

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 20, nr 3

26 april 1986

In dit nummer ook:

- Invloed van roken op de werking van geneesmiddelen

MINOXIDIL* BIJ HYPERTENSIE^o

INLEIDING

Hypertensie kan worden behandeld met een aantal groepen medicamenten, die in hun werkingsmechanisme nogal kunnen verschillen zoals diuretica, β -blokkerende stoffen, vaatverwijders en dergelijke. Hemodynamisch gezien is er bij de meeste patiënten met hypertensie sprake van een toename van de totale perifere vaatweerstand en behandeling met middelen, die deze verhoogde weerstand verlagen, lijkt een rationele benadering.¹ De weerstand kan langs directe (bv. hydralazine**) of indirecte weg (bv. α -adrenoceptorblokkade of 'angiotensine convertering enzyme'-remming) worden verlaagd. Hierbij staat het woord 'direct' voor het feit dat de middelen rechtstreeks invloed hebben op het contractiemechanisme van de gladde spiercellen van de vaatwand maar dat het eigenlijke werkingsmechanisme niet goed bekend is.² De zogenaamde calciuminstroomremmers (ook wel calciumantagonisten genoemd) zoals verapamil*** en nifedipine**** worden wel als een subgroep van de 'indirecte' vaatverwijders beschouwd, doch worden ook vaak apart genoemd. Het gebruik van de zogenaamde direct werkende vasodilatoren is in zwang gekomen toen het vooral door combinatie met β -blokkerende stoffen en ook wel met diuretica mogelijk werd de compensatoire tegenregulaties (zie verderop) te onderdrukken en zo de vaatverwijders effectiever en beter verdraagbaar te maken.³ Vanaf dat moment is er een aantal sterker werkende, directe vaatverwijders ontwikkeld die een – tegenwoordig nogal beperkte – plaats hebben bij de behandeling van ernstige hypertensie. Minoxidil, een pyrimidinederivaat, is al 15 jaar in gebruik, doch pas kortgeleden geregistreerd in Nederland als Lonnoten^o.

* Lonnoten^o
** Apresoline^o, Hydralazine hydrochloride (div.fabr.)
*** Geangin^o, Isoptin^o, Verapamil (div.fabr.)
**** Adalat^o

WERKINGSWIJZE

Minoxidil is waarschijnlijk de sterkste van de tot nu toe bekende directe vaatverwijders.⁴ Zoals van alle directe vaatverwijders is ook van minoxidil het precieze werkingsmechanisme niet bekend, maar gedacht wordt aan een interferentie met calcium.⁵ Dit vindt echter niet plaats in de membraan, zoals bij de calciuminstroomremmers, maar verderop in de cel, dichter bij het contractie-koppelingsmechanisme. Hoe de verklaring ook zij, minoxidil verlaagt de bloeddruk via een verlaging van de perifere vaatweerstand.⁶ Het middel werkt vooral relaxerend op de gladde spieren van de precapillaire weerstandsarteriolen en heeft nauwelijks effect op de postcapillaire capaciteitsvenen. Er treedt dan ook geen orthostatische hypotensie op.⁷ Zoals bij alle directe vaatverwijders treedt ook bij de behandeling met minoxidil als monotherapie een aantal contraregulaties in werking (zie figuur). Deze contraregulaties antagoneeren het antihypertensieve effect en leiden tot bijwerkingen, zoals oedeem, hartkloppingen, hoofdbonzen en bonzende hoofdpijn.⁸

FARMACOKINETIEK

Minoxidil is alleen oraal beschikbaar en wordt als zodanig goed geresorbeerd. De maximale plasmaspiegel wordt ongeveer één uur na het innemen al bereikt. Het middel wordt nauwelijks aan eiwit gebonden. Het grote verdelingsvolume kan erop wijzen, dat het na de verdwijning uit plasma nog elders (in de vaatwand?) aanwezig blijft.⁹ Er is dan ook een duidelijke discrepantie tussen enerzijds de eliminatie-halfwaardetijd van drie tot vier uur en anderzijds de duur van het antihypertensieve effect (tot meer dan 24 uur na het innemen).

Minoxidil wordt vooral in de lever gemetaboliseerd,

via conjugatie met glucuronzuur, en renaal uitgescheiden. Hierbij vindt men 88% als metaboliet en 12% als onveranderd minoxidil in de urine terug. Tenslotte is er niet veel bekend over de farmacokinetiek en de eventuele dosisaanpassing bij gestoorde nierfunctie. Farmacokinetische gegevens zijn te vinden in de referenties 10-12.

TOEPASSING

Zoals eerder vermeld induceren directe vaatverwijders een aantal tegenregulaties en minoxidil vormt hierop geen uitzondering. De meeste ervaringen zijn dan ook verkregen door minoxidil te combineren met een β -blokkerende stof en een diureticum. In enkele studies werd minoxidil kortdurend als monotherapie gegeven,^{6, 13} hetgeen resulteerde in een bloeddrukdaling van iets meer dan 10%. Door de compensatoire reacties is minoxidil als monotherapie op de lange duur niet verdraagbaar en wordt het beoogde effect geantagoniseerd. Toegevoegd aan een β -blokkerende stof en een diureticum is minoxidil zeer effectief (bloeddrukdalingen tot 20% of meer) en beter verdraagbaar;^{4, 14} evenals bij andere directe vaatverwijders lijken β -blokkade en vasodilatatie elkaar te potentiëren.⁸ Bij patiënten die tevens nierfunctiestoornissen hadden bleek het bloeddrukverlagende effect van minoxidil even groot als bij patiënten bij wie de nierfunctie normaal was.¹⁴⁻¹⁶

Er zijn niet veel gegevens over de vergelijking van minoxidil met andere vaatverwijders. Wel lijkt minoxidil sterker werkzaam dan hydralazine.^{6, 17} Bij een klein aantal patiënten bij wie diazoxide*, respectievelijk captopril** onvoldoende effect hadden gesorteerd bleek minoxidil nog wel werkzaam te zijn.¹⁵⁻¹⁸

Bij de behandeling van hypertensieve crises heeft minoxidil zich echter geen plaats weten te veroveren, omdat het alleen voor orale toepassing beschikbaar is en als zodanig een wisselend effect heeft, zowel in omvang als in duur.¹⁴ Vanwege meer bruikbare alternatieven wordt de toepassing van minoxidil bij andere indicaties, zoals decompensatio cordis en primaire pulmonale hypertensie hier niet verder besproken.

Tenslotte is er bij langdurig gebruik van minoxidil geen tolerantie beschreven.

DOSERING

Vanwege de eliminatie-halfwaardetijd (3-4 uur) is aanvankelijk de dosisfrequentie drie- tot viermaal daags geweest. Later bleek dat de werking veel langer duurde en dat het tot 20 mg per dag zelfs in één dosis kan worden gegeven.¹⁴ Gewoonlijk wordt het tweemaal daags toegediend, te starten met tweemaal 5 mg en na enkele dagen te verhogen tot een dagdosis van maximaal 50 mg.

Bij kinderen adviseert men te starten met 0,1-0,2 mg/kg lichaamsgewicht/dag in twee doseringen en

niet hoger te gaan dan 40 mg.

Omdat minoxidil snel wordt gedialyseerd, is bij hemodialysepatiënten toediening na de dialyse aangevoelen, waarbij meestal met een lagere dosis kan worden volstaan.

BIJWERKINGEN

Minoxidil heeft bijwerkingen, die het gevolg zijn van de vaatverwijdende werking en die, welke specifiek zijn voor de stof zelf. Tot de eerstgenoemde behoren de water- en zoutretentie, leidend tot oedeem en gewichtstoename en verder hartkloppingen, hoofbonzen en soms angineuze klachten. Deze zijn het gevolg van de via de baroreceptor lopende sympathicusstimulatie na vaatverwijding. Deze klachten kunnen optreden bij alle directe vaatverwijders, maar blijven bij combinatie met een diureticum en een β -blokkerende stof meestal wel binnen de perken.

Zoals vermeld is dus meestal combinatie met een β -blokkerende stof en een diureticum nodig, maar zelfs tijdens gebruik van een diureticum zagen wij forse oedemen ontstaan.¹⁵ Vaak is het daarom nodig de dosis van het diureticum te verhogen of over te schakelen naar een sterker werkend lisdiureticum* zoals furosemide*. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie kan de retentie van water en zout zelfs leiden tot een overhydratie (ten onrechte ook wel eens decompensatie genoemd) waarbij zeer hoge doses furosemide (1000-1500 mg/dag) nodig kunnen zijn. Een andere bijwerking, die mogelijk ook op de directe vaatverwijding berust, omdat ook andere vaatverwijders die kunnen geven, is de hypertrichosis.¹⁹ Deze hypertrichosis is na het stoppen van de toediening van minoxidil reversibel, maar is bij gebruik van minoxidil ernstig en vrijwel obligaats¹⁵ en maakt het middel in feite ongeschikt voor de behandeling van vrouwelijke patiënten met hypertensie, hoewel er ook methoden zijn beschreven om de hypertrichosis te bestrijden.²⁰

Bijwerkingen die specifiek zijn voor de stof zelf zijn: pericardeffusie, en mogelijk een pulmonale hypertensie. Deze bijwerkingen zijn zeldzaam en er is discussie of ze werkelijk op het gebruik van minoxidil berusten. Verder komen hemorrhagische en necrotische laesies in het hart bij (bepaalde) proefdieren voor bij toepassing van ongebruikelijk hoge doses. De pericarditis zou het gevolg zijn van de water- en zoutretentie en/of uremie. Bij tijdige aanpassing van de dosis diureticum en met echocardiografische controle hebben wij deze bijwerking nooit waargenomen.⁷ Voor verdere informatie over deze cardiale bijwerkingen wordt verwezen naar referentie 4, 15 en 21. Tenslotte worden er bij het starten van minoxidil nogal eens ECG-veranderingen (bestaande uit T-top omkeringen in afleidingen met een positief QRS-complex) gezien, die bij langer gebruik meestal teruggaan.²²

*Hyperstat®, Proglificem®
**Capoten®

*Furix®, Furosemide (div.fabr), Fusid®, Impugan®, Laslletten®, Lasix®, Vesix®

CONTRA-INDICATIES, VOORZORGEN

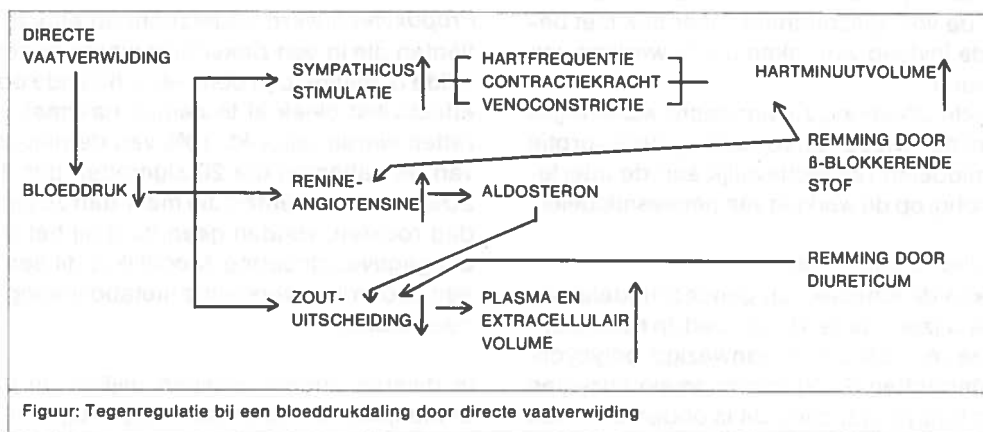
Minoxidil dient te worden gereserveerd voor de patiënten met zeer ernstige – niet met andere middelen te behandelen – hypertensie. Het dient niet te worden gebruikt voor chronische behandeling bij vrouwen. Bij vrouwen die zwanger willen of kunnen worden en in de graviditeit is het middel niet absoluut gecontraïndiceerd, maar is wel terughoudendheid geboden. Eveneens wordt het afgeraden bij hypertensie tengevolge van een feochromocytoom of bij een recent myocardinfarct. Dit alles betekent dat minoxidil eigenlijk alleen dient te worden toegepast door specialisten met ervaring op het gebied van moeilijk te behandelende hypertensie. Door sommigen wordt wel geadviseerd de behandeling in de kliniek in te stellen. Verder moet de toediening niet ineens worden gestopt omdat in korte tijd ernstige bloeddrukstijgingen met complicaties zijn waargenomen. Bij stoppen dient zondig direct een ander bloeddrukverlagend middel te worden gegeven.

Speciale aandacht verdient de controle van het lichaamsgewicht. Bij toename daarvan of bij oedeem moet meteen worden gestart met een diureticum of moet de dosis van een eventueel reeds toegediend diureticum worden verhoogd. Minoxidil dient eigen-

lijk alleen te worden toegepast als derde middel, toegevoegd aan een β -blokkerende stof en een diureticum. In het algemeen wordt geadviseerd geen combinaties te geven van middelen met hetzelfde of met een verwant aangrijpingspunt.

CONCLUSIE

Minoxidil is waarschijnlijk de krachtigste directe vaatverwijder, die ons momenteel ter beschikking staat. Vanwege de bijwerkingen en de goede alternatieven moet het gereserveerd blijven voor patiënten, die onbehandelbaar zijn met combinaties van andere middelen of die hierbij bijwerkingen hebben. Wij adviseren toepassing van minoxidil alleen als derde stap, dus toegevoegd aan een β -blokkerende stof en een diureticum. De dosis van het diureticum dient te worden aangepast of men moet overgaan op een sterker werkend diureticum wanneer het lichaamsgewicht stijgt of oedeem optreedt. Daarnaast is de meest frequente en in de praktijk de meest vervelende bijwerking de hypertrichosis, waardoor het op lange termijn niet bij vrouwen moet worden toegepast. Bij vrouwen die zwanger kunnen of willen worden alsook tijdens de graviditeit is voor de toepassing van minoxidil terughoudendheid geboden.



Trefwoorden:

Minoxidil[®], hypertensie, 'directe' vaatverwijders.

Aanbevolen overzichtsartikelen

4. Linas SL, Nies AS. Minoxidil. *Ann Intern Med* 1981; 94: 61-65.
14. Campese VM. Minoxidil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1981; 22: 257-281.
21. Hall D. Minoxidil - Profil eines neuen Antihypertensivums. *Munch Med Wochenschr* 1983; 125: 1033-1036.

Literatuur

1. Koch-Weser J. Vasodilator drugs in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1974; 133: 1017-1027.
2. DuCharme DW, Freyburger WA, Graham BE et al. Pharmacologic properties of minoxidil. A new hypotensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 184: 662-670.
3. Zaccast R, Gilmore E, Koch-Weser J. Treatment of essential hypertension with combined vasodilatation and β -adrenergic blockade. *N Engl J Med* 1972; 286: 617-622.
4. Linas SL, Nies AS. Minoxidil. *Ann Intern Med* 1981; 94: 61-65.
5. Chidsey CA, Gottlieb TB. The pharmacologic basis of antihypertensive therapy: the role of vasodilator drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 1974; 27: 99-113.
6. Gilmore E, Weil J, Chidsey CA. Treatment of essential hypertension with a new vasodilator in combination with beta-adrenergic blockade. *N Engl J Med* 1970; 282: 521-527.
7. Thien Th, Huysmans FthM, Leeuwen K van et al. Treatment of moderate and severe hypertension with minoxidil. *Neth J Med* 1979; 22: 185-190.
8. Thien Th. Treatment of hypertension with diazoxide. Thesis, University of Nijmegen, 1980.
9. Plass RG, Oreutt J, Chidsey CA. Tissue distribution and hypotensive effects of minoxidil in normotensive rats. *J Lab Clin Med* 1972; 79: 639-647.
10. Gottlieb TB, Thomas RC, Chidsey CA. Pharmacokinetic studies of minoxidil. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 436-441.
11. Lowenthal DT, Onesti G, Mutterperl R et al. Longterm clinical effects, bioavailability and kinetics of minoxidil in relation to renal function. *J Clin Pharmacol* 1978; 18: 500-508.
12. Lowenthal DT, Afrime MB. Pharmacology and pharmacokinetics of minoxidil. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2 (suppl 2): 93-107.
13. Sannerstedt R, Brorson L, Berglund G et al. Minoxidil: haemodynamic and clinical experiences with a new peripheral vasodilator. *Acta Med Scand* 1975; 197: 409-414.
14. Campese VM. Minoxidil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1981; 22: 257-281.
15. Thien Th, Huysmans FthM, Koene RAP. Treatment of hypertension with the vasodilator minoxidil. *Prog Pharmacol* 1980; 3: 125-129.

16. Pettinger WA, Mitchell HC. Minoxidil: an alternative to nephrectomy for refractory hypertension. *N Engl J Med* 1973; 189: 167-173.
17. Connor G, Wilburn RL, Bennet CM. Double-blind comparison of minoxidil and hydralazine in severe hypertension. *Clin Sci Mol Med* 1976; 51 (suppl): 593-595.
18. Baer L, Radichevich I, Williams GS. Treatment of drug-resistant hypertension with minoxidil or angiotensin-converting enzyme inhibitor: blood pressure, renin, aldosterone and electrolyte responses. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; (suppl 2): 206-217.
19. Thien Th, Koene RAP, Wijdeveld PGAB. Treatment of severe hypertension with oral diazoxide and beta-adrenergic blockade. *Neth J Med* 1978; 21: 11-16.
20. Earhart RN, Bail J, Nuss DD et al. Minoxidil-induced hypertrichosis: treatment with calcium thioglycolate depilatory. *South Med J* 1977; 70: 442-445.
21. Hall D. Minoxidil - Profil eines neuen Antihypertensivums. *Munch Med Wochenschr* 1983; 125: 1033-1036.
22. Hall D, Froer KL, Rudolph W. Serial electrocardiographic changes during longterm treatment of severe hypertension with minoxidil. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2 (suppl 2): 200-206.

INVLOED VAN ROKEN OP DE WERKING VAN GENEESMIDDELEN*

Onder roken verstaat men het inademen van de rook verkregen door verbranding van plantendelen. Vroeger betrof dit voornamelijk bladeren van de tabakspiant (*Nicotiana tabacum*), thans dient ook met verbranding van delen van de hennepplant (*Cannabis sativa*) en opium rekening te worden gehouden. Tabaksrook bevat meer dan 3000 chemische verbindingen. Van het merendeel hiervan is de biologische beschikbaarheid hoog, vooral als gevolg van de buccale absorptie.

De reden voor het onderhavige artikel is de toegenomen belangstelling voor roken, niet alleen uit het oogpunt van de volksgezondheid, maar ook met betrekking tot de invloed van roken op de werking van geneesmiddelen.

In een volgende aflevering zal aandacht worden geschonken aan de invloed van voedsel op de resorptie van geneesmiddelen respectievelijk aan de interferentie van alcohol op de werking van geneesmiddelen.

Farmacokinetische interacties

Door roken kan de kinetiek van geneesmiddelen op verschillende wijzen worden beïnvloed. In het bijzonder blijken de in tabaksrook aanwezige polycyclische koolwaterstoffen (PAH) microsomale enzymen te stimuleren (enzyminductie). Dit is onderzocht aan de hand van het arylhydrocarbon-hydroxylase (AHH)-enzymcomplex, dat in de meeste humane weefsels, maar vooral in de lever aanwezig is. Gebleken is dat dit oxydatieve enzymstelsel is opgebouwd uit een aantal iso-enzymen die verschillen in substraatspecificiteit. PAH stimuleren een ander enzym dan datgene, dat is betrokken bij het metabolisme van vele geneesmiddelen (het cytochroom P-450, dat bv. door fenobarbital wordt gestimuleerd). Daarom wordt wel gesuggereerd dat slechts van bepaalde geneesmiddelen het metabolisme door roken zou worden beïnvloed. Uit onderzoeksresultaten blijkt evenwel dat dit een simplificatie is.

Roken blijkt verder de absorptie van subcutaan toegediende geneesmiddelen te kunnen beïnvloeden.

Helaas is de invloed van roken bij slechts een gering aantal belangrijke geneesmiddelen nagegaan. Daarnaast zijn de verkregen resultaten niet altijd gelijklopend. In een recent overzichtsartikel¹ wordt

zelfs gesteld dat er ten aanzien van slechts tien geneesmiddelen overeenstemming bestaat over de invloed van roken op de farmacokinetiek van deze farmaca en dat dit voor slechts vier geneesmiddelen klinisch relevant zou zijn.

Het meeste onderzoek betreft de invloed van het roken van sigaretten. Metabole veranderingen tengevolge van het roken van sigaren of pijp zijn nauwelijks onderzocht. Ook valt niets te zeggen van de gevolgen van verschillende rooktechnieken, bijvoorbeeld al dan niet inhaleren van de rook.

Propoxyfeen werd onderzocht op effectiviteit bij patiënten die in een ziekenhuis waren opgenomen met milde of matige pijn door verschillende oorzaken. De effectiviteit bleek af te nemen naarmate meer sigaretten waren gerookt. 10% van de niet-rokers, 15% van de patiënten die 20 sigaretten per dag en ruim 20% van de patiënten die meer dan 20 sigaretten per dag rookten, vonden geen baat bij het middel in de aangegeven dosering. Mogelijk is dit een gevolg van een door roken versnelde metabolisering van het geneesmiddel.¹

In diverse onderzoeken blijken de *propranolol*-bloedspiegels significant hoger bij niet-rokers ten opzichte van rokers. De verklaring wordt ook hier gezocht in een door roken versnelde metabolisering van het geneesmiddel. Roken blijkt mede daardoor de effectiviteit van propranolol bij angina pectoris te kunnen verkleinen.²

Onder invloed van roken kan de metabole klaring van *theofylline* met een factor 2 toenemen, resulterend in een tweemaal zo lage bloedspiegel bij gelijkblijvende dosering. De halfwaardetijd van theofylline bedraagt bijvoorbeeld $7,2 \pm 1,8$ uur bij niet-rokers en is verminderd tot $4,1 \pm 1,2$ uur bij rokers. De verklaring wordt eveneens gezocht in een versnelling van de metabolisering door roken.³ Dit verklaart ook waarom rokers minder last hebben van bijwerkingen van theofylline dan niet-rokers.⁴

In een onderzoek bij *insuline*-afhankelijke diabetici werd bovendien gevonden dat roken de absorptiesnelheid van subcutaan toegediende insuline kon

*Dr A Steenhoek, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

verminderen. De verklaring werd gezocht in een perifere vasoconstrictie als gevolg van een door roken geïnduceerde stijging van de catecholamine-concentratie van het bloed.⁵ Dit houdt de mogelijkheid in dat rokende diabetici meer insuline nodig hebben dan niet-rokers en dat na plotseling stoppen met roken de patiënt op een lagere insulinedosis moet worden ingesteld.⁶

Tenslotte zijn er ook aanwijzingen dat de stof *nicotine* zelf bij rokers in versnelde mate wordt gemetaboliseerd en uitgescheiden.⁷

Samenvattend kan worden gesteld dat roken de farmacokinetiek - en met name het metabolisme - van geneesmiddelen kan beïnvloeden, alhoewel dit slechts voor een klein aantal geneesmiddelen van praktisch belang is gebleken. In ieder geval moet men erop bedacht zijn dat rokers van sommige geneesmiddelen een hogere dosis nodig hebben dan niet-rokers en ook dat de resorptie van insuline kan worden beïnvloed.

Verder moet in farmacokinetische en farmacologische onderzoeken het roken als een mogelijke belangrijke variabele worden vastgelegd. Het aantal sigaretten moet daarbij zorgvuldiger worden vermeld dan tot nu toe gebruikelijk is: in sommige publicaties is reeds van roken sprake bij 5-10 sigaretten per dag, in andere pas bij 20 sigaretten per dag.

Farmacodynamische beïnvloeding en andere vormen van interferentie

Naast de bovenbeschreven invloed op de farmacokinetiek van geneesmiddelen kan roken ook door een direct farmacologisch effect een interactie met geneesmiddelen geven of het ziekteproces ongunstig beïnvloeden. Zo kan in tabaksrook de *koolmonoxide*-concentratie oplopen tot 5% en kan de carboxyhemoglobine-concentratie in het bloed van zware rokers 6-13% bedragen tegenover ongeveer 1% bij niet-rokers. Carboxyhemoglobine-spiegels die hoger zijn dan 3-4% kunnen de frequentie van angina pectorisaanvallen en de ernst van claudicatio intermittens doen toenemen. Mede hierdoor kan de effectiviteit van geneesmiddelen bij deze aandoeningen zijn verminderd in vergelijking met niet-rokers.² Verder kan roken de kans op cardiovasculaire complicaties door orale anticonceptiva doen toenemen.⁸ *Nicotine* interfereert mogelijk met de werking van cardiovasculaire geneesmiddelen door het directe effect op het hart (verhoogde zuurstofconsumptie).⁷ Voor nicotinekauwgom is hierover (nog) niets bekend.

Tabaksrook bevat verder sporelementen, bijvoorbeeld cadmium, die mogelijk een rol spelen bij de ontwikkeling van renale hypertensie. Daarnaast kunnen op de tabaksplant vele pesticiden worden aangetroffen, die tijdens het roken of daarna op onvoorziene wijze in het lichaam kunnen worden omgezet in stoffen waarvan redelijkerwijs het effect niet kan worden voorspeld.⁷

Bovenstaande lijst kan worden uitgebreid met recen-

te resultaten van een onderzoek van de invloed van roken op de genezing van peptische ulcera tijdens de behandeling met *H₂-receptorblokkerende stoffen*.

Daartoe werden de resultaten van diverse gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken samengevoegd. Hierbij werd gekeken naar de invloed van roken op de genezing en recidivering van ulcera duodeni. Over het geheel werden genezingspercentages van 79% vermeld (78% met cimetidine, 80% met ranitidine) waarbij geen verschillen waren gevonden tussen mannen en vrouwen. Er was echter een significant verschil in genezing tussen niet-rokers en rokers: 61 van 64 niet-rokers (95%) genazen, terwijl dit bij rokers slechts bij 45 van 71 (63%) het geval was. Ook werd een verband gevonden tussen het genezingspercentage en het aantal gerookte sigaretten per dag. Van patiënten die minder dan 9 sigaretten per dag rookten genas 89%; bij 10-19 sigaretten was dit 69%, bij 20-29 sigaretten per dag was dit 56% en bij 30 sigaretten of meer per dag genas slechts 40%. Alle 45 rokers en 60 van 61 niet-rokers die waren genezen, werden gedurende 12 maanden in een vervolgonderzoek betrokken. Bij 53% van de niet-rokers en 84% van de rokers ontstond een recidief-ulcus.⁹

Roken zet de secretie van maagsap aan en doet daardoor de werking van *H₂-receptorblokkerende stoffen* duidelijk afnemen waarbij in het bijzonder het roken na de laatste inname van deze middelen het zuurremmend effect ervan grotendeels teniet kan doen.¹⁰ Aangezien waarschijnlijk vooral de productie van maagsap gedurende de nacht een belangrijke invloed heeft op het beloop van een *ulcus pepticum*, is het raadzaam om patiënten met een *ulcus duodeni* het roken geheel, en zeker voor de nachtelijke uren, met klem te ontraden.

Op de nadelige invloed van roken ten aanzien van andere ziekten wordt hier niet verder ingegaan.

Hennep

Aan hennep werd al eerder in het Geneesmiddelenbulletin aandacht besteed ('Een venster op hennep'. *Gebu* 1976; 10: nrs 3, 4, 5).

Van de hennepplant (*Cannabis sativa*) worden 'hasjiesj' (de hars) en 'marihuana' (de gedroogde bladeren, bloesems of de gehele plant) gebruikt. Bij de inhalatie ('roken') wordt het in cannabis aanwezige tetrahydrocannabinol (THC) in meer of mindere mate verbrand; van de geïnhaleerde hoeveelheid THC wordt ongeveer 50% geabsorbeerd, de rest wordt uitgeademd of vastgehouden in het longweefsel. THC verschijnt bij roken direct in het bloed.¹¹ Over de invloed van roken van hennep op de werking van geneesmiddelen kan worden opgemerkt, dat gezuiverde cannabinoïden de biotransformatie van geneesmiddelen blijken te remmen.¹² De meer gebruikelijke chronische inhalatie van de onzuivere marihuana veroorzaakt echter enzyminductie, mogelijk door de additieve en/of interactieve werking van andere verbrandingsproducten, waaronder benzopyrenen.

Meer onderzoek is evenwel op dit punt noodzakelijk.

Conclusie

Zoals vermeld kan roken de farmacokinetiek en met name het metabolisme van geneesmiddelen beïnvloeden, alhoewel dit voor slechts een klein aantal geneesmiddelen relevant is gebleken. Doorgaans dient men bedacht te zijn op het feit dat rokers van sommige geneesmiddelen een hogere dosis nodig hebben dan niet-rokers. Daarnaast kunnen door

componenten uit tabaksrook bepaalde ziekten verergeren of de kans op bepaalde aandoeningen toenemen. Hierdoor kan de effectiviteit van geneesmiddelen bij deze ziekten afnemen.

Trefwoorden: roken, farmacokinetiek en -dynamiek, geneesmiddelen

Literatuur

1. D'Arcy PF. Tobacco smoking and drugs: a clinically important interaction? *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18: 302.
2. Deanfield J, Wright C, Krikler S et al. Cigarette smoking and the treatment of angina with propranolol, atenolol and nifedipine. *N Engl J Med* 1984; 310: 951.
3. Jenne J, Nagasawa H, McHugh R et al. Decreased theophylline half-life in cigarette-smokers. *Life Sci* 1975; 17: 195.
4. Pfeifer HJ, Greenblatt DJ. Clinical toxicity of theophylline in relation to cigarette smoking. *Chest* 1978; 73: 455.
5. Klemp P, Staberg B, Madsbad S et al. Smoking reduces insulin absorption from subcutaneous tissue. *Br Med J* 1982; 284: 237.
6. Michels RPJ. Praktische problemen rond het inspuiten van insuline. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 1974.
7. Dawson GW, Vestal RE. Smoking and drug metabolism. *Pharmacol Ther* 1981; 15: 207.
8. Salonen JT. Results of follow-up on OC's, smoking and myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1982; 212: 141.
9. Korman MG, Hansky J, Eaves ER et al. Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1983; 85: 871.
10. Boyd EJS, Wilson JA, Wormsley KG. Smoking impairs therapeutic gastric inhibition. *Lancet* 1983; i: 95.
11. Een venster op hennep. *Gebu* 1976; 10: nrs 3, 4, 5.
12. Jusko WJ. Role of tobacco smoking in pharmacokinetics. *J Pharmacokin Biopharm* 1978; 6: 7.

Door problemen van technische aard heeft de publicatie van de eerste nummers van dit jaar enige vertraging ondervonden. Wij bieden u hiervoor onze verontschuldiging aan.

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam
P. C. M. van den Berg, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H. A. van Geuns, Leidschendam
Prof. dr F. W. J. Gribnau, Nijmegen
Prof. dr C. J. de Groot, Rotterdam
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr A. L. M. Kerremans, Helmond
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
R. W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

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

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

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