

GENEESMIDDELENBULLETIN

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

Jaargang 9, nr 5

14 maart 1975

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

TWEEMAAL HERWAARDERING

WAAROM NOG RESERPINE ?

In de afgelopen twintig jaar is het meer dan eens voorgekomen dat tegen het gebruik van een al lang bestaand en gewaardeerd geneesmiddel bedenkingen werden geopperd, veelal omdat was bewezen of werd verondersteld dat het schadelijke werkingen had. Dan wordt verwacht dat de arts zijn houding ten opzichte van dat geneesmiddel opnieuw bepaalt. Een herwaardering kan hem moeilijk vallen, vooral wanneer het een geneesmiddel betreft dat in zijn handen betrouwbaar was en ogenschijnlijk veilig. Het wordt nog moeilijker een beslissing te nemen over het al of niet langer toepassen van het gewraakte preparaat, in het geval dat de verdenking niet, of nog niet, stevig is gegrondvest.

Reserpine is sinds de jaren vijftig veel gebruikt bij de behandeling van hypertensie, zij het dat de mate waarin het wordt toegepast van land tot land sterk uiteenloopt. Tegen het toepassen van reserpine en verwante alkaloiden wordt reeds geruime tijd en in toenemende mate bezwaar gemaakt vanwege de frequentie waarmee bepaalde bijwerkingen optreden, met name de psychische depressie. In de loop van 1974 kwam een nieuw element in het spel; op grond van retrospectieve onderzoeken in een drietal landen werd toen de mogelijkheid geopperd dat het gebruik van reserpine de kans op mammacarcinoom zou doen toenemen. Alleszins reden de plaats van reserpine bij de behandeling van hypertensie nogmaals kritisch te bezien.

Reserpine en hypertensie

Niet iedere patiënt met hypertensie komt in aanmerking voor een behandeling met bloeddrukverlagende farmaca. Waar die wél nodig wordt geacht tracht men gewoonlijk in eerste instantie uit te komen met een thiazide-diureticum. Blijft het beoogde effect uit, dan kan worden overgegaan op methyldopa, een bèta-blokkerende stof of clonidine; minder vaak maakt men gebruik van stoffen zoals betanidine en guanethi-

dine. Welk preparaat wordt gekozen hangt grotendeels af van de mate waarin de patiënt op de diverse preparaten reageert en ze verdraagt; al deze farmaca hebben immers een heel patroon van bijwerkingen. Samen vormen ze echter een aaneensluitend geheel waarbinnen gewoonlijk een redelijke oplossing voor elk individueel probleem kan worden gevonden.

Waarom dan reserpine?

Rauwolfiapreparaten hebben een bloeddrukverlagende werking van dezelfde orde van grootte als die bij de diuretica. Bij de gebruikelijke dosering reserpine (0.1-0,5 mg per dag) treedt geleidelijk een daling van de bloeddruk op, die pas na enkele weken maximaal is; hogere doses hebben niet méér effect.

Voor de behandeling van *ernstige* hypertensie is de orale toepassing van reserpine ongeschikt. Ook is een nadeel dat de werking niet alleen zeer langzaam tot stand komt maar ook na het staken van de therapie lang aanhoudt (tot 15 dagen!); bij een spoedoperatie zal de patiënt dus steeds onder invloed van reserpine staan.

Reserpine geeft bij *matige* hypertensie slechts bij de helft van alle gevallen een lichte daling van de bloeddruk.

De orale toepassing van rauwolfia-alkaloiden moge dan zelden of nooit leiden tot acute of orthostatische hypotensie, maar dit geldt eveneens voor dié farmaca die heden ten dage bij de behandeling van *matige* hypertensie worden toegepast.

Bij *lichte* hypertensie zou reserpine goed werkzaam zijn; hier gaat het echter juist om die patiënten waarbij doorgaans met dieet of diuretica kan worden volstaan.

De bekende bijwerkingen van reserpine

De voornaamste bijwerking van reserpine en verwante stoffen is de kenmerkende, soms ernstige, depressie die in 15 à 20% van de gevallen optreedt ingeval relatief hoge doses worden gegeven. Veelal is het eerste

teken dat de patiënt klaagt over slecht slapen en nachtmerries; de REM-slaap ('droomslaap') zou door reserpine worden bevorderd ten koste van de diepe slaap. Overdag is de patiënt geagiteerd en gedeprimeerd, maar ook wel apathisch en inactief. Vaak heeft hij het gevoel dat een catastrofe op handen is; dit kan leiden tot zelfmoord.

Men onderschatte niet de ernst en frequentie van deze depressies; maar al te vaak wordt de depressieve stemming aan allerlei endogene of exogene factoren toegeschreven en zelfs medicamenteus behandeld, doordat men de rol van reserpine uit het oog heeft verloren.

Gastro-intestinale bijwerkingen van reserpine zijn onder meer versterkte peristaltiek met diarree en een verhoogde secretie van maagzuur; soms ontstaat een maagulcus. Verder kan reserpine hyperemie van de neusslijmvliezen en neusverstopping veroorzaken. Ter verlichting zijn weleens neusdruppels toegepast, die efedrine of andere vaatvernauwende en bloeddrukverhogende stoffen bevatten; een weinig passende maatregel bij een aan hypertensie lijdende patiënt!

Reserpine en mammacarcinoom

In de loop van 1974 werd de aandacht gevestigd (Lancet, 12 sept. '74) op de voorzichtige conclusie dat er een verband zou kunnen zijn tussen de langdurige behandeling met reserpine (of rescinnamine) en het ontstaan - vooral in de menopauze - van mammacarcinoom. Die conclusie steunt op de uitkomsten van drie retrospectieve onderzoeken - met verschillende methoden - in een aantal landen (Verenigde Staten, Finland en Groot-Brittannië). Het Amerikaanse onderzoek behelsde een analyse van de anamnese van 150 vrouwen die met zekerheid leden aan mammacarcinoom. Van deze patiënten was 7,3% langdurig behandeld met rauwolfiaderivaten, maar van de vrouwen in een tweetal controlegroepen slechts 2,2%. Ook in Engeland en Finland kwam rauwolfiagebruik twee of driemaal zo vaak voor in de anamnese bij vrouwen met mammacarcinoom als in die van de vrouwen in vergelijkbare controlegroepen.

Tegen retrospectieve onderzoeken over bijwerkingen van geneesmiddelen zijn welhaast altijd bezwaren aan te voeren; slechts een goed opgezette prospectieve studie over een lange periode kan uiteindelijk het bewijs leveren van een door langdurige toediening veroorzaakte bijwerking. Verder zijn bij de genoemde onderzoeken de wijze waarop de controlegroepen zijn samengesteld en de manier waarop de gegevens statistisch zijn verwerkt vatbaar voor kritiek. Men kan zich afvragen of de bevindingen wel de weerspiegeling zijn van een verband tussen reserpine en

mammacarcinoom, doch veeleer tussen enerzijds adipositas en anderzijds mammacarcinoom en hypertensie. Kritiek en repliek zijn dan ook niet uitgebleven. Of de controverse ooit zal worden beslecht valt te betwijfelen; als het gebruik van reserpine in de komende jaren belangrijk zou afnemen worden uitvoerige prospectieve onderzoeken vrijwel onmogelijk.

Hoewel de conclusies uit de recente retrospectieve onderzoeken nog aanvechtbaar zijn, heeft publikatie een goede zijde; alleen hierdoor kan de arts-onderzoeker anderen opwekken tot het aanbrengen van gegevens, opdat de verdenking op zo kort mogelijke termijn kan worden bevestigd dan wel verworpen.

Reserpine vandaag

Gezien de bijwerkingen en het ontbreken van duidelijke voordelen van de therapie zijn de rauwolfiapreparaten geleidelijk - wetenschappelijk - op de achtergrond geraakt. Dit geldt niet alleen voor de toepassing in hoge doses als neurolepticum, maar ook voor die als antihypertensivum. Voor het feit dat rauwolfiapreparaten toch nog vaak worden voorgeschreven zijn wel enkele verklaringen aan te voeren.

Ten eerste dat reserpine een van de oudste antihypertensiva is, daterend uit de tijd dat men niet beschikte over aanvaardbare alternatieven. Talrijke patiënten zijn er in het verleden op ingesteld; de arts zal bij voorkeur een goed ingestelde patiënt zo lang mogelijk op dezelfde manier blijven behandelen.

Ten tweede dat reserpine een centraal sederend effect heeft. Afgezien van de vraag of hierop de bloeddrukverlagende werking berust, staat het vast dat menige hypertensie patiënt met sedering is gebaat; het is evenwel de vraag of juist reserpine hiertoe het meest geschikt is.

Ten derde worden de bijwerkingen van reserpine ongetwijfeld door velen onderschat; dit geldt vooral voor de depressies. *Ten vierde* bestaat er bij iedere farmacotherapie behoefte aan 'reserve'-farmaca voor het geval dat de 'eerste keus'-preparaten slecht worden verdragen.

Het bovenstaande betreft uitdrukkelijk alleen de *orale* toepassing; dat parenterale toediening van reserpine bij de behandeling van hypertensieve crises waardevol kan zijn, lijdt geen twijfel.

Wanneer reserpine?

De feiten en de bedenkingen betreffende reserpine - toegankelijk voor iedere arts - wijzen op de noodzaak ten minste terughoudend te zijn bij de orale toepassing van rauwolfiapreparaten. De verdenking van een samenhang met mammacarcinoom kan in sommige situaties mede van invloed zijn. Er is geen doorslaggevende reden om bij een hypertensie-patiënt die voor het eerst

ter behandeling komt, in eerste instantie reserpine of een verwant preparaat voor orale toepassing voor te schrijven. Wel wordt reserpine achter de hand gehouden; er zijn immers patiënten met matige hypertensie, bij wie de behandeling met de daarbij gebruikelijke matig-werkzame farmaca vastloopt (b.v. door overgevoelighed). Dan wordt reserpine toch weer van stal gehaald.

Er is alle reden om bij de patiënt die reeds lang op reserpine is ingesteld, bij de eerstvolgende periodieke controle na te gaan of het gewenst is dat de behandeling nog ongewijzigd wordt voortgezet. Bij een vrouw geven de tegen reserpine gerezen verdenkingen aanleiding tot de overweging reserpine te vervangen door een ander anti-hypertensivum, en zeker bij een patiënte die het climacterium nadert of reeds is gepasseerd. Bovendien zijn dit juist patiënten met een verhoogd risico van depressie. Vanzelfsprekend dienen rauwolfia-derivaten niet meer te worden toegepast

bij een patiënte wier anamnese borstafwijkingen of een familiair voorkomen van macarcinoom vermeldt.

De wenselijkheid van een herwaardering beperkt zich uiteraard niet tot de rauwolfia-alkaloiden.

De farmacotherapie is voortdurend in beweging, zij het dat de ontwikkeling in wezen een aanmerkelijk trager verloop heeft dan zou kunnen worden afgeleid uit het tempo waarmee geneesmiddelen verschijnen en weer naar de achtergrond geraken.

Waar een patiënt jaar in jaar uit geneesmiddelen gebruikt lijkt het daarom gewenst het therapeutisch regime van tijd tot tijd opnieuw te bezien in het licht van gewijzigde therapeutische inzichten. Niet alleen zijn er soms inmiddels preparaten met gunstiger eigenschappen ter beschikking gekomen, ook kan het toepassen van farmaca bij de behandeling van de gegeven aandoening zijn achterhaald.

PREPARATEN DIE RAUWOLFIA-ALKALOÏDEN BEVATTEN	
Serpasil®	<i>reserpine</i>
Gendon®, Rauwopuur®	<i>rauwolfia-alkaloidenmengsels</i>
<i>COMBINATIEPREPARATEN</i>	
Adelphan®	<i>reserpine</i> 0,1 mg; dihydraalazine 10 mg
Adelphan-Esidrex®	<i>reserpine</i> 0,1 mg; dihydraalazine 10 mg; hydrochloorthiazide 10 mg
Adelphan-Esidrex K®	<i>reserpine</i> 0,1 mg; dihydraalazine 10 mg; hydrochloorthiazide 10 mg; kaliumchloride 600 mg
Brinerdin®	dihydroergocristine 0,5 mg; <i>reserpine</i> 0,1 mg; clopamide 5 mg
Hygroton-Reserpine®	chloortalidon 50 mg; <i>reserpine</i> 0,25 mg
Iso-Triraupin®	thiabutazide 3,3 mg; <i>reserpine</i> 0,07 mg; <i>rescinamine</i> 0,07 mg; <i>raubasine</i> 0,7 mg; kaliumchloride 300 mg
Klimanosid®	methylestradiol 0,005 mg; methyltestosteron 3 mg; <i>reserpine</i> 0,05 mg
Lasix-Reserpine®	furosemide 15 mg; <i>reserpine</i> 0,1 mg
Pluryl R + K®	bendroflumethiazide 2,5 mg; <i>reserpine</i> 0,1 mg; kaliumchloride 573 mg
Raubalgine®	<i>raubasine</i> 1 mg; coffeine 100 mg; fenacetine 130 mg; hyoscyamine 0,0875 mg, atropine 0,0125 mg
Renese-R®	polythiazide 1 mg; <i>reserpine</i> 0,25 mg
Serpasil-Esidrex®	<i>reserpine</i> 0,15 mg; hydrochloorthiazide 10 mg
Triraupin®	<i>rescinamine</i> 0,15 mg; <i>raubasine</i> 1,5 mg; theofylline 25 mg

gebv 68 '75

WANNEER CLINDAMYCINE ?

Lincomycine (Lincocin®) en clindamycine (Dalacin®) zijn aan elkaar verwante antibiotica; het werkingsspectrum vertoont veel gelijkenis met dat van de macroliden (erytromycinegroep). Lincomycine is het oudste preparaat; in de praktijk bleek het toepassingsgebied beperkter te zijn dan het werkingsspectrum deed vermoeden, voornamelijk doordat bij orale toediening de resorptie te wensen overlaat. Ook bleken frequent bijwerkingen voor te komen; bij één op de vijf patiënten ontstonden diarree en andere gastro-intestinale stoornissen alsook dermatologische en hemopoëtische

complicaties. Het van lincomycine afgeleide clindamycine biedt het voordeel van een betere resorptie en een grotere antibacteriële werking in vitro.

De laatste jaren verschenen in de literatuur berichten over het optreden van pseudomembraneuze colitis door het gebruik van antibiotica; hieronder bevonden zich ook clindamycine en lincomycine. Pseudomembraneuze colitis is een vaak ernstige aandoening die zelfs kan leiden tot de dood. Het eerste verschijnsel is hevige

diarree met koorts; deze kan leiden tot een sterke daling van de bloeddruk, tot shock en soms tot acute necrose van de niertubuli. De diarree gaat vaak gepaard met koliekachtige buikpijn. Ook kan het ziektebeeld van een acute abdominale aandoening ontstaan; rectaal bloedverlies komt eveneens voor. Macroscopisch ziet men een oedemateus, gedilateerd colon; microscopisch blijkt de mucosa op vele plaatsen te zijn bedekt met geelwitte, verheven 'pseudomembraneuze' schijven. De complicatie valt niet te ontlopen door parenterale toediening van het antibioticum; ook na (intraveneuze) injectie is pseudomembraneuze colitis opgetreden!

De prognose van de genoemde complicaties is vooral ongunstig bij oude en verzwakte patiënten. In de gevallen met fatale afloop was de toedracht niet altijd duidelijk; zowel toxisch megacolon en colonperforatie, als hypokaliëmie, shock en tubulaire necrose zijn potentieel letale verwickelingen. De meeste patiënten herstelden, maar alleen als de toediening van het antibioticum onmiddellijk was gestaakt.

De kans dat bij de toepassing van clindamycine colitis zal optreden valt nog moeilijk te schatten. De fabrikant komt tot een schatting van 1-2 gevallen per 100.000 behandelde patiënten. Bij een recent onderzoek kwam pseudomembraneuze colitis voor bij 10% van 200 patiënten. Mogelijk is de hoogte van de dosering van invloed. Deze voorlopige cijfers en de gevaren van de bijwerking, gevoegd bij het feit dat deze optreedt 3-25 dagen na de aanvang van de behandeling - dus soms zelfs na het beëindigen van de medicatie - geven alle re-

den tot terughoudendheid bij de toepassing van clindamycine.

Dit houdt in dat clindamycine mag worden toegediend uitsluitend indien is aangevoeld, dat de infectie is veroorzaakt door een micro-organisme dat gevoelig is voor clindamycine maar resistent tegen andere antibiotica. Zo is de toepassing bij ernstige infecties door de gramnegatieve bacteroides-soorten (*Bacteroides fragilis*) zeker verantwoord (wellicht ook bij stafylokokkenosteomyelitis). Omdat het gewenste resultaat gewoonlijk bij een dosering van viermaal per dag 150-300 mg clindamycine wordt bereikt, dienen hogere doses alleen te worden gegeven in noodsituaties. Toepassing ter bestrijding van acne bij jonge mensen, en profylactische toediening in verband met tandheelkundige ingrepen of operaties in het gebied van hoofd en hals dienen te worden nagelaten.

Het staat nog niet vast dat de genoemde restricties onverminderd gelden voor lincomycine; na de introductie van lincomycine in Nieuw Zeeland werd de complicatie in zeven maanden tijds zesmaal gezien. Het optreden van pseudomembraneuze colitis lijkt vooralsnog bij lincomycine minder vaak voor te komen dan bij clindamycine. In ieder geval moet bij beide antibiotica alle aandacht worden geschonken aan het mogelijk optreden van diarree; de toediening dient te worden gestaakt zodra deze bijwerking optreedt.

Ook na het staken van de behandeling moet de patiënt onder controle blijven, voor het geval dat de complicatie zich alsnog voordoet.

Literatuur

- Ann. intern. Med. 81 (1974) 547
Clindamycin-Associated Colitis, Editorial
Benner, E.J. & W.H. Tellman Amer. J. Gastroent. 54 (1970) 55
Pseudomembraneous Colitis as a Sequel to Oral Lincomycin Therapy
Brit. med. J. 4 (1974) 65
Lincomycin and Clindamycin Colitis, Editorial
Steer, H.W. Lancet I (1974) 1176
Pseudomembranous Colitis associated with Clindamycin
Steer, H.W. Lancet I (1975) 411
Pseudomembranous Colitis associated with Clindamycin
Tedesco, F.J. et al. Ann. intern. Med. 81 (1974) 429
Clindamycin-Associated Colitis
Viteri, A.L. et al. Gastroenterology 66 (1974) 1137
The Spectrum of Lincomycin-Clindamycin Colitis
Wells, R.F. et al. Lancet I (1974) 66
Clindamycin and Pseudomembranous Colitis
Wettach, G.E. Arch. Otolaryngol. 100 (1974) 246
Pseudomembranous Colitis After The Prophylactic Use of Clindamycin

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
R. Drion, Leidschendam
Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht

S. Flikweert, Nijkerk
Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)
Dr. W. de Jong, Utrecht
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
L. Kuenen, Leiden
Dr. Jan van der Meer, Amsterdam

Dr. F.A. Nelemans, 's-Gravenhage
Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden
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

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

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen