subsequent unprotected intercourse during the same cycle should be discouraged because the luteal phase is temporarily suppressed, and another phase is induced which, although not abnormal per sé, is unsuitable for implantation of the blastocyst. The duration of this phase remains to be established.

A request for the morning-after-pill should be interpreted as a distress signal. Help begins with the morning-after-pill but should be changed to a definitive form of contraception as part of integral guidance.

Bacic, M., A. Wesselius de Casparis en E. Diczfalusy (1970a) Amer. J. Obstet. Gynec. 107, 531-534

Diczfalusy, E. (1969) Personal Communication.

Emmens, C. W. (1970) Brit. med. Bull. 26, 45.

Haspels, A. A. The Morning-after-pill A Preliminary Report I.P.P.F. Med. Bull. 1, Bandung Conference, 1969.

Haspels, A. A. (1970) huisarts en wetenschap 13, 91

Morris, J. Mcl. en G. van Wagenen (1967). Post coital contraception. Proceedings 8th Int. Conf. of I.P.P.F., Santiago Chile. (1967).

Morris, J. Mcl. (1970) Personal communication.

Sporken, P. Inleiding tot een medische ethiek. Voorlopige diagnose. Ambo, Utrecht, 1969.