

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337

Jaargang 13, nr 15

14 december 1979

CIMETIDINE IN DE PRAKTIJK*

Het is nu twee jaar geleden dat cimetidine (Tagamet®), een verbinding uit de klasse van de histamine-2-receptor blokkerende stoffen, voor de behandeling van peptische ulcera beschikbaar kwam. Sindsdien is zoveel ervaring met dit geneesmiddel opgedaan dat een overzicht van de toepassingsmogelijkheden en beperkingen thans op zijn plaats is. Tot op heden is cimetidine het enige in Nederland geregistreerde geneesmiddel van deze soort. Reeds eerder werden in dit bulletin de herkomst en eigenschappen van deze stof beschreven (Geneesmiddelenbulletin 11 (1977) nr 8). In dit artikel zal op de verschillende klinische toepassingsmogelijkheden en op inmiddels geconstateerde bijwerkingen worden ingegaan.

Ulcus duodeni

Het nut van behandeling met cimetidine van het ulcus duodeni is duidelijk aangetoond. Na vier weken behandeling met cimetidine geneest ongeveer 80% van de patiënten. Van de resterende 20% geneest het merendeel na verlenging van de behandeling tot zes of acht weken. De gebruikelijke dosering is driemaal 200 mg tijdens de maaltijden en 400 mg vóór het slapen. Opvallend is de snelle symptomatische verbetering die bij vrijwel alle patiënten wordt waargenomen. Toch moet de behandeling niet eerder dan na vier weken worden beëindigd.

Ulcus ventriculi

Behandeling met cimetidine van het

ulcus ventriculi is veel minder duidelijk effectief. Met cimetidine is de genezing wel sneller dan tijdens behandeling met alleen een placebo maar de symptomatische verbetering treedt niet duidelijk eerder op en met verschillende andere geneesmiddelen, zoals antacida en carbenoxolone, worden even goede resultaten verkregen. Overigens is bij het ulcus ventriculi gastroscopie met biopsieën steeds geïndiceerd om maligniteit uit te sluiten. Een maagcarcinoom kan namelijk aanvankelijk gunstig reageren op medicamenteuze therapie, ook met cimetidine. De dosering is dezelfde als bij ulcus duodeni.

Recidief ulcus na maagoperatie

De gelukkig kleine groep patiënten bij wie het ulcus na operatie recidiveert lijkt in dezelfde mate gebaat bij behandeling met cimetidine als ulcus duodenipatiënten. In een aantal gevallen is een langere behandeling nodig om het ulcus te genezen. Zij worden met dezelfde dosering behandeld als patiënten met een ulcus duodeni.

Reflux-oesophagitis

In de etiologie van deze aandoening speelt het maagzuur niet altijd de hoofdrol, omdat ook reflux van gal en mogelijk ook van pancreassap hierin een aandeel kunnen hebben. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de reactie van deze patiënten op de behandeling met cimetidine individueel sterk ver-

* H.P.M. Festen, internist, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie.

schilt. Uit dubbelblinde studies blijkt, dat het effect van cimetidine bij de behandeling van reflux-oesophagitis nogal eens teleurstellend is. De bekende conservatieve maatregelen wat betreft lichaamshouding, kleine maaltijden, kleding en eventuele vermagering mogen niet veronachtzaamd worden. Eventueel kunnen zij worden aangevuld met antacida of een proefbehandeling met cimetidine. De tot nu toe gebruikelijke dosering is driemaal 400 mg tijdens de maaltijden en vóór de nacht. Indien na acht weken behandeling geen gunstig resultaat is bereikt, heeft verlengen van de behandelingsduur meestal geen zin.

Het Zollinger-Ellisonssyndroom

De gevolgen van de hypersecretie van maagzuur, veroorzaakt door het door een tumor geproduceerde gastrine, worden door behandeling met cimetidine meestal afdoende bestreden. Indien radicale tumorresectie niet mogelijk is, is dit de eerste keus voor patiënten met deze zeldzame aandoening. Hierdoor zijn ingrijpende maagoperaties zoals totale maagsectie doorgaans niet meer nodig.

Maagbloedingen

Tot op heden is het nut van cimetidine-behandeling bij patiënten met maagbloedingen niet aangetoond.

Stress-ulcera

Deze qua etiologie nog steeds mysterieuze erosies van het maagdarmslijmvlies worden nogal eens gezien bij ernstig zieke patiënten met een verschillend grondlijden en zijn dan niet zelden levensbedreigend. Bij enkele groepen patiënten, die berucht zijn om het vóórkomen van stress-ulcera, zoals bij patiënten in een levercoma en patiënten na een niertransplantatie, zijn er aanwijzingen dat profylactische behandeling met cimetidine hiertegen bescherming biedt. Door intensieve profylaxe met antacida worden hier ook vaak goede resultaten bereikt. Bij een aantal andere aandoeningen wordt het effect van cimetidine nog onderzocht.

Exocriene pancreasinsufficiëntie

Bij patiënten met een pancreasinsufficiëntie die een normale maagzuursecretie hebben, is toediening van pancreasenzymen meestal van weinig waarde als niet wordt gezorgd, dat de zuur-

graad in het duodenum optimaal is voor deze enzymen, dus boven pH 6 à 7. Het blijkt dat 200 mg cimetidine, een half uur vóór de enzymsuppletie gegeven, de zuursecretie doeltreffend tegengaat en ervoor zorgt, dat de pH in de dunne darm niet te laag wordt.

Gastritis en dyspepsie

Cimetidine heeft geen nuttig effect bij de behandeling van gastritis. Zelfs kan cimetidine bij deze aandoening waarbij de zuurproductie al verlaagd is, soms de klachten verergeren. Ook is het onjuist om patiënten met atypische maagklachten, waarbij geen ulcus is aangetoond, met cimetidine te behandelen.

ONDERHOUDSBEHANDELING

Sinds kort is cimetidine ook voor onderhoudsbehandeling van peptische ulcera geregistreerd. Uit vele onderzoeken blijkt dat behandeling met cimetidine gedurende één jaar in een dosering van 400 mg vóór het slapen gaan een recidief ulcus duodeni in ongeveer 80% van de gevallen kan voorkomen, terwijl bij controlegroepen in ongeveer 50-80% recidief ulcera worden gezien in eenzelfde periode. Dat niet alle patiënten vrij blijven van een recidief ulcus duodeni wordt mogelijk mede veroorzaakt door de grote individuele verschillen in de bloedspiegel van cimetidine die na een bepaalde dosis per os worden waargenomen.

Wel blijft de onderdrukking van de maagzuurproductie door cimetidine ook bij langdurige behandeling even effectief. Wat bij alle onderzoeken opvalt is dat voor behandeling met cimetidine het natuurlijke beloop van de ulcusziekte niet wordt beïnvloed. Na stoppen van de medicatie na korte en ook na langere (onderhouds-)behandeling treden recidief-ulcera duodeni in dezelfde frequentie op als bij niet met cimetidine behandelde patiënten.

Aan de andere kant wordt geen hogere frequentie van recidief-ulcera gezien na stoppen van de cimetidetherapie en blijft ook de maagzuurproductie op hetzelfde peil als vóór de behandeling. Een veel langere ervaring dan behandeling gedurende één jaar is er echter nog niet.

Er zijn nog slechts enkele studies

gepubliceerd over het voorkómen van ulcus ventriculi-recidieven door cimetidine.

De resultaten daarvan wijzen in dezelfde richting als bij het ulcus duodeni maar verder onderzoek moet worden afgewacht. Het effect van onderhoudsbehandeling bij patiënten met een ulcus na maagoperatie is waarschijnlijk vergelijkbaar met dat bij ulcus duodeni-patiënten.

Vooraf bij patiënten met een anastomose-ulcus na maagresectie is onderhoudsbehandeling vaker geïndiceerd. Deze patiënten zijn namelijk berucht om hun recidieven en chirurgische therapie van deze ulcera is vaak moeilijk en niet zonder gevaar.

Over de effectiviteit van een onderhoudsbehandeling bij patiënten met reflux-oesophagitis, die goed reageren op cimetidinetherapie, zijn weinig gegevens bekend. Wel zal bij deze patiënten, indien andere maatregelen falen en niet tot operatie wordt besloten, continue behandeling noodzakelijk zijn waarbij de dosering individueel moet worden vastgesteld.

Patiënten met het Zollinger-Elison-syndroom zullen, indien geen radicale tumorchirurgie mogelijk is, blijvend met cimetidine moeten worden behandeld. Soms is het nodig gebleken in de loop van de behandeling de dosis te verhogen.

BIJWERKINGEN

Er is vrij veel geschreven over ongewenste effecten tijdens het gebruik van cimetidine. Zo werd bij een aantal patiënten die met doorgaans vrij hoge doses cimetidine werden behandeld gynaecomastie gezien. Een anti-androgene werking van cimetidine was tot op dat moment enkel bij proefdieren aangetoond. Bij de mens bestaat er, zoals blijkt uit diverse studies, ook een zeker anti-androgeen effect. Bij een kleine groep patiënten werd een vermindering van het aantal spermatozoën in het ejaculaat vastgesteld tijdens cimetidinetherapie. In enkele gevallen is ook van impotentie melding gemaakt. In hoeverre één en ander gevolgen heeft voor het klinische gebruik van cimetidine zal nader onderzoek moeten uitwijzen.

Nauwkeurige observatie van de patiënt

is geboden, met name wanneer cimetidine voor langere tijd wordt voorgeschreven.

Er is intensief gezocht naar beenmergtoxiciteit tijdens het gebruik van cimetidine, zoals dit bij metiamide, de voorloper van cimetidine, werd waargenomen. Dit is slechts zeer sporadisch gezien en alleen bij patiënten met gecompliceerde ziektegeschiedenissen, die ook andere geneesmiddelen gebruikten.

Bij een aantal patiënten is geestelijke verwardheid bij gebruik van cimetidine opgetreden. Meestal betrof het oudere en ernstig zieke patiënten met een gestoorde nier- en leverfunctie. De verklaring van dit verschijnsel moet mogelijk gezocht worden in het feit dat door de gestoorde nierfunctie erg hoge cimetidinebloedspiegels werden bereikt waardoor ook de concentratie van cimetidine in de liquor cerebrospinalis (die dan ongeveer 1/4 van de plasma-spiegel bedraagt) tot hogere waarden steeg.

Waarschijnlijk omdat cimetidine met de uitscheiding van cumarinederivaten interfereert worden hogere spiegels van het anticoagulans bereikt. Daarom moet de dosering van anticoagulantia zodanig worden verminderd dat de nagestreefde verlaging van de trombotest niet wordt overschreden.

Een maagcarcinoom, dat niet als zodanig onderkend toch met cimetidine wordt behandeld als ware het een benigne ulcus ventriculi, kan soms aanvankelijk misleidend gunstig op deze therapie reageren.

Berichten dat cimetidine en met name de afbraakprodukten daarvan een carcinogene werking zouden hebben behoeven eerst gedegen onderzoek. Het ontstaan van carcinogene afbraakprodukten is in vivo niet aangetoond en een verband tussen het ontstaan van maagcarcinoom en het gebruik van cimetidine is geheel niet bewezen.

Omdat de humane T-lymfocyt een receptor van het histamine-H₂-type bezit, is bezorgdheid geuit over een mogelijke versterking van de cellulair immunologische reactie tijdens cimetidinetherapie. Tot op heden echter zijn er geen aanwijzingen dat eventuele invloeden van cimetidine op het immunologische apparaat, zo die er al zijn, een

klinische betekenis hebben. In zeldzame gevallen is tijdens behandeling met cimetidine het ontstaan van interstitiële nefritis geconstateerd. Voorts kunnen enkele minder belangrijke bijwerkingen tijdens behandeling met cimetidine optreden zoals koorts, diarree, duizeligheid en huiduitslag. Bij onderzoek van bloed en urine tijdens cimetidinetherapie worden over het algemeen behalve soms een voorbijgaande geringe stijging van het serum kreatininegehalte of van de serum transaminasenwaarden geen afwijkingen waargenomen.

CONCLUSIE

De histamine H₂-receptorblokkerende stof cimetidine is, indien met overleg gebruikt, een aanwinst in het therapeutische arsenaal van zowel huisarts als specialist. Resumerend zijn de volgende toepassingen op dit moment geïndiceerd.

Patiënten met een *ulcus duodeni* komen voor een kuur van 4-6 weken met cimetidine in aanmerking. Vooralsnog lijkt onderhoudsbehandeling met cimetidine na genezing van het ulcus alleen geïndiceerd voor die patiënten met frequente recidieven, waarbij weloverwogen niet voor één van de moderne chirurgische behandelingsmethoden wordt gekozen. Voor alle andere patiënten lijkt kortdurende behandeling, die bij een recidief kan worden herhaald, aangewezen.

Bij de behandeling van het *ulcus ventriculi* is cimetidine een middel dat even effectief is als sommige andere. Kortdurende behandeling is hier geïndiceerd. Het nut van onderhoudstherapie ter voorkoming van recidieven is

hier nog niet bewezen.

Een goede indicatie voor behandeling met cimetidine vormt het *ulcus na maagoperatie*. Hierbij zal een onderhoudsbehandeling vaker geïndiceerd zijn.

Bij *reflux-oesophagitis* is een proefbehandeling met cimetidine zinvol indien andere maatregelen falen. Als de behandeling effect heeft en indien niet besloten wordt tot een chirurgische behandeling van de reflux, is onderhoudsbehandeling noodzakelijk.

Bij patiënten met het *Zollinger-Ellisonssyndroom* is cimetidine de aangewezen therapie indien radicale tumorsectie niet mogelijk is. De behandeling zal in dat geval blijvend zijn.

Meer informatie is nodig omtrent het effect van de behandeling met cimetidine van *maagbloedingen*, maar een eventueel peptisch ulcus dat de bloeding veroorzaakt komt wel voor deze therapie in aanmerking.

Omtrent *preventie van stress-ulcera* door middel van cimetidine is meer onderzoek noodzakelijk. Op dit moment zijn er wel aanwijzingen dat deze therapie in bepaalde gevallen effectief is.

Het lijkt redelijk patiënten met een *pancreasinsufficiëntie* die klinisch onvoldoende reageren op substitutie met pancreasenzymen tevens cimetidine voor te schrijven.

Benadrukt moet worden dat het cimetidine een betrekkelijk nieuw geneesmiddel is wat op nauwkeurige indicatie dient te worden voorgeschreven en waarbij alle patiënten voorlopig nauwlettend dienen te worden gevolgd.

Literatuurlijst is op aanvraag verkrijgbaar.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Dr. E. van der Does, Rotterdam

Dr. A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk
Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
Dr. W. de Jong, Utrecht
Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, Dr. A.J. Dunning, Prof. Dr. T. Huizinga, Mw H.H. Kortland-Brinkman

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen