

# GENEESMIDDELENBULLETIN

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

Jaargang 9, nr 14

22 augustus 1975

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

## In kort bestek

### NOGMAALS BLOEDLIPIDENVERLAGENDE STOFFEN

Plasmacholesterolverlagende farmaca en hun toepassing zijn eind 1974 besproken in het *Geneesmiddelenbulletin* (jrg 8, nr 18 en 19). De redactie komt reeds nu op dit onderwerp terug omdat het nog steeds onzeker is of de prognose van een aandoening met een moeilijk voorspelbaar verloop, zoals coronair hartlijden, is te beïnvloeden door in te grijpen in het metabolisme.

Onlangs zijn de gegevens gepubliceerd, die zijn verkregen bij een groot prospectief onderzoek bij patiënten in de Verenigde Staten. Deze gegevens doen ernstige twijfel rijzen, of het nog zin heeft en verantwoord is, clofibrat of nicotinezuur toe te passen teneinde de vooruitzichten voor patiënten die myocardinfarct hebben doorgemaakt, te verbeteren. Het onderzoek, verspreid over talrijke centra in de Verenigde Staten, vindt plaats bij vele duizenden mannen die bij het deelnemen aan het onderzoek tussen de 30 en 64 jaar oud zijn en die één, of meer dan één, myocardinfarct hebben gehad. Dit Coronary Drug Project had reeds eerder van zich doen spreken toen, op grond van de bevindingen bij bepaalde groepen patiënten, de behandeling met *dextrothyroxine natrium* en met *oestrogenen* werd gestaakt, wegens het frequent optreden van bijwerkingen. Bij de overige groepen werd de behandeling met clofibrat, met nicotinezuur of met placebo voortgezet.

De deelnemers aan deze drie groepen waren gedurende tenminste vijf jaar behandeld op het moment dat het jongste verslag werd opgesteld. De bevindingen werden beoordeeld op de volgende punten: de mortaliteit, de doodsoorzaken en het optreden van niet-letale cardiale complicaties.

Dit leidde tot de conclusie dat op geen van deze punten *clofibrat* een gunstige invloed had, ook niet indien men de beoor-

deling beperkte tot een omschreven patiëntengroep. Men moest zelfs constateren dat de frequentie van sommige complicaties hoger was en dat vaker nieuwe symptomen optraden (longembolie, tromboflebitis, aritmieën, claudicatio intermittens, angina pectoris) bij de groep die clofibrat gebruikte, dan bij de met placebo behandelde patiënten. Verder kwamen meer dan tweemaal zo vaak galstenen voor; mogelijk was dit een gevolg van de door clofibrat teweeg gebrachte verschuivingen in het lipidenmetabolisme.

De bevindingen bij de toepassing van *nicotinezuur* stelden eveneens teleur. Er waren aanwijzingen dat niet-dodelijk myocardinfarct minder vaak voorkwam; daarentegen traden aritmieën zoals atriumfibrilleren frequenter op bij de 'nicotinezuurgroep' dan bij de 'placebogroep'. Naast de gebruikelijke bijwerkingen van nicotinezuur werd opvallend vaak arthritica met verhoging van de urinezuurspiegel waargenomen.

Op sommige details van het Amerikaanse onderzoek kunnen terecht aanmerkingen worden gemaakt, maar het is in hoofdzaak zo gedingen dat de conclusies in grote lijnen welhaast onaantastbaar zijn.

Overigens is dit onderzoek niet het eerste dat twijfel oproept aan het nut van de toepassing van clofibrat en nicotinezuur ter verbetering van de prognose voor de hartpatiënt.

De eerste aanleiding tot het toepassen van stoffen met plasmalipidenverlagende werking was het feit dat, gerekend over de gehele bevolking, de hoogte van de plasmacholesterolspiegel en het optreden van coronairziekten ongetwijfeld met elkaar verband bleken te houden. Bovendien gaven een aantal onderzoeken in Engeland en Schotland de indruk dat de prognose gunstiger werd bij een langdurig gebruik van clofibrat, zij het dat deze onderzoeken - ook op fundamentele punten - aanleiding gaven tot gerechtvaardigde kritiek. Niet alleen is die kritiek door de Amerikaanse

bevindingen nu weer aangewakkerd, ook de theoretische basis voor de toepassing van serumlipidenverlagende farmaca is ondermijnd. Recente gegevens tonen aan dat bij patiënten die reeds een hartinfarct hebben gehad, de kans op recidief (de prognose) niet of nauwelijks valt te voorspellen aan de hand van risicofactoren die voor de bevolking als geheel gelden, zoals de plasmacholesterolspiegel. Bij de huidige stand van zaken kan slechts worden geconstateerd dat clofibrat en nicotinezuur bij patiënten met coronairaanandoeningen een matige daling van de plasmacholesterolspiegel en een iets sterkere daling van de plasmatriglyceridenconcentratie teweeg brengen. Dat dit enige profylactische betekenis heeft is twijfelachtiger dan ooit; waarschijnlijk neemt de kans op bepaalde, niet-letale, complicaties door de behandeling zelfs toe.

Hoe moet men zich hierbij opstellen? Ten eerste geldt nog steeds dat de profylaxe bij patiënten met coronairaanandoeningen niet uitsluitend, en zelfs niet in eerste aanleg, een zaak is van farmacotherapie. Het staken van roken, een aangepast programma van lichamelijke oefening, behandeling van adipositas en hypertensie, zouden de levenskansen kunnen verbeteren. In het geval dat de patiënt reeds lange tijd een plasmalipidenverlagend farmacon gebruikt (en daarop vertrouwt), is er weinig reden om de behandeling te staken, maar bij de patiënt die zich na het doormaken van een myocardinfarct aandient, kan men afzien van de toepassing van clofibrat of nicotinezuur, temeer omdat deze farmaca veelal bijwerkingen geven. De mogelijkheid dat stoffen die een gunstige invloed hebben op *hyperlipoproteïnemie* van waarde kunnen zijn voor patiënten met angina pectoris die geen infarct hebben gehad, blijft nog open. Het besproken Amerikaanse onderzoek kan hierover geen uitsluitel geven omdat dit aspect niet werd onderzocht. Voor de behandeling van ernstige familiäre hyperlipoproteïnemieën wordt de toepassing van plasmacholesterolverlagende stoffen nog altijd aanbevolen. Al is ook hier niet met zekerheid aangetoond dat de medicatie de prognose voor deze groep patiënten gunstiger maakt, ligt het corrigeren van de ernstige biochemische afwijking - waar elke andere therapeutische mogelijkheid ontbreekt - wel voor de hand.

#### Literatuur

Coronary Drug Project Research Group JAMA 231 (1975) 360  
Clofibrate and niacin in coronary heart disease

## VOORZICHTIG MET PENICILLAMINE

In het *Geneesmiddelenbulletin* van 29 november jl. (jrg 8, nr 20) werd de werkzaamheid van d-penicillamine bij bepaalde vormen van chronische reumatoïde arthritis besproken; ook werd gewezen op het vaak (bij 30% van de patiënten) voorkomen van verschillende bijwerkingen, die soms levensbedreigend zijn. Enkele van deze bijwerkingen, zoals gedissimineerde lupus erythematoses en immuuncomplex-nefritis, berusten waarschijnlijk op een auto-immuun proces.

Inmiddels zijn ook een aantal andere ziektebeelden, die vermoedelijk uit een auto-immuunstoornis voortkomen, in verband gebracht met het gebruik van penicillamine. In Engeland beschreven Bucknall en medewerkers het optreden van een sterk op *myasthenia gravis* gelijkend ziektebeeld bij vier reumapatiënten die met d-penicillamine werden behandeld. Reeds eerder werd door andere onderzoekers het optreden van myasthenie toegeschreven aan het gebruik van penicillamine. Bij deze patiënten namen de symptomen van myasthenie af nadat de toediening van d-penicillamine was gestaakt.

*Polymyositis*, een aandoening die gewoonlijk tot de auto-immuunziekten wordt gerekend, is ook gezien bij patiënten die met d-penicillamine werden behandeld. Een patiënt herstelde na het beëindigen van de penicillaminetherapie. Een andere werd acuut ziek en overleed ten gevolge van hartcomplicaties; bij obductie werd een zeer ernstige polymyositis gevonden, waarbij ook het myocard was betrokken. Kortgeleden is het *Moschcowitz-syndroom*, dat waarschijnlijk eveneens berust op een auto-immuunproces, met het gebruik van d-penicillamine in verband gebracht. Dit zelden voorkomende syndroom ('trombotische trombocytopenische purpura') omvat trombocytopenie, hemolyse, anemie en afwijkingen zoals obliteratie en trombose van de kleinste bloedvaten, vooral die van de hersenschors. De aandoening begint met klachten van uiteenlopende aard, later staan neurologische verschijnselen en hemorrhagieën op de voorgrond; de prognose is meestal infaust. Bettendorf en Pötters in Duitsland beschreven een reumapatiënte die, nadat zij ongeveer een maand met d-penicillamine was behandeld, acuut zeer ernstig ziek werd en in shock overleed; de verschijnselen en de pathologisch-anatomische afwijkingen waren die van het Moschcowitz-syndroom.

Ook is bij het gebruik van d-penicillamine het optreden van een vorm van *pemphigus* waargenomen. Het is niet onwaarschijnlijk dat in de toekomst zal blijken dat penicillamine andere auto-immunreacties kan teweeg brengen.

Het besluit d-penicillamine toe te passen blijft een gewichtige stap die pas mag worden gezet indien de andere wijzen van behandelen van reuma hebben gefaald, en dan nog alleen onder de voorwaarde dat de mogelijkheid tot nauwkeurige bewaking van de patiënt tijdens de behandeling aanwezig is!

#### Literatuur

- Bacon, P.A. et al. Lancet II (1975) 75,  
D-penicillamine-induced nephropathy.
- Bettendorf, U. & R. Pötters. Med. Welt 26 (1975) Heft 7, 291,  
Moscovitz-Syndrom nach D-Penicillamin-Medikation.
- Bucknall, R.C. et al. Brit. med. J. 1 (1975) 600,  
Myasthenia gravis associated with penicillamine treatment for  
rheumatoid arthritis.
- Day, A.T. Curr. Med. Res. Opin. 2 (1974) 581,  
Penicillamine in the hands of the family doctor.
- Geneesmiddelenbulletin 8 (1974) 87,  
Penicillamine.
- Hewitt, J. et al. Ann. Méd. int. 122 (1971) 1003,  
Un cas de pemphigus induit par la D-penicillamine.  
Le pemphigus iatrogène existe-t-il?
- Hill, H.F.H. Curr. Med. Res. Opin. 2 (1974) 573,  
Selection of patients with rheumatoid arthritis to be treated  
with penicillamine, and their management.
- Kuffer, R. & J.P. Noble. Revue de Stomatologie 74 (1973) 309,  
Stomatite de la D-Penicillamine.
- Lancet I (1975) 1123,  
Penicillamine in rheumatoid arthritis.
- Scheinberg, I.H. New Engl. J. Med. 292 (1975) 1080,  
Uses and usefulness of penicillamine.

## ANTI-EPILEPTICA EN DE FOETUS

Sinds 1968 is uit een toenemend aantal retrospectieve onderzoeken gebleken, dat kinderen van vrouwen die lijden aan epilepsie vaker met misvormingen ter wereld komen dan andere kinderen. De cijfers variëren met de populatie die werd onderzocht en met de opzet van de onderzoeken, maar vrijwel steeds was de uitkomst dat aangeboren afwijkingen bij de epilepsie-groep twee- tot driemaal vaker voorkomen dan bij kinderen van de controlegroep; niet meegerekend de 'kleine perifere' afwijkingen van het skelet en van de nagels die vaak worden aangetroffen.

De meest voorkomende afwijking is hazelip (met of zonder gespleten verhemelte); minder frequent zijn de misvormingen van het hart, het centraal zenuwstelsel en het maagdarmstelsel.

Tot nog toe is voor deze afwijkingen geen sluitende verklaring gevonden; wel is aanmerkelijk dat de aangeboren afwijkingen niet, of niet uitsluitend zijn te wijten aan de ziekte maar (ook) aan de geneesmiddelen die tijdens de zwangerschap aan de moeder zijn toegediend. Bijvoorbeeld bleek uit een onderzoek bij een groep epileptische vrouwen die geen anti-epileptica kreeg toegediend, dat de frequentie van congenitale afwijkingen bij die groep niet hoger lag dan bij de rest van de bevolking; wel valt te betwijfelen of deze vrouwen die geen anti-epileptica nodig hadden, wel representatief zijn voor de gehele groep van epileptici! Het is ook denkbaar

dat de farmaca die ter behandeling van epilepsie worden toegepast, een bij epileptische families mogelijk aanwezige aanleg tot congenitale misvormingen manifesteren worden.

Deze vragen naar de pathogenese zijn daarom van zulk een praktische betekenis, omdat sommige van die farmaca, met name barbituraten, ook bij niet aan epilepsie lijdende zwangeren worden toegepast.

De vraag, bij welke van de farmaca tegen epilepsie het risico van congenitale misvormingen het grootst is, kan nog niet met zekerheid worden beantwoord. De beschikbare gegevens handelen over uiteenlopende beoordelingswijzen en epilepsievormen; vaak zijn verschillende farmaca tegelijk toegepast.

De gegevens betreffen voornamelijk barbituraten en fenytoïne, doordat deze stoffen het meest worden toegepast; de kans op foetale beschadiging wordt groter geacht bij fenytoïne dan bij fenobarbital. Hiermee is echter niet gezegd dat aan de overige anti-epileptica minder risico's kleven; geneesmiddelen zoals carbamazepine (Tegretol®) en dipropylazijnzuur (Depakine®) zijn zo weinig gebruikt in de zwangerschap, dat geen enkele uitspraak is gerechtvaardigd. Het risico met fenytoïne en fenobarbital is tenminste enigszins gedocumenteerd, maar het is niet juist daarom voor de duur van de zwangerschap de voorkeur te verplaatsen naar het toepassen van andere farmaca, waarover minder bekend is.

*Omdat hier nog zoveel onzeker is, houde men het volgende in gedachten:*

De aan epilepsie lijdende vrouw die geen kinderen wenst, dient de meest betrouwbare vorm van anticonceptie toe te passen; in de gegeven situatie is dit echter niet altijd 'de pil', omdat onder meer sommige geneesmiddelen die bij epilepsie worden toegepast het effect van orale anticonceptiva - met name de zogenaamde laag-gedoseerde preparaten - waarschijnlijk minder betrouwbaar kunnen maken.

Als een aan epilepsie lijdende vrouw kinderen wenst, is het aan te raden reeds vóór het begin van de zwangerschap na te gaan, of de onderhoudsdoses van anti-epileptica kunnen worden verlaagd en vooral, of het aantal geneesmiddelen kan worden verminderd.

Wanneer de vrouw die anti-epilepsie-geneesmiddelen gebruikt zwanger wordt, is de kans op schade voor de foetus volgens sommige auteurs 4%, tegen 2% bij de gehele bevolking; anderen vonden hogere cijfers. Hoe dit ook zij, bij deze vrouwen dient te worden nagegaan of gedurende de zwangerschap de behandeling met een lagere dosering kan worden voortgezet zonder dat in-

sulten optreden; de 'behoefte' aan anti-epilepsiefarmaca kan zich tijdens de zwangerschap wijzigen. Bij proefdieren hadden anti-epileptica alleen dan een teratogeen effect als zij in een vroeg stadium van de zwangerschap werden toegediend. Welke 'gevaarzone' geldt voor de mens is niet bekend; deze te stellen op de eerste drie zwangerschapsmaanden is arbitrair.

Het is niet duidelijk of de foetus langs medicamenteuze weg kan worden beschermd. Uitgaande van de gedachte dat foetale beschadiging door anti-epileptica voortkomt uit een verstoring van het foliumzuurmetabolisme, geven sommigen tijdens de zwangerschap foliumzuur; het is echter niet uitgesloten dat hierdoor het gewenste effect van de anti-epileptische stoffen afneemt.

Kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap met anti-epileptica zijn behandeld vertonen weleens postnataal complica-

ties die kennelijk het gevolg zijn van de bloedstoornissen welke door de barbituraten en de hydantoinen kunnen worden veroorzaakt. Omdat die stoornissen mogelijk verband houden met een storing in de vitamine K huishouding, behoort de verlossing van een vrouw met epilepsie plaats te vinden in een ziekenhuis; aan het kind moet onmiddellijk na de geboorte vitamine K worden toegediend.

Het vraagstuk van de invloed die een medicamenteuze behandeling bij epilepsie kan hebben op de foetus is nog grotendeels onopgehelderd. Elke waarneming die kan bijdragen tot een vermeerdering van de kennis op dit gebied is welkom bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen telefoon 070 - 27.99.86.

#### Literatuur

Annegers, J.F. et al. Arch. Neurol. 31 (1974) 364  
Do anticonvulsants have a teratogenic effect?

## AANVULLINGEN

Geneesmiddelenbulletin 9 (1975) nr 7  
Onder *Rhesus-antagonisme* (blz. 27, 2e kolom en tabel op blz. 28) dient 'één dosis van 250 nanogram Rh-antistoffen' te worden gelezen als 'één dosis van 250 microgram Rh-antistoffen'.

Geneesmiddelenbulletin 9 (1975) nr 13  
Onder *Hypertensie* (blz. 52, in de tabel) is de dosering op het met pijl aangegeven punt gewijzigd van '45-135' in '15-45'.

'β-BLOKKERS'		isw	k-e	dosering in mg/dag		
				Ang. pect.	Aritmie	Hypertensie
propranolol (1962)	Inderal®	-	+	80-400	30-120	120-360
alprenolol (1964)	Aptine®	+	+	50-600	100-400	200-800
oxprenolol (1968)	Trasicor®	+	+	40-120	10-80	160-960
practolol (1969)	Eraldin®	+	-	-	100-200	-
pindolol (1970)	Viskeen®	+	+	15	15-30	15-45 ←
sotalol (1974)	Sotacor®	+	-	160-480	-	-
timolol (1975)	Blocadren®	-	-	15-45	-	30-60

*isw* = 'intrinsieke sympathicomimetische werking'  
*k-e* = 'kinidine-effect' (remmende werking op de prikkelgeleiding in het myocard)

gebu © 73 '75

## Geneesmiddelenbulletin

### Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam	Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam	Prof. Dr. F.A. Nelemans, Utrecht
Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam	Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen	Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden
Dr. J. Bijlmer, Deventer	J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)	Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen
Dr. O.M.J. Driessen, Leiden	Dr. W. de Jong, Utrecht	J.H. Pannekoek, Gorinchem
R. Drion, Leidschendam	I.Ph.L. Koperberg, Utrecht	Dr. J. Roos, 's-Gravenhage
Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht	L. Kuenen, Leiden	Dr. P. Siderius, Leidschendam
S. Flikweert, Nijkerk	Dr. Jan van der Meer, Amsterdam	Dr. L.I. Swaab, Amsterdam
	Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht	Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam

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

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen