

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2337, telex 32362

Jaargang 8, nr 21

13 december 1974

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

HET KAF EN HET KOREN

Al zeven jaar werpt het Geneesmiddelenbulletin twee maal per maand een blik op de farmacotherapie. Soms betreft het een probleem dat - hoewel het mogelijk voorbijgaand is - vooral door zijn actualiteit de aandacht trekt; veel vaker gaat het om zaken die nog lange tijd hun betekenis zullen behouden. Steeds is het streven de arts die informatie te geven die het kie-

zen vergemakkelijkt; het gaat niet zozeer om het scheiden van 'goede' en 'slechte' geneesmiddelen, maar om de keuze van het medicament dat het beste is voor zijn patiënt.

Naar aanleiding van een verzoek van lezers biedt dit nummer - het laatste van 1974 - een terugblik op de artikelen die in het afgelopen halfjaar zijn verschenen.

<><><><>

Jaargang 8, nr 13

BETER DAN KRABBen ?

Jeuk (pruritus) is een moeilijk te definiëren gewaarwording; de psyche is van grote invloed op de beleving van jeuk. De beleving kan worden afgelezen uit het krabben; krabben geeft kwetsuren aan de huid die zelf weer jeuk opwekken of verhevigen - een vicieuze cirkel.

Tal van huidaandoeningen gaan met jeuk gepaard; jeuk-zonder-meer ('geïsoleerde pruritus') komt voor bij zwangerschap en in het climacterium; jeuk kan ook de enige uiting zijn van allergie, van psychische of van interne aandoeningen.

Bij jeuk is de behandeling in de eerste plaats gericht op een eventuele primaire aandoening, maar bovendien is de bestrijding van de pruritus ook gewenst om de vi-

cieuze cirkel te doorbreken.

De toepassing van tegen jeuk gerichte geneesmiddelen ('antipruriginosa') berust voornamelijk op empirie.

Het staat niet vast, dat enig farmacon meer effect heeft op jeuk dan een placebo, behalve waar het in wezen om de behandeling van een primaire aandoening gaat (b.v. corticosteroiden bij allergische jeuk, cholestyramine bij stuwingsicterus).

Antihistaminica en lokaalanesthetica kunnen soms meer kwaad dan goed doen. Zemenbaden, eenvoudige strooipoeders en schudmengsels zijn subjectief jeukstillend en hebben tenminste geen nadelige uitwerking.

TWEE MAAL GENEESMIDDELEN-ICTERUS

Erytromycine-estolaat en ajmaline kunnen cholestatistische icterus veroorzaken; bij erytromycine-estolaat is dit al langer bekend, bij ajmaline pas recent.

Het beeld van de leverstoornis kan sterk gelijken op dat bij acute cholecystitis, acute pancreatitis of myocard infarct. De

verschijnselen treden - althans bij erytromycine-estolaat - pas op twee weken na het beëindigen van de toediening. Het vinden van de ware oorzaak van de icterus bij ajmalinebehandeling heeft meermalen zoveel moeilijkheden opgeleverd, dat tot laparotomie werd overgegaan!

ENZYMREMMING MET APROTININE

Aprotinine (Trasylo[®]) is een polypeptide van dierlijke herkomst dat op grond van zijn enzymremmende eigenschappen (intraveneus) wordt toegepast bij acute pancreatitis en hyperfibrinolytische bloedingen. De bewijsvoering voor indicatie en dosering is niet zonder schoonheidsfouten; over enige tijd kan herziening van het oordeel nodig zijn.

Acute pancreatitis: er zijn aanwijzingen dat aprotinine de sterfte doet dalen bij patiënten met idiopatische pancreatitis en met pancreatitis bij galstenen.

Hyperfibrinolytische bloedingen: aprotinine kan worden toegepast bij: heftige primaire fibrinolyse en bij overmatige hyperfibrinolytische activiteit optredend in aansluiting op intravasale stolling. Deze laatste indicatie geldt echter *alleen als andere maatregelen (zoals bloedtransfusies)*

te kort schieten. Aprotinine remt namelijk de fibrinolyse die een beschermingsmechanisme is tegen vaatverstopping, zodat het risico van (voortgaande) stolling aanwezig blijft.

De dosering is bij acute pancreatitis 200.000-500.000 KI-E langzaam intraveneus; daarna een dagdosis van 800.000-1.200.000 KI-E. Bij dreigende pancreatitis (na bepaalde bovenbuikoperaties) is de begindosis 200.000 KI-E; de dagdosis 600.000 KI-E. Bij hyperfibrinolyse: begindosis 200.000 KI-E daarna een dagdosis van 300.000-500.000 KI-E.

De bijwerkingen zijn weliswaar zeldzaam, maar kunnen ernstig zijn: anafylactische shock en andere overgevoelighedsreacties zijn waargenomen; verder kan aprotinine de werking van succinylcholine en verwante depolariserende spierrelaxantia versterken.

INFLUENZAVIRUSVACCINS / 1974

De influenzavirusvaccins die thans in gebruik zijn worden bereid van geïnactiveerd virus ('dood vaccin'). Bij de bereiding van het vaccin wordt het virion intact gelaten (intact-virusvaccin = conventioneel vaccin), dan wel het virion wordt ontleed en de vrijgekomen antigenen worden geïsoleerd (gesplitst-virusvaccin = antigeen vaccin). Aan sommige vaccins zijn adjuvantia toegevoegd; dit zijn óf aluminiumzouten óf olie/wateremulsies.

De werkzaamheid moet blijken uit het optreden van seroconversie bij proefpersonen; het effect van de toepassing (de vaccinatie) in de praktijk moet worden afgelezen uit epidemiologisch onderzoek. Bij globaal twee derde van het aantal gevaccineerde personen kan een gunstig effect worden verwacht.

De antigene kenmerken van het influenzavirus A en B veranderen van jaar tot jaar. Omdat alleen de hoogst bereikbare bescherming kan worden bereikt door de toepassing van een vaccin dat is bereid van een virus-type waarvan de antigene eigenschappen identiek zijn aan die van het virus dat de heersende influenza veroorzaakt, dient de samenstelling van influenzavirusvaccins

steeds te worden herzien; volledige en tijdige aanpassing is echter niet altijd uitvoerbaar.

De antigene werkzaamheid van een influenzavirusvaccin wordt versterkt door de antigenenconcentratie in het vaccin te verhogen; het effect van de vaccinatie houdt bovendien langer aan ingeval een adjuvansvaccin wordt toegepast.

Voorals menen die tot de zogenaamde high-risk groep behoren komen voor vaccinatie in aanmerking.

Verschillen in de doeltreffendheid van de vaccinatie met de diverse vaccins zijn in de praktijk niet gemakkelijk overtuigend aan te tonen. De voorkeur gaat thans uit naar de hooggeconcentreerde- en de adjuvantia-vaccins, en naar de parenterale toediening.

De bijwerkingen zijn als regel gering; de vaccins die olie/wateremulsies als adjuvans bevatten hebben aanleiding gegeven tot persisterende ophoppingen in de spieren en soms tot abcesvorming. Overgevoeligheid voor kippe-eiwit, kippeveren of kippe-eieren is de belangrijkste contra-indicatie voor het toepassen van influenzavirusvaccins.

GESPLITST MENSELIJK BLOED

De omvangrijke toepassing van menselijk bloed noodzaakte reeds tot een optimaal gebruik van het beschikbare bloed; het toe-

dienen van slechts één bepaalde component van het bloed bevordert niet alleen de efficiëntie, maar voorkomt ook het toedienen

van voor de patiënt niet vereiste en bovendien soms schadelijke componenten. Een groot deel van de hoeveelheid in bloedtransfusiecentra afgenomen bloed wordt verder bewerkt; daarbij worden primair de bloedcellen en het plasma gescheiden.

De *bloedcellen* worden toegepast als erythrocytensuspensie, of trombocytensuspensie; ook wordt leukocytenvrij bloed gebruikt. De toepassing van normaal menselijk *plasma* is vrijwel geheel vervangen door die van de gepasteuriseerde plasma-eiwitoplossing.

De *bloedeiwitten* hebben toepassing gevonden in de vorm van oplossingen van albumine, normaal immunoglobuline (gammaglobuline) en van specifieke immunoglobulinen. Van de specifieke immunoglobulinen zijn o.m. beschikbaar die tegen vaccinia, tetanus, varicella-zoster, rhesusantagonisme en serumhepatitis.

Ten slotte worden ook bloedeiwitten ter suppletie gebruikt: deze bevatten factoren die onmisbaar zijn bij de bloedstolling: anti-hemofilie globuline, vier stollingsfactorenconcentraat en fibrinogeen.

HOE BETROUWBAAR IS DE ANTICONCEPTIE?

Er is nog steeds geen anticonceptionele methode die met de 'pil' kan wedijveren; de betrouwbaarheid van de oorspronkelijke combinatiepreparaten is nagenoeg optimaal; de Pearl Index - dat wil zeggen het aantal zwangerschappen per 100 expositiejaren - is minder dan één; de betrouwbaarheid van de sequentiepreparaten is in de praktijk bijna even groot (P.I. niet meer dan 1,4), maar de 'luteal supplementation' laat af en toe een steek vallen (P.I. tussen 1 en 8); het is de enige van de orale vormen die niet een aanzienlijk grotere zekerheid biedt dan de Intra-Uterine Device (P.I. 1,5-5). De arts moet dus verwachten dat

laatstgenoemde methoden in zijn praktijk af en toe teleurstellingen (of althans verrassingen!) zullen opleveren.

Bij gebruik van de meer traditionele methoden zal hij daarentegen geregeld met onverwachte zwangerschappen worden geconfronteerd, want de Pearl Index is zelfs met een combinatie van occlusie en chemicalia volgens sommige waarnemers 30 zwangerschappen per 100 vrouw-jaren.

Met alle andere methoden ligt de betrouwbaarheid nog lager.

In geval van twijfel kan de arts uitgaan van het oordeel van de organisaties voor gezinsplanning.

Jaargang 8, nr 17

DIAZEPAM INTRAVENEUS

Behalve een anticonvulsieve werking hebben de benzodiazepinen ook een sederend en een spierverslappend effect. Van deze eigenschappen wordt gebruik gemaakt bij het onverschillig maken van de patiënt voor pijn en onaangename ervaringen bij diverse kleine ingrepen en bij verlossingen. Drie minuten na intraveneuze toediening van 10 mg diazepam wordt de hoogste plasmaconcentratie bereikt. Sederend treedt al tijdens het spuiten op; de patiënten worden suf, blijven aanspreekbaar en zijn in staat (ongeacharticeerd) te antwoorden op vragen. De sedering houdt een uur aan. Zes uur na het begin treedt echter opnieuw sufheid op (door recirculatie van diazepam of door metaboliëten?). Urenlange nacontrole van de patiënt is dus vereist!

Toepassingen zijn: kleine chirurgische en gynecologische ingrepen, cardioversie, diagnostische ingrepen zoals endoscopie en hartkatheterisatie, en röntgenonderzoek zoals angiografie, myelografie, en hysterosalpingografie. Bij endoscopie via de mond blijft de worgreflex bestaan, daarom is toevoeging van pethidine of atropine

nodig om die reflex te onderdrukken.

Gebruik tijdens de baring kan nadelig zijn voor het kind: apnoe, hypotonie, traag drinken, verminderde weerstand tegen koude. Dit komt vooral voor bij kinderen met een laag geboortegewicht en vrijwel alleen bij toediening van meer dan 30 mg diazepam binnen 15 uur voorafgaande aan de baring.

Bijwerkingen: pijn op de injectieplaats, tromboflebitis, sufheid, stemmingsveranderingen, duizeligheid, ataxie, bloeddrukdaaling, ademdepressie, geeuwen.

Voorzorgen: diazepam is verkrijgbaar in een bufferoplossing; deze moet onverdund worden ingespoten, omdat anders een neerslag van diazepam ontstaat. Wegens het risico van ademhalingsdepressie moeten er mogelijkheden tot beademing zijn.

De dosis van 10 mg/2 ml wordt met een snelheid van 1 ml per minuut intraveneus toegediend tot tekenen van sedering optreden. Op dat moment is meestal 0,2 mg/kg lichaamsgewicht toegediend.

Hogere doses zijn nodig bij cardioversie, en in geval de patiënt reeds regelmatig benzodiazepinen gebruikt.

FARMACOTHERAPIE BIJ VARICOSIS CRURIS

Bij 16% van de vrouwen en 8% van de mannen komen 'spataderen' voor. Chirurgische behandelingen en het inspuiten van scleroserende vloeistoffen hebben hun nut, maar leveren een recidiefkans van 20% op. Daarom is er behoefte aan 'systemische' farmacotherapie waardoor het syndroom van 'chronische insufficiëntie' wordt opgeheven. Van dit syndroom zijn varices, oedeem, en complicaties zoals eczeem, pigmentatie en huidulceratie wisselend voorkomende verschijnselen. Recente anatomische kennis biedt de mogelijkheid de ontstaanswijze van het oedeem te verklaren; bij insufficiëntie van de kleppen in de v. perforantes ontstaat namelijk een abnormale stroomrichting van het diepe naar het oppervlakkige veneuze vaatstelsel - en een ongewone toename van de druk in de aansluitende oppervlakkige onderbenen; deze verhoogde druk kan tot oedeem leiden.

Jaargang 8, nr 18, nr 19

PLASMACHOLESTEROL VERLAGENDE FARMACA (1) (2)

Het is van belang, hyperlipidemie te behandelen gezien de verschijnselen, de complicaties (xanthematoses, gestoorde koolhydraattolerantie, pancreatitis) en het verhoogde risico van hart- en vaatziekten. Dat hierdoor de ontwikkeling van atherosclerose wordt vertraagd of verhinderd is evenwel nog niet bewezen.

Wanneer ook in stabiele toestand de cholesterol- en triglyceridenspiegels bepaalde grenswaarden overschrijden (voor cholesterol - uitgedrukt in mg% - 200 plus de leeftijd in jaren) dient een nader onderzoek te worden ingesteld en behandeling te worden overwogen.

Hyperlipidemie kan een symptoom zijn van bepaalde ziekten (diabetes, hypothyreoïdie, nefrotisch syndroom); deze mogelijkheid moet men steeds uitsluiten. Verder verdient dieettherapie steeds de voorkeur; pas als deze onvoldoende resultaten geeft worden geneesmiddelen toegediend (met handhaving van het dieet).

Als farmaca komen in aanmerking:

Clofibrat (Atromidine®) doet de triglyceridenspiegels dalen; het effect op de cholesterolspiegels is minder duidelijk.

De indicaties zijn: type II B, III, IV en V hyperlipoproteïnemie.

De dosering is: 1,5-2 gram per dag.

Bijwerkingen zijn betrekkelijk zeldzaam.

Ernstig zijn exanthenen en leverfunctiestoornissen, verder myalgiën bij nefrotische patiënten; ook wel eens cholelithiasis. De werking van cumarine-anticoagulantia wordt versterkt.

Contra-indicaties zijn lever- en nierfunctiestoornissen en zwangerschap.

Een rationele behandeling zou zijn, het afsluiten van de venae perforantes met insufficiënte kleppen, door onderbinden of injectie met scleroserende vloeistoffen. Voor systemische therapie lijkt de afwijking niet vatbaar.

De subjectieve klachten bij het 'chronische veneuze insufficiëntie' syndroom (moeheid, zwaar gevoel in de benen, nachtelijke spierkrampen) staan in geen vaste relatie tot de vaatafwijkingen.

Voor deze klachten is tot op heden geen effectieve medicamenteuze therapie bekend. Het is niet gelukt aan te tonen dat behandeling met semisynthetische verbindingen van het natuurlijk voorkomende rutine (een flavonoïde) bij deze symptomen van nut is. Experimenteel onderzoek met hydroxethylrutosiden (die in Venoruton® voorkomen) is niet overtuigend.

Een preventieve werking op coronair en perifere vaataandoeningen is niet absoluut bewezen, maar de lipidenverlagende werking bij bepaalde vormen van hyperlipoproteïnemie staat wel vast.

Cholestyramine (Cuemid®, Questran®) doet de cholesterolspiegels dalen; het effect op de triglyceridenspiegels wisselt.

De indicatie is: als adjuvans bij type II A hyperlipoproteïnemie.

De dosering is: 3-4 maal daags 4 gram.

De bijwerkingen zijn vooral misselijkheid, braken, buikkrampen, en vooral obstipatie; soms treedt steatorrhoe op. Activering van een ulcus pepticum is mogelijk.

De resorptie van farmaca en van in vet oplosbare vitaminen kan worden verstoord.

Contra-indicaties: zwangerschap.

Een preventieve werking op atherosclerotische hart- en vaatziekten is nog niet bewezen.

Dextrothyroxine (Dethyrone®) heeft een geringe stimulerende werking op de stofwisseling; het verlaagt de cholesterolspiegels; het effect op de triglyceridenspiegels is wisselend.

De indicatie is: type II hyperlipoproteïnemie.

De dosering is: initieel 1-2 mg per dag, stijgend tot een onderhoudsdosis van 4-8 mg per dag.

De bijwerkingen zijn: nervositas en vermoeidheid, wijziging in de glucosetolerantie (cave diabetes), leverfunctiestoornissen en neutropenie. Verder is er een schadelijke invloed op het hart gebleken, met name bij patiënten met coronairaan-

gen. De werking van cumarine-anticoagulantia wordt versterkt.

Contra-indicaties: lever- en nierfunctiestoornissen, zwangerschap, lactatie, overvoeligheid voor jodium, en met name hartziekten: dextrothyroxine mag slechts worden toegepast als organische hartziekten zijn uitgesloten en als strenge controle kan worden uitgevoerd.

Nicotinezuur en nicotinylalcohol (Ronicol®), doen de triglyceriden- en de cholesterolspiegels dalen.

Bijwerkingen: frequent zijn blozen en warmtegevoel, pruritis en maagdarmstoornissen, die na verloop van tijd meestal afnemen in intensiteit. Verder zijn vermeld:

Jaargang 8, nr 20

PENICILLAMINE

De rechtsdraaiende isomeer van dimethylcysteine (meestal d-penicillamine genoemd), een metaboliet van penicilline, wordt na orale of parenterale toediening grotendeels onveranderd uitgescheiden; d-penicillamine vormt evenwel chelaten met koper (en vele andere metalen), en een goed oplosbare verbinding met cysteine. De eliminatie van die metalen, van cysteine, maar ook van andere stoffen zoals pyridoxine, wordt daardoor bevorderd. Het al lang bekende effect van d-penicillamine bij de *ziekte van Wilson*, bij *cystinurie* en bij *intoxicaties met metalen* wordt hierdoor verklaard. Het werkingsmechanisme bij *chronische rheumatoïde arthritis* is daarentegen nog niet opgehelderd.

De behandeling van rheumatoïde arthritis met d-penicillamine is vergelijkbaar met die met goud; bij beide methoden verlopen enkele weken voordat het effect optreedt, voortijdig staken van de toediening doet de verkregen verbetering verloren gaan, en ook de bijwerkingen vertonen veel overeenkomst. Vooralsnog kan een gunstige reactie op de toediening van d-penicillamine worden verwacht bij patiënten in het begin van de ziekte, waarbij pijn van de gewrichten en een hoge bezinkingssnelheid van de erythrocyten en andere ontstekingsverschijnselen wijzen op 'activiteit' van de ziekte, maar waarbij weinig of geen irreversibele afwijkingen bestaan.

Met name kan de toepassing worden overwogen ingeval, ondanks fysiotherapie, gedoseerde rust, het gebruik van analgetica en

verminderde koolhydraattolerantie, hyperuricemie, hyperpigmentatie van de huid en bovendien leverfunctiestoornissen: *de nadelige invloed van de benodigde hoge doses op de lever betekent een belemmering voor de toepassing van nicotinezuur bij hyperlipoproteïnemie.*

Interacties: de werking van bloeddrukverlagende farmaca kan worden versterkt.

Contra-indicaties: leverfunctiestoornissen.

Oestrogenen worden wegens hun wisselvallige werking op de lipidenhuishouding en wegens verschillende nadelen niet meer toegepast bij de behandeling van hyperlipoproteïnemie.

goud-therapie, geen verbetering of zelfs progressie van de ziekte optreedt.

De bijwerkingen zijn zodanig dat een ruimere toepassing niet verantwoord is.

Zij omvatten voornamelijk huidverschijnselen, maagdarmstoornissen, overgevoelheidsreacties, bloedafwijkingen en beschadiging van de nier. Proteinurie noodzaakte bij 20% van het aantal behandelde patiënten tot het staken van de toediening!

Voorts bestaat er een gerede kans dat interacties van d-penicillamine met andere gebruikelijke 'antirheumatica' (bijvoorbeeld goud, corticosteroiden, acetosal) tot bijwerkingen aanleiding geven.

Bijwerkingen treden wel minder frequent op en zijn minder ingrijpend indien de behandeling met lage doses (250 mg oraal per 24 uur) wordt begonnen, de dosering daarna op geleide van het therapeutisch resultaat langzaam wordt verhoogd tot 750 mg/24 uur, en slechts bij uitzondering tot het maximum van 1500 mg per 24 uur.

Van de toepassing moet worden afgezien bij patiënten met penicilline-overgevoeligheid, met nier- of leverfunctiestoornissen, of met bloedafwijkingen. Zwangerschap moet eveneens als een contra-indicatie worden beschouwd.

Voorwaarden voor een behandeling met d-penicillamine zijn dat de patiënten oordeelkundig worden geselecteerd en dat een nauwgezet frequent onderzoek plaatsvindt naar mogelijke stoornissen of afwijkingen van onder meer nieren, bloed en huid; bovendien zij men bedacht op deficiënties (koper, ijzer, pyridoxine).

FARMACOTHERAPIE EN HET BLOED

Vele geneesmiddelen remmen onder bepaalde omstandigheden de hematopoese; andere kunnen hemolyse teweeg brengen. Bij het voor-

schrijven van zulke geneesmiddelen is het nodig de patiënt te instrueren, zich bij het optreden van koorts of keelpijn direct

tot de arts te wenden.

In een aantal gevallen is ook regelmatige hematologische controle zinvol of zelfs vereist. De noodzaak tot bloedcontrole doet zich vooral voor wanneer men een geneesmiddel in ongewoon hoge doses toedient of langdurig toepast, bij het gebruik van een geneesmiddel dat een plotseling opkomende dyscrasie kan veroorzaken, wanneer de afbraak of eliminatie van een beenmerg-

remmend farmacon is afgenomen door organische (lever-, nier-) stoornissen, en ook ingeval het aannemelijk is dat de patiënt overgevoelig is voor het gebruikte geneesmiddel.

Bij sommige geneesmiddelen (fenylbutazon en zijn derivaten) dient de arts zich steeds af te vragen of het nut van het middel opweegt tegen de risico's van bloedcomplicaties!

<><><><><>

AANVULLING

op Geneesmiddelenbulletin 8 (1974) 80.
Onder *Vetten in de voeding* (blz. 80, 1e kolom) dient '50 mg linolzuur' te worden gelezen als '50 gram linolzuur'.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Dr. J. Bijlmer, Deventer

R. Drion, Leidschendam

Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht

Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen

J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)

Dr. K.F. Kerrebijn, Rotterdam

I.Ph.L. Koperberg, Utrecht

L. Kuenen, Leiden

J.B. Lenstra, Rotterdam

Prof. Dr. E. Mandema, Groningen

Dr. Jan van der Meer, Amsterdam

Dr. F.A. Nelemans, 's-Gravenhage

Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden

Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht

Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen

J.H. Pannekoek, Gorinchem

Dr. J. Roos, 's-Gravenhage

Dr. P. Siderius, Leidschendam

Dr. L.I. Swaab, Amsterdam

Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam

Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf, Leidschendam: Dr. M.N.G. Dukes, H. Kortland-Brinkman, H. Olthuis,
N.J. Westerman-van der Horst

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschiijnt eenmaal per veertien dagen