

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; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; 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, Leidschendam; 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; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Rotterdam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-694211 ext. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm. Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 2, nr. 14

5 juli 1968.

BIJWERKINGEN VAN METHYLDOPA

In de afgelopen jaren hebben talrijke onderzoeken het nut van methyldopa bij de behandeling van primaire hypertensie bevestigd. Methyldopa bleek enerzijds werkzaam te zijn dan de rauwolfia-alkaloiden en anderzijds niet de onaangename bijwerkingen te hebben van sterk werkende antihypertensiva, zoals de ganglionblokkerende stoffen. Methyldopa geeft minder aanleiding tot orthostatische hypotensie dan sympathicusblokkerende stoffen zoals guanethidine. Methyldopa heeft voornamelijk bij de behandeling van matig ernstige hypertensie een plaats gevonden (1); het heeft relatief weinig bijwerkingen (2, 3).

Methyldopa is in de vorm van het mengsel van de beide optische isomeren van α -methyldopa verkrijgbaar en in de vorm van linksdraaiend zuiver l- α -methyldopa. Bij onderzoeken in vitro (4) en bij het dierexperiment (5, 6, 7) bleek de rechtsdraaiende d(extro)-isomeer niet actief en de l-isomeer (l- α -methyldopa) wél actief te zijn. Bij de mens werd een dergelijk verschil in werkzaamheid eveneens geconstateerd (8, 9), maar bij klinisch gebruik werd er geen duidelijk verschil in de werkzaamheid van de l-isomeer en het racemisch mengsel geconstateerd (10, 11, 12).

Bij de behandeling van hypertensiepatiënten met l- α -methyldopa kwam aan het licht, dat het geneesmiddel vaak de directe antiglobuline (Coombs-)test positief doet uitvallen (13). Nu en dan komen gevallen van hemolytische anemie voor (14, 15); deze berusten waarschijnlijk op een auto-immunreactie, waarbij antistoffen tegen erythrocyten van het IgG-type (7-S gammaglobulinen) een rol spelen. Bij de toepassing van methyldopa dient men derhalve met de mogelijkheid van het optreden van bloedafwijkingen rekening te houden (16).

Coombs-test.

Uit een overzichtsartikel van Carstairs é.a. (14) betreffende 202 hypertensiepatiënten, die met l- α -methyldopa werden behandeld, bleek dat bij 41 van hen (20%) de directe Coombs-test (van het zuivere IgG-type) positief uitviel. Van de 76 patiënten die met andere antihypertensiva werden behandeld, was bij slechts 2 de directe Coombs-test positief; de positieve reacties waren bovendien van een ander type. De frequentie van de positieve reactie correleerde met de gebruikte dosis. De reactie was positief bij 11% van de patiënten die minder dan 1 gram methyldopa per dag kregen, bij 19% van degenen die 1 tot 2 gram per dag, en bij 36% van degenen die méér dan 2 gram per dag gebruikten. In de meeste gevallen werd de reactie positief nadat de behandeling 6-12 maanden had geduurd; geen van deze patiënten kreeg hemolytische anemie.

Breckenridge e.a. (17) stelden vast dat de test - afhankelijk van de sterkte van de eerste reactie - nog positief bleef gedurende 3 tot ruim 17 maanden na het staken van de toediening van l- α -methyldopa; bij het merendeel van de patiënten werd de reactie na zes maanden negatief.

Een positieve directe Coombs-test kan ertoe leiden, dat men bij de kruisproef van bloed voor een transfusie tot foutieve interpretaties van de uitslagen komt. Voor de arts, die bloed van zijn patiënt voor een kruisproef gaat gebruiken, is het bijgevolg belangrijk te weten of de patiënt met methyldopa is behandeld. De positieve uitslag van de directe Coombs-test is klinisch van beperkte betekenis en heeft waarschijnlijk geen andere gevolgen dan een stoornis in de kruisproef; verscheidene onderzoekers zijn dan ook van mening, dat een positieve Coombs-test geen aanleiding vormt voor het staken van de behandeling met methyldopa. Zij stellen echter wèl voor, patiënten met een positieve directe Coombs-test bij wie de behandeling met methyldopa wordt voortgezet, periodiek te onderzoeken op eventuele bloedafwijkingen (18).

Hemolytische anemie.

In januari 1966 maakte D. A. Cahal namens het British Committee on Safety of Drugs melding van 9 gevallen van hemolytische anemie bij patiënten die 15 maanden met l- α -methyldopa waren behandeld (19, 20). In juli 1966 was een 30-tal patiënten bekend die tijdens het gebruik van methyldopa hemolytische anemie hadden vertoond (15). De meeste van deze patiënten gebruikten doses van ten hoogste 1 gram per dag. De behandelingsduur varieerde van 3 tot 37 maanden, 10 patiënten waren één jaar met methyldopa behandeld. Het staken van de toediening van methyldopa (bij de ernstige gevallen werden tevens corticosteroiden toegepast) leidde tot verdwijnen van de hemolyse (15). Bij de enkele gevallen van dodelijke afloop kon niet worden vastgesteld of de hemolytische anemie de fatale rol had gespeeld. Worledge (15) berekent dat bij 0,15 - 0,3% van de patiënten met een positieve directe Coombs-test, hemolytische anemie zal ontstaan.

Andere bijwerkingen.

Methyldopa kan aanleiding geven tot verschijnselen zoals sufheid en

slaperigheid (vooral tijdens de eerste behandelingsdagen), lichte depressie of andere psychische stoornissen, en Parkinsonisme. Als gastro-intestinale bijwerkingen worden o.a. droge mond, misselijkheid, braken en versnelde darmontleding vermeld (21). Ook kunnen koorts (22), exanthenen en vochtretentie voorkomen. Tot de zeer zelden voorkomende bijwerkingen behoren agranulocytose (23), thrombocytopenie en met geelzucht gepaard gaande hepatocellulaire beschadiging (22).

Combinaties van methyldopa met MAO-remmers kunnen tot een gevaarlijke versterking van de centrale en vegetatieve bijwerkingen aanleiding geven (24). Over de toxiciteit van de d-vorm is nog weinig bekend.

Conclusie.

Bij de behandeling met methyldopa dient men bedacht te zijn op het ontstaan van hemolytische anemie. Indien de behandeling langer dan 6 maanden wordt voortgezet, verdient het aanbeveling in de loop van het tweede half jaar, en zeker na een jaar behandeling, de Coombs-test te doen uitvoeren. De patiënten, bij wie de directe Coombs-test positief uitvalt, komen voor een periodiek onderzoek op bloedafwijkingen in aanmerking.

In het algemeen komen ernstige bijwerkingen van methyldopa niet zó frequent voor, dat het gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met een matige tot ernstige hypertensie zou moeten worden afgeraden. De bloedafwijkingen werden beschreven bij patiënten, die met l- α -methyldopa waren behandeld; over de toxiciteit en de eventuele bijwerkingen van de d-isomeer bij klinisch gebruik van het racemisch mengsel kan geen enkele uitspraak worden gedaan.

LITERATUUR:

- (1) Lancet, II, (1966), 151.
- (2) Dollery, C.T. Amer. Heart J., 65, (1963), 139.
- (3) Dollery, C.T. en M. Harington. Lancet, I, (1962), 759.
- (4) Pütter, J. en G. Kronenberg. Arch. exp. Path. u. Pharmak., 249, (1964), 470.
- (5) Duhm, B. e.a. Hochdruckforschung, II, Sympos. Freiburg, 1964, Z. Naturforsch., 203, (1965), 434.
- (6) Buhs, R.P. e.a. J. Pharm. Exp. Ther., 143, (1964), 205.
- (7) Young, J.A. en K.D.G. Edwards. J. Pharm. Exp. Ther., 145, (1964), 102.
- (8) Gillespie, L. e.a. Circulation, XXV, (1962), 281.
- (9) Sjoerdsma, A. Circulation Res., 9, (1961), 747.
- (10) Krogsgaard, A.R. Ugeskr. Laeg., 128, (1966), 1560.
- (11) Alestig, K. en R. Sannerstedt. Acta Med. Scand., 179, (1966), 747.
- (12) Kirkendall, W.M. e.a. Amer. J. Cardiol., (1962), 107.
- (13) Drug Therap. Bull., 4, (1966), 31.
- (14) Carstairs, K.C. e.a. Lancet, II, (1966), 133.
- (15) Worlledge, S.M. e.a. Lancet, II, (1966), 135.

- (16) The Medical Letter, 10, (1968), 22-23.
- (17) Breckenridge, A. e.a. Lancet, II, (1967), 1265.
- (18) Cantor, S. en A.J. Barnett. Lancet, I, (1967), 625.
- (19) Cahal, D.A. Lancet, I, (1966), 201.
- (20) Cahal, D.A. Brit.med.J., I, (1966), 237.
- (21) The Medical Letter, 6, (1964), 47.
- (22) Gillespie, L. en A. Sjoerdsma. M.Clin.North Amer., 45, (1961), 45.
- (23) Hallwright, G.P. New Zealand M.J., 60, (1961), 567.
- (24) van Rossum, J.M. Lancet, I, (1963), 950.

MEDEDELING

Met ingang van 1 juni 1968 is tot de Redactiestaf toegetreden
Dr. J. van der Meer, Leidschendam.