

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 335
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 19, nr 8

22 juni 1985

ENALAPRIL*

INLEIDING

Kortgeleden is in Nederland enalapril**, de tweede oraal werkzame 'angiotensine I converting enzyme' (ACE)-remmer geïntroduceerd. ACE-remmers vormen een nieuwe groep antihypertensiva, die aangrijpen op het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS). Sinds in 1982 captopril*** als eerste vertegenwoordiger van deze groep op de markt kwam (Gebu 1982; 16: nr 10), zijn de inzichten omtrent de toepassing van ACE-remming in de behandeling van hypertensie snel geëvolueerd. Met name is de belangstelling gegroeid voor toepassing bij de minder ernstige vormen van hypertensie. Naast de specialist zal daardoor ook de huisarts in de toekomst steeds meer met deze middelen te maken krijgen. In dit artikel zal eerst een korte schets worden gegeven van de veranderende inzichten omtrent de rol van ACE-remming bij hypertensie. Dan zullen de fysiologie van het RAAS en de effecten van ACE-remming daarop worden behandeld. Daarna zullen de eigenschappen van enalapril worden behandeld en tenslotte zal worden gepoogd te komen tot een voorlopige plaatsbepaling van enalapril in het therapeutische arsenaal. Op de toepassing bij decompensatio cordis zal slechts kort worden ingegaan.

RECENTE ONTWIKKELINGEN MET BETREKKING TOT ACE-REMMING

Door de recente ervaringen zowel met captopril

**Renitec®

***Capoten®

als met enalapril begint de mogelijke positie van ACE-remmers in de behandeling van hypertensie zich de laatste tijd duidelijker af te tekenen.

Aanvankelijk was de ervaring met captopril met name beperkt tot patiënten met ernstige hypertensie, vaak op basis van nierlijden en/of auto-immuunziekten. De keuze van deze patiëntengroep berustte enerzijds op hun therapie-resistentie voor conventionele therapie, anderzijds op de veronderstelling dat interferentie met het RAAS slechts therapeutisch effectief zou zijn bij die vormen van hypertensie die worden gekarakteriseerd door een hoge plasma-renine-activiteit.

Inmiddels is ook met captopril ruime ervaring opgedaan bij patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie. Captopril blijkt ook bij deze patiënten effectief, en wel in veel lagere doses dan de aanvankelijk gebruikte. Bovendien bleken de bijwerkingen in deze groep in veel mindere mate op te treden, hetgeen waarschijnlijk samenhangt met de hierbij gebruikte lagere doseringen.^{1 2} Deze bevindingen vormden voor het College ter beoordeling van de Geneesmiddelen aanleiding om de restricties, dat het alleen voor ernstige, voor combinatietherapie resistente hypertensie alsook uitsluitend door een ervaren specialist moet worden toegepast, te laten vervallen. Verder is de maximale dosis teruggebracht van 450 mg tot 150 mg daags.

ACE-REMMING EN HET RAAS

Het RAAS heeft een belangrijke functie in de bloeddrukregulatie, in de volume-homeostase en met name in de interactie tussen die beide.³

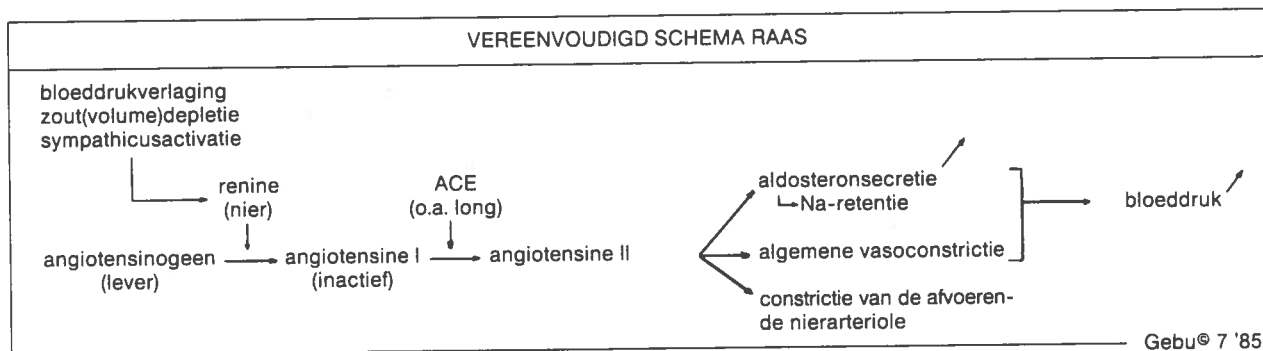
Verder speelt het in nauwe samenhang hiermee een belangrijke rol in de regulatie van de glomerulaire filtratie.⁴

Renine wordt gevormd in de nier, in het juxtaglomerulaire apparaat dat is gelegen in de aanvoerende arteriole. Renine is een enzym dat angiotensine I (A-I), een op zichzelf inactief deca-peptide, afsplitst van in de lever gevormd angiotensinogeen. Onder invloed van het ACE, dat voornamelijk is gelokaliseerd in het capillaire vaatbed van de long, wordt door afsplitsing van een di-peptide uit A-I het octa-peptide angiotensine II (A-II) gevormd. Dit effectorhormoon A-II geeft vasoconstrictie; het verhoogt de aldosteronafgifte en leidt zo tot natriumretentie en verhoogt daarmee de bloeddruk. In de nier leidt A-II tot vasoconstrictie van de afvoerende arteriole.

De cascade die leidt tot vorming van A-II wordt in gang gezet door de afgifte van renine aan de bloedbaan. Deze afgifte wordt onder andere gestimuleerd door bloeddrukverlaging (op het niveau van de aanvoerende arteriole), zout(volume)depletie en sympathicusactivatie.

kunnen de niet-beoogde effecten worden voorkomen of worden gecoupeerd.

ACE-remmers geven door de gedaalde A-II-spiegels vasodilatatie, en leiden daardoor tot een bloeddrukdaling. De perifere weerstand neemt af, echter zonder het optreden van reflex-tachycardie. De gelijktijdige daling van de aldosteronspiegel voorkomt volumeretentie.^{5 6} Bij een geactiveerd RAAS zoals bij volumedepletie tengevolge van diureticagebruik, zal het bloeddrukverlagend effect méér uitgesproken zijn. Dit betekent dat men bij een (door welke oorzaak dan ook) 'ondervulde' patiënt bedacht moet zijn op het optreden van symptomen van hypotensie bij het toedienen van een ACE-remmer, zoals ook bij captopril is beschreven. Dit 'first-dose'-effect is eenvoudig te voorkomen door volumesubstitutie (zie verder). In de praktijk zal dit veelal neerkomen op het vooraf (± 3 dagen) staken van het diureticum. Treedt tijdens toediening van een ACE-remmer dan onvoldoende bloeddrukdaling op, dan kan naderhand alsnog het diureticum weer worden toegevoegd. Omdat in deze situatie de potentiëring van



Activatie van het RAAS zorgt op deze wijze voor de handhaving van het bloeddrukniveau, met name in toestanden waarin het (effectief) circulerend volume is verlaagd. In de nier draagt de vasoconstrictie van de afvoerende arteriole in deze situaties bij tot het op peil houden van de glomerulaire filtratiedruk, en daarmee ook van de nierfunctie.

ACE-remmers leiden, door een competitief antagonisme ten opzichte van het ACE, tot een sterk verminderde vorming van A-II uit A-I. Secundair aan de lagere A-II-spiegels daalt ook de aldosteronafgifte. ACE-remmers blijken echter ook de bloeddruk te verlagen bij lage plasma-renine-activiteit. Er is daarom wel naar andere verklaringen gezocht, zoals verminderde afbraak en daardoor cumulatie van het vaatverwijdende bradykinine, blokkering van het RAAS op weefselniveau - bijvoorbeeld in de vaatwand - en verhoogde afgifte en/of synthese van de vaatverwijdende prostaglandinen.

Uiteraard is de gegeven beschrijving een simplificatie. Ze verschaft echter voldoende informatie om de farmacologische effecten van ACE-remming, zowel de therapeutisch beoogde als de niet-beoogde, te begrijpen. Op grond daarvan

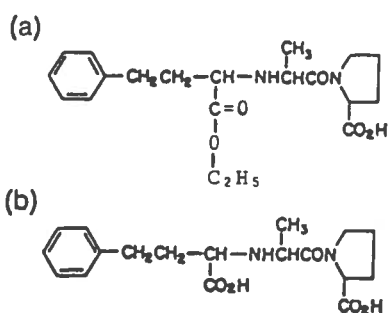
het bloeddrukverlagend effect geleidelijk optreedt, bestaat geen gevaar voor hypotensie. Begrip van het aangrijpingspunt van de ACE-remmers op het RAAS leidt er dus enerzijds toe dat enige (eenvoudige) voorzorgen bij het instellen van de therapie in acht worden genomen; anderzijds geeft het de mogelijkheid het therapeutisch effect te vergroten door zoutbeperking en/of toevoeging van diuretica.

ACE-remmers leiden tot renale vasodilatatie.⁷ Onder normale omstandigheden leidt dit tot een gelijkblijven, of zelfs enige verbetering van de nierfunctie. Onder bepaalde omstandigheden kan A-II kritisch zijn voor het in standhouden van de glomerulaire filtratiedruk. Onder deze omstandigheden kan ACE-remming leiden tot een achteruitgang in nierfunctie. Deze situatie kan zich voordoen bij volumedepletie, bij een nierarteriostenose, de combinatie van beide en bij decompensatio cordis.^{8 9} De achteruitgang in nierfunctie is in principe reversibel na staken van de therapie. Bij volumedepletie is volumesubstitutie (bij voortzetting van de therapie) hiertoe al voldoende en bij decompensatio cordis verbetert de nierfunctie na een initiële achteruitgang vaak spontaan in de loop van een aantal dagen.⁹ (Zie 'Voorzorgen')

ENALAPRIL

Farmacokinetiek

Enalapril wordt goed geresorbeerd, onafhankelijk van voedselinname. Het is een zogenoemde pro-drug; om zijn werking te kunnen ontplooiën moet het worden gehydrolyseerd tot zijn biologisch actieve metaboliet, enalaprilat (zie figuur). Bij de mens vindt deze hydrolyse in de lever plaats. De biologische beschikbaarheid is $\pm 40\%$. Enalaprilat zelf wordt slecht geresorbeerd, en is dan ook alleen geschikt voor intraveneuze toediening. Deze intraveneuze vorm is (nog) niet beschikbaar. Zowel enalapril als enalaprilat worden in hoofdzaak via de nier uitgescheiden.



CHEMISCHE STRUCTUREN VAN (a) ENALAPRIL EN (b) ENALAPRILAT

Na inname van een tablet enalapril is de actieve metaboliet na één uur in het serum aantoonbaar. De piekwaarde wordt bereikt vier uur na inname, met een geleidelijke daling vanaf acht uur na inname. De halfwaardetijd bedraagt 11 uur; deze neemt toe bij gestoorde nierfunctie, met name wanneer de creatinineklaring daalt tot beneden 20-30 ml/minuut, hetgeen noopt tot verlagen van de dosis of vergroten van het doseringsinterval. De remming van ACE-activiteit en het bloeddrukverlagend effect zijn nauw gecorreleerd met de serumspiegel van enalaprilat.¹⁰ Een maximaal remmend effect op het ACE wordt verkregen na een orale dosis van 5-10 mg; opvoeren van de dosis verhoogt niet dit remmend effect, maar verlengt de werkingsduur. Na parenterale toediening van enalaprilat treedt het bloeddrukverlagend effect sneller op: na 10-15 minuten.

Toepassingen

Enalapril kan worden toegepast bij lichte en ernstige essentiële hypertensie, renovasculaire hypertensie, hypertensie op basis van nierparenchymafwijkingen en bij decompensatio cordis.

In de grote poliklinische studies naar het effect van enalapril bij *essentiële hypertensie* is het steeds gegeven als eerste stap in de behandeling, waaraan later zonnodig een diureticum en eventueel een vaatverwijder werd toegevoegd. Enalapril blijkt effectief zowel bij lichte als bij ernstige hypertensie. In een grote dubbelblind uitgevoerde studie, waarbij enalapril werd toegepast bij lichte tot matige hypertensie, gaf het in doseringen van tweemaal daags 5 à 20 mg normalisatie van de bloeddruk bij 60% van de patiënten. Na toevoegen van een (thiazide)diureticum liep dit aantal

op tot 85%.¹¹ Er bestaat dus, zoals op grond van het werkingsmechanisme te verwachten was, een potentiërend effect van diuretica ten aanzien van het bloeddrukverlagend effect van enalapril. Over het effect van toevoeging van β -blokkerende stoffen bestaan wat dit betreft onvoldoende gegevens. In matige tot ernstige essentiële hypertensie blijkt triple-therapie enalapril (2x 20 mg dd) in combinatie met een diureticum en een β -blokkerende stof of een vaatverwijder even effectief als conventionele triple-therapie (diureticum/ β -blokkerende stof/vaatverwijder).¹² Een tweemaal daagse dosering zoals in de meeste studies is toegepast blijkt niet altijd nodig te zijn.¹³ In vergelijkende studies is enalapril effectiever gebleken dan placebo en propranolol (2x 120 mg dd).¹¹

Bij een klein aantal patiënten met *renovasculaire hypertensie* is enalapril met succes toegepast,¹⁴ evenals bij patiënten met *hypertensie op basis van nierparenchymafwijkingen* (in uiteraard aangepaste dosering).

Het maximale bloeddrukverlagende effect treedt bij gelijke dosering op na \pm drie weken, in een 'follow-up' van een jaar werd geen tachyfyxie waargenomen. Een 'rebound'-fenomeen werd niet beschreven. Uit de Verenigde Staten komt de waarneming dat enalapril, evenals captopril, bij personen van het negroïde ras minder effectief is dan bij blanken. Na toevoeging van een diureticum scoren beide groepen echter gelijk.¹⁵

Bij *decompensatio cordis* geeft de door enalapril geïnduceerde vaatverwijding aanleiding tot een verlaging van 'pre-load' en 'after-load', van de pulmonale wiggedruk en van de bloeddruk. Het hartminuutvolume stijgt. Deze veranderingen gaan gepaard met een duidelijke subjectieve verbetering van de patiënt. Het is van belang dat deze verbetering onder andere werd waargenomen bij patiënten met overigens refractaire *decompensatio cordis*.¹⁶ In hoeverre enalapril in dezen voordelen biedt boven andere vaatverwijders is moeilijk na te gaan en tot op heden een onbeantwoorde vraag.

Met enalaprilat zijn tot nu toe de ervaringen beperkt, zowel bij hypertensie als bij *decompensatio cordis*. In principe lijkt het een effectief en snelwerkend antihypertensivum; de beperkte ervaring laat op dit moment echter nog geen conclusie toe.

Dosering

Bij hypertensie bedraagt de aanbevolen dosering 10-20 mg per dag, eventueel te verhogen tot 40 mg.

Enalapril kan een- of tweemaal daags worden toegediend, maar het is mogelijk dat een dosis van 10 mg niet voor alle patiënten de volle 24 uur toereikend is.¹³ Het verdient daarom aanbeveling om bloeddrukmeting te verrichten vóór inname van de dagelijkse dosis. Bij onvoldoende reactie op de hoogste dosis kan een diureticum worden toegevoegd.

Bij *decompensatio cordis* is de aanbevolen dosering 10-20 mg daags. Bij patiënten met gestoorde nierfunctie, bij wie de uitscheiding van enalapril is vertraagd, dient de dosering lager te zijn (bv. 5

of zelfs 2,5 mg dd) en/of het doseringsinterval groter. De maximaal aanbevolen dosering is bij alle indicaties 40 mg per dag.

Bijwerkingen

Enalapril wordt door de patiënten over het algemeen goed verdragen. Bij de evaluatie van 2000 patiënten met hypertensie (dosering tot 2x 20 mg dd), zijn de meest gemelde bijwerkingen hoofdpijn (6%) en duizeligheid (7%), hetgeen niet verschilt van de frequentie die werd gevonden bij de patiënten die met conventionele therapie werd behandeld of aan wie placebo was toegediend.

Moeheid en asthenie werden gemeld in 2%. In minder dan 2% werden voorts gerapporteerd misselijkheid, diarree, spierkramp en hoesten.

Bijwerkingen zoals aanvankelijk werden gemeld bij gebruik van captopril: exantheem, proteïnurie, smaakstoornissen en neutropenie verdienen enige extra aandacht. Het vóórkomen ervan is wel in verband gebracht met ACE-remming als zodanig, maar ook met de aanwezigheid van een sulfhydrylgroep in het captopril-molecuul, die in het enalapril-molecuul ontbreekt. In een overzicht van alle in gecontroleerde studies met enalapril behandelde patiënten (totaal 2249) wordt door de fabrikant voor exantheem een incidentie opgegeven van 1%. Proteïnurie van meer dan 1 g/24 uur kwam voor bij 0,51% (11 patiënten) en proteïnurie van meer dan 3 g/24 uur bij 0,09% (2 patiënten). Bij één patiënt werd melding gemaakt van een voorbijgaande smaakverandering.¹⁷ Eveneens werd bij één patiënt een reversibele leukopenie ($< 1000/\text{mm}^3$) beschreven;¹⁹ bij geen enkele patiënt werd agranulocytose waargenomen.

Genoemde cijfers gelden echter voor patiënten met een goede nierfunctie en zonder auto-immuunlijden. Over patiënten bij wie op grond van gestoorde nierfunctie en/of auto-immuunziekten mogelijk een verhoogd risico bestaat, zijn er nog onvoldoende gegevens. Verder liggen deze frequenties van bijwerkingen tot nu toe in dezelfde orde van grootte, als die welke werden gevonden met lage doses captopril bij een grote groep patiënten met een vergelijkbaar 'low-risk'-profiel, al lijken exantheem en smaakstoornissen tot nu toe minder vaak voor te komen met enalapril. Meer onderzoek en ervaring is echter nodig.¹⁷ Er lijkt geen kruisovergevoeligheid te bestaan ten opzichte van captopril: een beperkt aantal patiënten met een exantheem of nefrotisch syndroom bij gebruik van captopril in de anamnese werd ingesteld op enalapril zonder opnieuw optreden van deze bijwerking.¹⁷

Hypotensie en afname van de nierfunctie, zoals bij gebruik van bloeddrukverlagende middelen kunnen vóórkomen, zijn weinig gemeld (hypotensie in 2,4% van de gevallen). Dit hangt vermoedelijk samen met de geleidelijkheid waarmee de bloeddrukdaling tot stand komt. Verder kan dit ook in verband staan met de terughoudendheid en de zorgvuldigheid die is betracht bij het behandelen van patiënten van wie men kon vermoeden dat zij een verhoogd risico lopen. Reversibele achteruitgang van nierfunctie zoals kan worden verwacht bij patiënten met dubbelzijdige

nierarterie-stenose of met een arteriële stenose in een solitaire nier en bij decompensatio cordis, is eveneens in een klein aantal gevallen beschreven. De ervaringen zijn in deze groepen, op grond van dezelfde terughoudendheid, nog beperkt.^{14 20}

Voorzorgen

Bij patiënten met volumedepletie bijvoorbeeld ten gevolge van diureticagebruik moet bij voorkeur eerst het volumedeficit worden hersteld (diureticum staken). Een eventuele symptomatische hypotensie kan worden gecoupeerd door volumesubstitutie.

Bij renovasculaire hypertensie dient het verloop van de nierfunctie te worden gecontroleerd; volumesubstitutie of zelfs alleen staken van gelijktijdig gegeven diuretische therapie kan leiden tot correctie van een eventueel optredende nierfunctie-achteruitgang. Treedt correctie niet op, dan moeten de nadelige effecten van ACE-remming (bv. de mogelijke nierfunctie-achteruitgang) worden afgewogen tegen de voordelen van de bloeddrukverlaging, en met name ook tegen het alternatief in de vorm van een vaatchirurgische ingreep. Bij decompensatio cordis dient met het oog op achteruitgang van de nierfunctie een lage aanvangsdosis te worden gekozen, die wordt aangepast op geleide van de bloeddruk.

Bij patiënten met gestoorde leverfunctie is met enalapril nog onvoldoende ervaring opgedaan. Ook bij kinderen, zwangere en zogende vrouwen bestaat onvoldoende ervaring met enalapril.

Interacties

Potentiëring van het bloeddrukverlagend effect kan optreden bij gebruik samen met andere anti-hypertensiva, in het bijzonder diuretica. Enalapril leidt tot een geringe verhoging van het serumkaliumgehalte. Het dient daarom niet dan onder zorgvuldige controle te worden toegepast in combinatie met kaliumsparende diuretica en kaliumsupplerende preparaten, met name bij patiënten met gestoorde nierfunctie. Enalapril vermindert de door diuretica zoals thiaziden geïnduceerde hypokaliëmie. Op grond van onvoldoende ervaring raadt de fabrikant vooralsnog combinatie met calciumantagonisten af.

Intoxicaties

In de literatuur werd tot nu toe één geval van overdosering (300 mg enalapril gecombineerd met 225 mg oxazepam) beschreven. Deze combinatie leidde tot stupor (reversibel) en hypotensie (100/60 mmHg). Dialyse werd niet nodig geacht, met volumesubstitutie werd de bloeddruk genormaliseerd en de patiënt ondervond geen verdere nadelige gevolgen.¹⁸

CONCLUSIE EN PLAATSBEPALING

Uit de besproken studies komt enalapril naar voren als een effectief antihypertensivum, dat in het algemeen door de patiënten goed wordt verdra-

gen. Het aantal bijwerkingen lijkt, althans bij de tot nu verkregen ervaring, gering. De recente ervaringen zowel met enalapril als met captopril duiden erop, dat een veel grotere groep patiënten dan aanvankelijk werd aangenomen, in aanmerking zou kunnen komen voor behandeling met ACE-remming. Bij de aanvankelijk voor ACE-remming geselecteerde patiënten - dat wil zeggen die met, vaak op nierlijden en/of auto-immuunziekten gebaseerde, therapie-resistente hypertensie - staat tegenover de grote effectiviteit het mogelijk verhoogde risico op bijwerkingen. In de veel grotere groep patiënten met ongecompliceerde hypertensie zijn deze middelen niet alleen effectief, maar tot nu toe ook betrekkelijk arm aan bijwerkingen gebleken.* Dit betekent dat deze mid-

delen in principe geschikt zouden kunnen zijn als een eerste stap in de behandeling van hypertensie. Dit zou een aanzienlijke verandering van het voorschrijfpatroon inhouden. Het nut daarvan dient echter te worden beoordeeld aan de moeilijk verkrijgbare maar essentiële gouden standaard uitgedrukt in termen van uiteindelijke mortaliteit en morbiditeit. Er is echter meer onderzoek en ervaring nodig om tot een definitieve plaatsbepaling te komen van enalapril ten opzichte van andere bloeddrukverlagende middelen, in het bijzonder van captopril.

*Teneinde meer inzicht te verkrijgen in het vóórkomen van bijwerkingen is het wenselijk dat deze worden gemeld aan het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen, Antwoordnr 10020, 2260 VB Leidschendam (tel. 070-996929/949505).

Literatuur

1. Veterans administration co-operative study group on anti-hypertensive agents. Low dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. *Hypertension* 1983; 5 (suppl III): 139-144.
2. Groel JD, Tadros SS, Dreslinski GR et al. Long-term anti-hypertensive therapy with captopril. *Hypertension* 1983; 5 (suppl III): 145-151.
3. Blair-West JR in: International review of physiology. Kidney and urinary tract. Renin-angiotensin system and sodium metabolism. *Physiology* II 1976; 11: 95-143. Ed. Thureau K. University Park Press 1976.
4. Hall JE, Guyton AC, Smith MJ et al. Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin II. *Am J Physiol* 1980; 239: 271-280.
5. Fouad FM, Tarazi RC, Bravo EL et al. Hemodynamic and anti-hypertensive effects of the new oral angiotensin-converting-enzyme inhibitor MK 421 (Enalapril). *Hypertension* 1984; 6: 167-174.
6. Tarazi RC, Bravo EL, Fouad FM et al. Hemodynamic and volume changes with captopril. *Hypertension* 1980; 2: 576-585.
7. Meggs LG, Hollenberg NK. Converting-enzyme inhibition and the kidney. *Hypertension* 1980; 2: 551-557.
8. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R et al. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal artery stenosis or renal artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med* 1983; 308: 373-376.
9. Mujais SK, Fouad FM, Textor SC et al. Transient renal dysfunction during initial inhibition of converting-enzyme in congestive heart failure. *Br Heart J* 1984; 52: 63-71.
10. Johnston CI, Jackson B, Cubela R et al. Mechanism for hypotensive action of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Clin Exp Hyper-Theory and Practice* 1984; A6 (1&2): 551-561.
11. Enalapril in hypertension study group (UK). Enalapril in essential hypertension: a comparative study with propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 51-56.
12. Fernandez PG, Kim BK, Galway AB. An appraisal of anti-hypertensive efficacy and adverse reactions with two drug regimens; enalapril maleate as part of triple therapy compared to conventional triple therapy in moderate to severe hypertension. *Pharmatherapeutica* 1984; 3: 505-514.
13. Bergstrand R, Johansson S, Vedin A et al. Comparison of once-a-day and twice-a-day dose regimens of enalapril (MK 421) in patients with mild hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 136-137.
14. Hodsman GP, Brown JJ, Davies DL et al. Converting-enzyme inhibitor enalapril (MK 421) in treatment of hypertension with renal artery stenosis. *Br Med J* 1982; 285: 1697-1699.
15. Freier PA, Wollam GL, Hall WD et al. Blood pressure, plasma volume and catecholamines during enalapril therapy in hypertensive blacks. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 241.
16. Fitzpatrick D, Nichols MG, Ikram H et al. Hemodynamic, hormonal and electrolyte effects of enalapril in heart failure. *Br Heart J* 1983; 50: 163-169.
17. McFate Smith W, Kulaga SF, Moncloa F et al. Overall tolerance and safety of enalapril. *J Hypertension* 1984; 2 (suppl 2): 113-117.
18. Waeber B, Nussberger J, Brunner HR. Self poisoning with enalapril. *Br Med J* 1984; 288: 287-288.
19. Studer A, Vetter W. Reversible leukopenia associated with converting-enzyme inhibitor MK 421. *Lancet* 1982; i: 458.
20. Wenting GJ, Tan-Tjong HL, Derkx FHM et al. Split renal function after captopril in unilateral renal artery stenosis. *Br Med J* 1984; 288: 886-890.

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does
(voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam

S. Flikweert, Nijkerk
H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht
Dr P. Siderius, Voorschoten
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur