

male eetlust eigenlijk nooit een psychogeen veroorzaakt symptoom en zouden ze dus, ook zonder de diagnose myasthenie, tot verdere verwijzing aanleiding hebben moeten geven. Ik wil hier opnieuw stellen dat de laatste arts het altijd gemakkelijker heeft dan de eerste.

Zoals uit de ziektegeschiedenissen blijkt, staan ons 3 therapeutische mogelijkheden ten dienste: cholinesteraseremmers (neostigmine, pyridostigmine, ambenonium (Mytelase)), thymectomie en prednison.

Pyridostigmine en neostigmine, in 3-6 doses over de actieve periode toegediend, hebben bij de meeste patiënten een gunstig effect op hun uithoudingsvermogen. Het effect neemt na de eerste weken vaak wat af, zodat ondanks het verhogen van de dosis toch een aanzienlijke beperking van de validiteit blijft bestaan. Het is mede daarom dat bij patiënten onder de leeftijd van 40 jaar die de ziekte korter dan 3-5 jaar hebben, het verwijderen van de zwezerik (thymectomie) is geïndiceerd, daar proefondervindelijk is gebleken dat binnen een jaar na deze ingreep 60-70% compleet geneest of belangrijk verbetert, hetgeen zonder deze ingreep bij 15-20% is te verwachten.

Waarom deze ingreep succes heeft, is nog steeds niet opgehelderd. Na het 40e jaar heeft thymectomie weinig succes. Het weefsel dat bij operatie wordt verwijderd

na het 40e jaar blijkt weinig actief thymusweefsel en voornamelijk vet te bevatten.

Bij oudere mensen komt naast de conventionele therapie met cholinesteraseremmers een hoge dosis prednison, ééns per 48 uur toegediend, in aanmerking. Ook deze therapie heeft niet bij alle patiënten succes en het werkingsmechanisme (immunosuppressie, directe werking op het ACh-metabolisme) is niet opgehelderd. Niettemin kan prednison tóch als een belangrijke aanwinst worden beschouwd.

Hoewel myasthenie een vrij zeldzame ziekte is (16 nieuwe gevallen in Amsterdam tussen 1961 en 1965, d.w.z. incidentie van 0,28/100.000/jaar) loont het in alle opzichten, de diagnose in een vroeg stadium te stellen. Men dient eraan te denken bij alle patiënten met ptosis, dubbelzien en zwakte van de spieren die door de hersenzenuwen worden geïnnerveerd. Wanneer u bemoeienis heeft met patiënten lijdend aan een „spierziekte” met ptosis en dubbelzien, dient u de diagnose myasthenie te overwegen, zelfs als u in het bezit bent van specialistische rapporten waarin uitslagen vermeld staan van spierbiopten en elektromyografisch onderzoek, die aanleiding hebben gegeven tot een andere diagnose.

Universiteit van Amsterdam, juli 1975

OORSPRONKELIJKE STUKKEN

Behandeling van hirsutisme met cyproteronacetaat

N. LACHINSKY¹, J. L. VAN VELDE² EN DR. J. WILDSCHUT³

De behandeling van hirsutisme is tot nu toe voor dermatoloog, gynaecoloog en endocrinoloog een teurstellende aangelegenheid geweest. De toediening van corticosteroiden of ovulatiereemmende middelen bleek een nauwelijks bevredigende therapie, zodat cosmetische behandelingen, hoewel tijdrovend en duur, nog relatief het beste resultaat gaven.

Vanaf 1969 verschenen in de literatuur de eerste gunstige berichten over de behandeling van hirsutisme met anti-androgenen (HAMMERSTEIN en CUPCEANCU 1969; NEALE e.a. 1971; VAN WAYJEN en VAN DEN ENDE 1973a en b; LEBEAU en VOKAER 1972; ZAUN 1972; HAMMERSTEIN en LEBEAU 1973; NEUMANN 1973 en BRAENDLE e.a. 1974).

SAMENVATTING

29 vrouwen met hirsutisme werden cyclisch behandeld met een combinatie van cyproteronacetaat en ethinylestradiol. Na een behandeling van 8 maanden werd een matige tot goede verbetering gezien bij 20 van de 23 patiënten. De 14 patiënten die 12 maanden behandeld waren, toonden allen een matige tot goede verbetering. Het idiopathisch hirsutisme en het hirsutisme bij het Stein Leventhal-syndroom reageren beide even goed op deze therapie.

Anti-androgenen zijn stoffen die de werking van natuurlijke androgenen op de eindorganen remmen. Vanaf 1962 werden door NEUMANN (1973) de anti-androgene eigenschappen bestudeerd van cyproteronacetaat, een synthetisch steroïdhormoon, afgeleid van hydroxyprogesteron en gelijkend op het gestageen chloormadinonacetaat (fig. 1).

Uit de ¹Endocrinologische afdeling (hoofd: Prof. Dr. D. SMEENK), ²Dermatologische afdeling (hoofd: Prof. Dr. M. K. POLANO) en ³Gynaecologische afdeling (hoofd: Prof. Dr. E. V. VAN HALL) van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

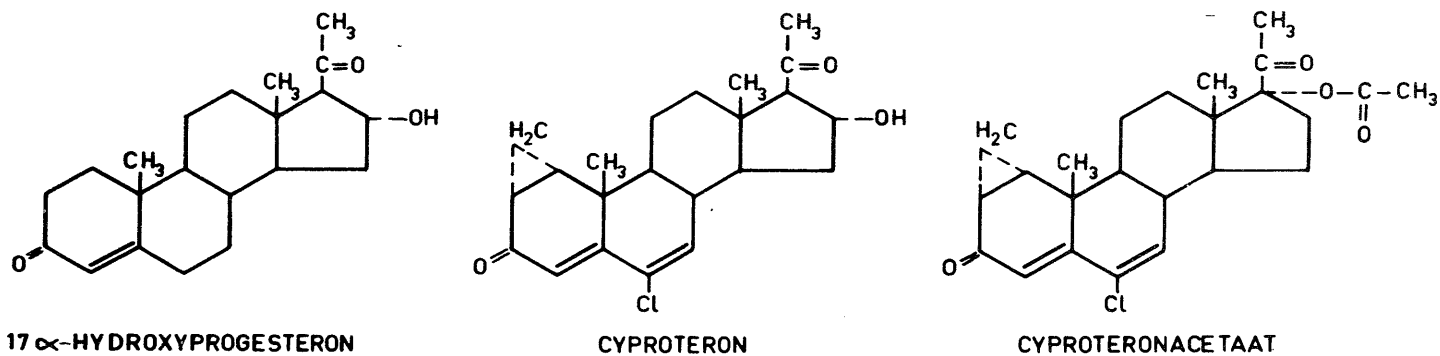


Fig. 1. Structuur van cyproteron en 17 α -hydroxyprogesteron.

Cyproteron en cyproteronacetaat zijn beide anti-androgene stoffen; cyproteronacetaat is daarnaast een sterk gestagee met tevens antigonadotrope werking (LASCHET en LASCHET 1971). Waarschijnlijk komt deze werking tot stand door een competitief antagonisme aan het receptor-eindorgaan, waardoor dit op het niveau van zowel cytoplasma als celkern geremd wordt. De remming treedt op in alle van adrogenen afhankelijke organen en orgaansystemen. Voor onze klinische toepassing zijn van belang de werking op de haarfollikels en talgklieren.

Niet gewenst is de remming van de skeletrijping bij nog niet voltooide groei, de mogelijke verandering van de libido (reversibel) en de kans op interseksualiteit van het mannelijke foetus indien de te behandelen vrouw zwanger is.

Onderzoek, behandeling en beloop

Bij alle hirsute patiënten werd uitvoerig onderzoek verricht ter vaststelling van de oorzaak van het hirsutisme. Dit omvatte een goede anamnese omtrent begin en progressie, ernst van de klachten, familiair voorkomen en eventuele endocriene verschijnselen (cyclusstoornis, stemvirilisatie e.a.); tevens werd een gynaecologisch onderzoek verricht. Behalve het gebruikelijke oriënterend laboratoriumonderzoek werden de volgende analyses verricht: excretie van 17-ketosteroiden en 17 ketogene steroiden per 24 uur; gaschromatografische bepaling in de urine van de afzonderlijke 17-ketosteroiden. Bepaling van het testosteron- en cortisolgehalte in het plasma. Steeds werd ook een suppressietest verricht, waarbij 's morgens het cortisolgehalte in het plasma werd bepaald nadat de avond tevoren om 23.00 u. 1 mg dexamethason per os was gegeven. Tevens werd een röntgenfoto van de sella turcica gemaakt. Door middel van dit onderzoek werd het bestaan van een bijnierhyperplasie of -tumor, ovariumtumor, hypofysetumor of andere endocrinologische afwijkingen uitgesloten. Bij vrouwen, jonger dan 20 jaar, bepaalden wij de skeletleeftijd. Bij onregelmatige menses werd een zwangerschapsreactie gedaan.

Sinds juni 1973 werden in de afdeling gynaecologie, dermatologie en endocrinologie 29 vrouwen met hirsutisme behandeld. Naar diagnose kan deze groep worden onderverdeeld in 20 vrouwen met een idiopathisch

hirsutisme, 5 vrouwen met een Stein-Leventhal-syndroom, 3 patiënten die eerder met succes waren behandeld voor de ziekte van Cushing maar bij wie het hirsutisme niet was verminderd en 1 patiënte met een partiële 21-hydroxylasedeficiëntie. Negen van hen waren eerder zonder resultaat behandeld met corticosteroiden en (of) ovulatiereemers. Hun leeftijd loopt uiteen van 16-54 jaar.

In navolging van HAMMERSTEIN en CUPCEANCU (1969) werd het volgende medicatieschema voorgeschreven: te beginnen vanaf de 5e dag van de menstruatie gedurende 10 dagen 100 mg cyproteronacetaat d.d.; vanaf diezelfde dag gedurende 21 dagen 50 microgram ethinylestradiol d.d. Vervolgens een interval van 7 dagen zonder medicamenten. Dit is dus analoog aan de contraceptieve sequentietherapie als omgekeerde 2-fasenbehandeling.⁴

Door HAMMERSTEIN en CUPCEANCU (1969) werden oestrogenen aan de behandeling met cyproteronacetaat toegevoegd omdat ten gevolge van de sterk gestagee werking van cyproteronacetaat vaak cyclusstoornissen optraden na enkele maanden. Twee patiënten kregen geen ethinylestradiol (1 wegens eerder doorgemaakte trombose; 1 wegens menopauze).

Controle werd verricht om de 2 maanden, waarbij werd gelet op resultaat, bijwerkingen, bloeddruk en gewicht.

Het resultaat van de behandeling werd om de 4 maanden beoordeeld waarbij aandacht werd geschonken aan: (1) Vermindering van de ontharingsfrequentie. (2) Vergelijking van foto's van het gelaat en van andere plaatsen waar het hirsutisme zich manifesteerde, gemaakt vóór de behandeling en na 4, 8 en 12 maanden. Aan de patiënten werd verzocht zich gedurende enkele dagen (gelaat) tot weken (benen, enz.) niet te ontharen, waarbij per patiënt voor iedere foto dezelfde periode werd aangehouden. De foto's werden gemaakt onder standaardbelichting en -afstand door de heer H. KORFF (fig. 2 t.m. 5). (3) Beoordeling van de ernst en uitgebreidheid van het hirsutisme volgens FERRIMAN en GALLWEY (1961) (zie tabel 1). Van 11 plaatsen van het lichaam werd vóór de behandeling en

⁴Strips met combinatietabletten werden ons ter beschikking gesteld door Schering Nederland B.V. te Weesp.

Drie vrouwen maakten in de loop van de behandeling melding van een matige libido-vermindering; bij 7 steeg het gewicht 3 kg of meer; bij 1 patiënte trad een lichte bloeddrukstijging op, terwijl 3 vrouwen nycturie aangaven. Stemningsverandering werd slechts bij 2 patiënten waargenomen. Bij 2 vrouwen bleef de onttrekkingsbloeding nu en dan uit, bij de overigen trad een regelmatige, niet overmatige onttrekkingsbloeding op.

Onlangs moest bij één patiënte die in de menopauze was en alleen cyproteronacetaat gebruikte, dit middel gestaakt worden wegens trombose in het been; of cyproteronacetaat hierbij een oorzakelijke factor was, is op grond van deze ene patiënte niet te zeggen. In de literatuur wordt trombose als complicatie niet beschreven.

Beschouwingen

Na 8 maanden behandeling werd een matige tot goede verbetering gezien bij 20 van de 23 patiënten. Van de 14 patiënten die twaalf maanden waren behandeld, toonden alle een matige tot goede verbetering. De eerst merkbare verandering na enkele maanden bestond vaak uit het blonder en zachter worden van de haren. HAMMERSTEIN en CUPCEANCU (1969), VAN WAYJEN en VAN DEN ENDE (1973a en b), LEBEAU en VOKAER (1972) en HAMMERSTEIN en LEBEAU (1973) beschreven verbetering bij 70-75%, terwijl BRAENDLE e.a. (1974) bij al hun patiënten een goed resultaat hebben waargenomen.

Bij enkele patiënten hebben wij de behandeling na 1 jaar gedurende 3 maanden onderbroken om na te gaan hoe lang het gunstige effect aanhoudt. Aangezien de androgene effecten competitief worden geremd, valt te verwachten dat de haargroei weer zal toenemen na het staken van de therapie. Dit bleek bij deze patiënten dan ook het geval te zijn. Hieruit volgt dat de behandeling continu of met onderbrekingen moet worden voortgezet, zoals ook door BRAENDLE e.a. (1974) wordt aangegeven. Door ons zal bij een volgende groep worden nagegaan in hoeverre het met deze behandeling bereikte effect gehandhaafd kan worden met een combinatiepil van 2 mg cyproteronacetaat en 50 microgram ethinylestradiol. De recente literatuur vermeldt hiervan echter teleurstellende resultaten (BRAENDLE e.a. 1974).

De patiënten met een behandelde bijnierhyperplasie lijken slechter te reageren dan de anderen; verbetering treedt pas later op. Wellicht hebben zij een hogere dosis cyproteronacetaat nodig, die wij hen nu ook voorschrijven. Bij hen is vooral de gelaatsbehaarung zeer uitgebreid; aangezien de anagene fase van een baardhaar langer duurt dan van elders gelokaliseerde behaarung, zou dit ook de oorzaak kunnen zijn van een niet snel zichtbaar worden van het resultaat.

Vóór een behandeling van hirsutisme met antiandrogenen wordt toegepast, blijft een endocrinologische analyse noodzakelijk, ook al lijkt een idiopathische familiale oorzaak waarschijnlijk.

Bij de selectie van de patiënten dienen ons inziens behalve de uiterlijk waarneembare ernst van de haargroei ook de subjectieve klachten een rol te spelen; vooral indien het objectief minder ernstig lijkende hirsutisme tot relatiestoornissen of andere problemen leidt, kan behandeling geïndiceerd zijn. Daar staat tegenover dat men alvorens tot een behandeling met cyproteronacetaat te besluiten, goed moet nagaan of een cosmetische behandeling al in voldoende mate is toegepast (bleken, harsen, ontharingscrèmes, e.d.), daar de medicamenteuze therapie wellicht langdurig zal zijn.

SUMMARY

The treatment of hirsutism with cyproterone acetate. — Twenty-nine women with hirsutism were subjected to a cyclic therapy with a combination of cyproterone acetate and ethinyl oestradiol. After 8 months' treatment, moderate to good improvement could be seen in 20 out of 23 patients. The 14 patients treated for 12 months all exhibited moderate to good improvement. Idiopathic hirsutism and the hirsutism attending the Stein-Leventhal syndrome respond equally well to this treatment.

LITERATUUR

- BRAENDLE, W., H. BOESS, M. BRECKWOLDT, CH. LEVEN en G. BETTENDORF (1974) Wirkung und Nebenwirkung der Cyproteronacetatbehandlung. *Arch. Gynäk.* 216, 335.
- FERRIMAN, D. en J. D. GALLWEY (1961) Clinical assessment of body hair growth in women. *J. clin. Endocr.* 21, 1440.
- HAMMERSTEIN, J. en B. CUPCEANCU (1969) Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 829.
- HAMMERSTEIN, J. en M. LEBEAU (1973) Treatment of hirsutism, acne and seborrhea. *International Symposium Antiandrogens*. Eindhoven, april.
- LASCHET, U. en L. LASCHET (1971) Einfluss von Cyproteronacetat auf das neuroendocrine System des Menschen. *Schering Symposium*. Berlijn, mei.
- LEBEAU, M. en R. VOKAER (1972) Traitement de l'hirsutisme et de l'acné. *J. Gynec. Obstét. Biol. reprod.* 1, 715.
- NEALE, CH., D. KREBS en O. BETTENDORF (1971) Behandlung der Akne, des Hirsutismus und der Alopezie mit Cyproteron-Acetat und Äthinyl-Oestradiol. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 152, 13.
- NEUMANN, F. (1973) *Use of cyproterone acetate in animal and clinical trials*. Research Laboratories of Schering, Berlijn.
- WAYJEN, R. G. A. VAN en A. VAN DEN ENDE (1973a) Clinical-pharmacological investigation of cyproterone acetate. *Gynec. Invest.* 2, 282; (1973b) Clinical-pharmacological investigation of the antiandrogenic steroid cyproterone acetate. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 177, 227.
- WINKLER, K. (1972) Orale Kontrazeptiva und Acne vulgaris. *Hautarzt* 23, 241.
- WINKLER, K. en H. SCHAEFER (1973) Das Verhalten der Talgsekretion während der Behandlung der Acne mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol. *Arch. Derm. Forsch.* 247, 259.
- ZAUN, H. (1972) Zur Wirkung antiandrogener Hormone auf das Haarwachstum. *Parfümerie u. Kosmetik* 53, 29.

Januari 1975