

geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Prof. Dr. J. G. G. Borst, Amsterdam; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Jhr. Prof. Dr. J. de Graeff, Leiden; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. J. W. H. Mali, Nijmegen; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Groningen; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam en W. M. Rosinga, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-814701 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm.
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 1, nr. 7

22 juni 1967.

METHYSERGIDE *

Methysergide (Deseril^(R)), een derivaat van een secale alkaloid, is sinds 1962 (in Nederland sinds 1960 - Red.) in de handel als een profy-lacticum voor migraine en andere vasculaire hoofdpijnen. (Het geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van migraine-aanvallen.) In 1962 werd in een artikel van de Medical Letter als onderdeel uitgesproken dat de werkzaamheid van methysergide nog niet vaststond. Verder werd gesteld, dat in verband met de potentiële gevaren het gebruik van dit geneesmiddel beperkt diende te worden tot die patiënten met frequente, ernstige migraine, die niet met succes behandeld konden worden met de gangbare ergotamine tartraat bevattende medicamenten, die begrip hadden voor het risico en bij wie de arts voldoende toezicht op de behandeling kon houden.

In de jaren volgend op het verschijnen van dit artikel over methysergide zijn een aantal onderzoeken met dit geneesmiddel gepubliceerd (1, 2, 3, 4, 5). Er bestaat op grond hiervan weinig twijfel aan het feit, dat het geneesmiddel als profylacticum van waarde is voor sommige patiënten. In dezelfde periode verschenen echter diverse mededelingen over ernstige bijwerkingen, welke niet waren waargenomen ten tijde van de eerste beoordeling. Deze soms irreversibele bijwerkingen maken het gebruik van methysergide slechts aanvaardbaar bij patiënten van wie de migraine door een andere therapie niet te beïnvloeden en bovendien zo ernstig is, dat het nemen van risico gerechtvaardigd wordt geacht.

Retroperitoneale fibrose. De ernstigste van de later waargenomen bijwerkingen is de retroperitoneale fibrose. J. R. Graham e. a. beschreven in een overzichtsartikel 27 van deze gevallen (6). Naast de retroperitoneale fibrose ontwikkelden zich in een aantal gevallen met fibrose gepaard gaande afwijkingen van aorta, hart en longen. In hun eigen groep van ongeveer 1000 patiënten vonden de auteurs 10 van deze gevallen (deze zijn in het aantal van 27 inbegrepen). De verschijnselen van de fibrose gingen terug na het beëindigen van de therapie, maar in sommige gevallen was de regressie slechts partieel. In de Verenig-

* Ontleend aan: The Medical Letter, 8, (1966), 94-95.

de Staten zijn nog 25 andere gevallen van retroperitoneale fibrose gemeld, die met het gebruik van methysergide in verband worden gebracht.

Bij 4 patiënten van Graham met retroperitoneale fibrose werden tevens hartgeruisen waargenomen. Bij 3 verdwenen de geruisen geheel of gedeeltelijk nadat het gebruik van methysergide was gestaakt. Ontstekingsreacties van pleura en longen werden bij 3 patiënten waargenomen. De voornaamste klachten waren angineuze pijnen en dyspnoe. Bij onderzoek werden koorts, pleurawrijven en pleura-exsudaten vastgesteld. Deze klachten en verschijnselen verbeterden na het staken van de therapie. Bij hernieuwde toediening van methysergide trad bij 2 patiënten een recidief op.

Andere bijwerkingen. Door Friedman en Elkind werden 421 met methysergide behandelde patiënten onderzocht; bij 164 van hen ontwikkelden zich bijwerkingen. In 76 gevallen waren deze zo ernstig, dat de verdere toediening moest worden gestaakt. Andere mededelingen spreken over het optreden van bijwerkingen bij ongeveer een derde deel van de patiënten. Het meest komen misselijkheid en braken, pijn in de maagstreek, duizeligheid, sufheid en spierkrampen in de onderste extremititeiten na inspanning voor. Bijwerkingen zoals slapeloosheid, depersonalisatiegevoelens, concentratiemoeilijkheden, verwardheid, rusteloosheid (akathisie) en stoornissen in de beleving van het eigen lichaamsschema komen minder frequent voor, doch zijn vaak veront- rustend voor de patiënt.

Symptomen, duidend op vasculaire insufficiëntie van de aorta en van de grote arm-, been- en buikvaten, zijn eveneens waargenomen. Soms bleken dysbasische klachten hierop te berusten. Door middel van arteriogrammen en oscillometrie konden deze vaatafwijkingen worden geverifieerd. Vaak traden deze verschijnselen reeds na het gebruik van enkele doses op; zij verdwenen meestal na het staken van het gebruik. Ook werden soms geruisen boven de artt. femorales waargenomen en was de arterie-pols aan enkels en voeten verdwenen. Het voorschrijven van methysergide aan patiënten bij wie een hartvaatlijden bekend is, wordt afgeraden.

Voorzorgsmaatregelen. Graham concludeert, dat de te bestrijden hoofdpijn ernstig dient te zijn om het gebruik van methysergide te rechtvaardigen. Daarnaast adviseert hij een 3 of 4 maandelijks controle. De patiënt moet dan terdege worden onderzocht op geruisen aan hart en grote vaten, pleurawrijven, resp. exsudaat in de thorax, eventueel verminderde ventilatie en pijnlijkheid bij palpatie van de buik. Bij het optreden van verdachte symptomen is een röntgenologisch onderzoek aangewezen. Ook het bepalen van de nierfunctie is van belang.

De fabrikant heeft in overweging gegeven patiënten te vragen naar de karakteristieke pijn in de lendenstreek of de zij en naar pijnlijke of bemoeilijkte mictie. Indien deze vroeg optredende symptomen voorkomen, alleen, of in combinatie met flebitiden of veneuze stuwings van de onderste extremiteiten, tekenen van gestoorde passage in de urinewegen, verhoogde bezinkingssnelheid van de erythrocyten of een verhoogd ureumgehalte, moet de arts denken aan de mogelijkheid van retroperitoneale fibrose. Bovendien wordt aangeraden, in die gevallen waar continue toediening van methysergide geïndiceerd is, dit niet langer dan zes maanden achtereen vol te houden. Een methysergide-vrij interval van minstens 3 weken, doch liever van 2 à 3 maanden, is dan gewenst.

De Redactieraad van het Geneesmiddelenbulletin wil erop wijzen, dat ook de bijwerkingen dermatitis en "sinaasappelhuid" zijn waargenomen.

Geringe gewichtstoename, die op vochtretentie berust, komt regelmatig voor. Ook kunnen spasmen van retinavaten optreden. Voorts kan angina pectoris verergeren. Indien de dosis meer dan 6-8 mg per dag bedraagt, treden frequent toxische verschijnselen op welke op die van secale gelijken. Tenslotte merkt de Redactieraad op, dat ook andere onderzoekers het bestaan van een oorzakelijk verband tussen het gebruik van methysergide en het optreden van retroperitoneale fibrose hebben bevestigd; in Nederland is door G.M. Bax e.a. hierover gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 110, (1966), 1646.

Literatuur

- (1) Lance, J.W. e.a. Med. J. Austr., I, (1963), 814.
- (2) Friedman, A.P. en A.H. Elkind. J.A.M.A., 184, (1963), 125.
- (3) Shelleke, R.B. en A.M. Ostfeld. Clin. Pharmacol. Ther., 5, (1964), 201.
- (4) Southwell, M. e.a. Lancet, I, (1964), 523.
- (5) Pedersen, E. en C.E. Moller. Clin. Pharmacol. Ther., 7, (1966), 520.
- (6) Graham, J.R. e.a. New Engl. J. Med., 274, (1966), 359.

BEHANDELING VAN ACUTE ULCEREUZE GINGIVITIS VAN PLAUT-VINCENT *

Ter genezing van gingivitis (stomatitis) van Plaut-Vincent^{1, 2} kan zowel het reinigen van de zweren als het gebruik van farmaca en chirurgische behandeling aangewezen zijn. Bepaalde geneesmiddelen, plaatselijk of inwendig toegepast, kunnen de pijn opheffen en het bloeden tot staan brengen. Het herstel wordt eveneens bevorderd door vroegtijdig het débris tussen de tanden te verwijderen. Na de acute fase is chirurgische correctie van het gedeformeerde tandvlees vaak vereist, ten einde de kans op een recidief te verkleinen.

Geneesmiddelen. De traditionele lokale behandeling van gingivitis ulceromembranosa met chroomzuur en waterstofperoxyde³ verergert de destructie van het tandvlees en dient dus niet meer te worden toegepast. Penicilline brengt binnen enkele uren verlichting en doet de tandvleesnecrose niet toenemen. Dit antibioticum is vooral geïndiceerd, wanneer de patiënt bovendien trismus, cervicale lymfadenitis of koorts heeft. Penicilline, b.v. het oraal werkzame fenoxymethylpenicilline 4 maal daags 250 mg gedurende drie tot vijf dagen toegediend, is effectief gebleken. Er is geen reden om van de nieuwere penicillines of andere antibiotica betere resultaten te verwachten.

Andere geneesmiddelen, die kunnen worden gebruikt voor de behandeling van de gingivitis van Plaut-Vincent zijn gebufferd natrium perboraat⁴ en metronidazol (Flagyl^(R))⁵. Natrium perboraat monohydraat (Bocasan^(R)) is ontwikkeld uit perboraat, dat oorspronkelijk als collutorium werd toegepast. Het is minder werkzaam gebleken dan penicilline (1); verschillen in werkzaamheid tussen perboraat en metronidazol zijn niet aangetoond (2).

In een vergelijkend, volgens de dubbelblind techniek uitgevoerd, onderzoek tussen metronidazol en penicilline bleek evenwel, dat beide geneesmiddelen, wat de gunstige invloed op de klachten van de patiënt en het

* Ontleend aan: Drug and Therapeutics Bulletin, 4, (1966), 96.

bevorderen van de genezing van de tandvleesulcera betreft, gelijkwaardig zijn (3, 4). Metronidazol, in de vorm van tabletten van 250 mg, 3 maal daags gedurende 2 of 3 dagen, is daarom een alternatief, wanneer de patiënt overgevoelig blijkt voor penicilline. Zeer waarschijnlijk zijn aan de behandeling van gingivitis ulceromembranosa met metronidazol geen nadelen verbonden. Bij normale doseringen zijn ongewenste bijwerkingen weinig talrijk en niet ernstig. Flinke overdosering zou een voorbijgaande desoriëntatie kunnen veroorzaken (5). Meyler (6) geeft aan, dat leukopenie kan optreden (een drietal rapporten noemt een frequentie van 10-20% van de behandelde gevallen); agranulocytose werd niet waargenomen. Huidafwijkingen, misselijkheid, braken, maagpijn, diarree (zelden) en verschijnselen van het centrale zenuwstelsel, zoals hoofdpijn, duizeligheid, nervositas en slapeloosheid, zijn eveneens beschreven (6). Het gebruik van metronidazol kan tot alcohol-intolerantie aanleiding geven. Schellekens en Lambert (7) behandelden vaginale Trichomonas infecties met 500 mg metronidazol per dag per os, gecombineerd met 1 tablet à 500 mg vaginaal; er werden slechts weinig bijwerkingen waargenomen (Red.).

De gevoeligheid van de Trichomonasstammen ten opzichte van metronidazol blijft onveranderd (8). Het is derhalve onwaarschijnlijk, dat de behandeling van gingivitis van Plaut-Vincent met deze stof het welslagen van de therapie van een eventuele begeleidende Trichomonas infectie in gevaar brengt.

Het reinigen van de ulcera mag nimmer achterwege worden gelaten, welk geneesmiddel ook wordt gebruikt om deze vorm van gingivitis te behandelen. In een later stadium kan chirurgische behandeling noodzakelijk blijken.

Redactionele opmerkingen:

1. H.K. Plaut, Duits bacterioloog (1858-1928); J.H. Vincent, Frans arts en bacterioloog (1862-1950).
2. De diagnose kan gesteld worden door een uitstrijkje van het ontstekingsvocht met O.I.-inkt of methyleenblauw te kleuren; een overmaat aan spirillen en fusiforme bacteriën in het preparaat is een sterke aanwijzing voor de gingivitis van Plaut-Vincent.
3. De in Engeland gebruikelijke waterstofperoxyde is echter 2 x sterker dan de gewoonlijk in Nederland gebezigde 3% oplossing.
4. Boraten kunnen de oorzaak van ernstige intoxicaties zijn (van Proosdij-Hartzema, E.G., N.T.v.G., 110, (1966), 2260-2269 en 2290-2297); op grond hiervan acht de Redactie het gebruik bij kinderen onder de 4 jaar in ieder geval ontoelaatbaar.
5. Een nitro-imidazolverbinding met krachtige trichomonacide werking (9).

Literatuur

- (1) Wade, A.B. e.a. Brit.dent.J., 115, (1963), 372.
- (2) Wade, A.B. e.a. Dent.Practit.dent.Rec., 16, (1966), 440.
- (3) Duckworth, R. e.a. Brit.dent.J., 120, (1966), 599.
- (4) Stephen, K.W. e.a. ibid., 121, (1966), 313.
- (5) Fluker, J.L. Brit.J.vener.Dis., 37, (1961), 280.
- (6) Meyler, L. Side effects of drugs, vol. V, (1966), 355.
- (7) Schellekens, L.A. en M.H.J. Lambert. N.T.v.G., 107, (1963), 633.
- (8) Nicol, C.S. e.a. Lancet, II, (1966), 441.
- (9) Cosar, C. en L. Julou. Ann.inst.Pasteur, 96, (1959), 238.