

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), telefoon 070-407007. Abonnementen: telefoon 070-406477

Jaargang 22, nr 9

27 augustus 1988

PENTOXIFYLLINE BIJ CLAUDICATIO INTERMITTENS

Claudicatio intermittens is in de meeste gevallen het gevolg van toenemende obstructie in een beenarterie door langzaam voortschrijdende atherosclerose, die steeds in meer of mindere mate wordt gecompliceerd door trombose. Er zijn nog andere, alhoewel minder vaak voorkomende, arteriopathiën die de bloedstroom kunnen belemmeren, maar hierop wordt in dit artikel niet verder ingegaan.

Bij patiënten met claudicatio intermittens is de behandeling in eerste instantie gericht op de mogelijke risicofactoren. De hiervoor het meest in aanmerking komende maatregelen zijn: stoppen met roken, behandeling van een aanwezige diabetes mellitus, correctie van een eventueel verhoogde bloeddruk en een aangepast dieet als het lichaamsgewicht en/of de lipidenconcentratie zijn verhoogd. Verder dient geregelde lichaamsbeweging te worden geadviseerd. Medicamenten worden - ter bestrijding van de trombose en de daarmee samenhangende klachten - lokale thrombolytica, orale anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmers toegepast. Daarnaast worden nog steeds vasodilantia voorgeschreven, waarvan de werkzaamheid niet is bewezen.

Gezien de bevinding dat bij dergelijke patiënten de viscositeit van het bloed nogal eens hoger is dan bij gezonde controlepersonen is voorts gezocht naar middelen die deze viscositeit verlagen en daardoor kunnen bijdragen aan een verbeterde circulatie in het betrokken gebied.^{1 2} Voor dit doel is pentoxifylline onder de naam Trental® 400 beschikbaar voor de indicatie ernstige claudicatio intermittens bij patiënten die geen looptraining kunnen ondergaan of die niet op looptraining hebben gereageerd. In dit artikel wordt getracht daarover tot een waarde-oordeel te komen.

CHEMISCHE STRUCTUUR EN WERKINGSWIJZE

Pentoxifylline is een xanthinederivaat en als zodanig verwant aan coffeïne en theofylline. Hoewel het mechanisme nog niet nauwkeurig bekend is wordt de werking vooral toegeschreven aan een versterkte vervormbaarheid van erythrocyten door verhoging van de adenosine-trifosfaat-

(ATP)concentratie in deze cellen. Daardoor zou de viscositeit van het bloed afnemen en daarmee de doorstroming in het betrokken gebied verbeteren.

Andere mechanismen die mogelijk bijdragen aan het effect zijn een daling van een verhoogd fibrinogeen gehalte in het plasma en een remming van de aggregatie van trombocyten. Dit laatste wordt onder meer verklaard door toeneming van de PGI₂-productie in de vaatwand³ en/of door remming van het membraangebonden enzym fosfodiësterase waardoor de concentratie cyclisch adenosine monofosfaat(c-AMP) in het cytoplasma van het bloedplaatje toeneemt.^{1 2}

FARMACOKINETIEK

Pentoxifylline wordt na orale toediening vrijwel volledig geresorbeerd. Na een enkele dosis van 400 mg in capsulevorm worden na ruim een uur maximale bloedspiegels bereikt, terwijl bij gebruik van dezelfde hoeveelheid in een tablet met gereguleerde afgifte (de thans beschikbare vorm) na 2-4 uur maximale concentraties voorkomen die ongeveer een derde daarvan zijn.^{4 5}

De absolute biologische beschikbaarheid van pentoxifylline na orale toediening in de tabletvorm bedraagt ongeveer 20%. Het verspreidt zich betrekkelijk gelijkmatig over de verschillende organen en weefsels en bindt zich vrijwel niet aan plasma-eiwitten. Binnen 24 uur is het bijna volledig uitgescheiden, vrijwel geheel in de vorm van metabolieten, waarbij geen aanwijzingen zijn gevonden voor cumulatie bij voortgezet gebruik.^{1 5-7} Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen bestaat wel de mogelijkheid van vertraagde eliminatie en cumulatie wanneer de toediening wordt gecontinueerd.⁸

ERVARINGEN IN DE PRAKTIJK

Pentoxifylline is, in doses van 600 à 1200 mg per dag, in een aantal gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met claudicatio intermittens vergeleken met placebo. In een aantal ervan bleek de pijnvrije loopafstand bij de met pentoxifylline behandelde patiënten significant groter te

zijn dan bij patiënten aan wie placebo was toegediend.⁹⁻¹⁶ Slechts in drie ervan bleek in de met pentoxifylline behandelde groep de afstand die zonder pijn kon worden afgelegd meer dan te zijn verdubbeld,¹⁰⁻¹² en/of te zijn toegenomen tot meer dan één km.^{9*} Door de kleine omvang (20 of minder geëvalueerde patiënten),¹⁰ de korte onderzoeksduur (<8 weken),¹¹ alsook onderling niet geheel vergelijkbare groepen¹² zijn hieraan echter geen definitieve conclusies te verbinden. In laatstgenoemd onderzoek werd tevens een uur per dag wandelen geadviseerd hetgeen in belangrijke mate aan de verbetering, zowel in de behandelde als in de placebogroep, kan hebben bijgedragen.

In het grootste, in zeven centra uitgevoerd, eveneens dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek werden bovengenoemde resultaten tot op zekere hoogte bevestigd.¹⁸ De patiënten die tot dit onderzoek waren toegelaten konden gemiddeld iets meer dan 100 m lopen voordat pijnklachten optraden. In de loop van 24 weken bleek met placebo de pijnvrije loopafstand met gemiddeld 23% te zijn verbeterd. Wanneer pentoxifylline was gegeven verbeterde de pijnvrije loopafstand met gemiddeld 45%. Dit verschil was statistisch significant maar evenmin erg indrukwekkend.* Dit geldt ook voor het verschil in meters: bij de met pentoxifylline behandelde patiënten nam de pijnvrije loopafstand toe van 100 tot 145 m en bij de patiënten aan wie placebo was toegediend was dit van 100 tot 123 m. Verder moet in aanmerking worden genomen dat er veel uitvallers waren, namelijk 46 van de 128 oorspronkelijk gerandomiseerde patiënten. In een heranalyse van de onderzoeksresultaten op een 'intention to treat'-basis¹⁹ werd eveneens een significante verbetering gevonden, maar met iets lagere percentages: 38% verbetering met pentoxifylline tegen 18% verbetering met placebo.

Andere symptomen die onder behandeling met pentoxifylline in vergelijking met placebo een significante verbetering te zien gaven waren onder meer paresthesieën,^{10 18} alsook krampen en rustpijn.¹⁰ Sommige onderzoekers vonden bij in vitro-proeven een verminderde viscositeit van het bloed en een toegenomen filtreerbaarheid (d.w.z. versterkte vervormbaarheid) van erythrocyten.^{9 20}

In een 6-8 weken durend onderzoek bij 23 patiënten met perifere atherosclerose die werden behandeld met viermaal daags 400 mg pentoxifylline werd in vergelijking met een onbehandelde controlegroep een vermindering gezien van de (voordien verhoogde) spontane plaatjesaggregatie en van de (door ADP en collageen) geïnduceerde plaatjesaggregatie. Bovendien werd een verhoging gevonden van de plasmine- en antitrombine III-activiteit.²¹ Dit resultaat lijkt gunstig, maar in hoeverre dit inderdaad bijdraagt aan een verbeterde circulatie, is nog de vraag. Wel zijn in enkele onderzoekingen door middel van plethysmografie inderdaad aanwijzingen ver-

kregen voor een verbeterde perifere circulatie.^{9 13} Controles ontbraken echter zodat ook hieraan geen definitieve conclusies kunnen worden verbonden.

In een gedurende vier jaar voortgezet onderzoek bij 30 diabetici tenslotte werden bij toediening van 1200 mg pentoxifylline per dag een verminderde fibrinogeenconcentratie in het plasma en een versterkte filtreerbaarheid van erythrocyten gevonden. Verder waren er - zoals beoordeeld aan de albumine-uitscheiding, respectievelijk het fundoscopische beeld - tevens aanwijzingen voor een verbeterde renale en retinale circulatie.²² Aangezien het onderzoek eveneens zonder controles was uitgevoerd kunnen hieraan evenmin definitieve conclusies worden verbonden.

In een dubbelblind, 'cross-over'-onderzoek bij 38 patiënten met claudicatio intermittens werd echter in het geheel geen significant verschil gezien in pijnvrije loopafstand tussen de met pentoxifylline (2 dd 400 mg) en de met placebo behandelde patiënten. Ook werden geen significante veranderingen gezien in de circulatie van het betrokken been (zoals bepaald in rust en na d.m.v. een tourniquet teweeggebrachte lokale ischemie), in de vervormbaarheid van de erythrocyten en in de viscositeit van het bloed.²³

TOEDIENINGSVORM EN DOSERING

Pentoxifylline is verkrijgbaar in tabletten met gereguleerde afgifte van 400 mg. De gebruikelijke dosering bedraagt twee à drie tabletten per dag, tijdens of direct na de maaltijd zonder kauwen in te nemen.

BIJWERKINGEN, RESTRICTIES

De meest voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmstoornissen, in het bijzonder misselijkheid. Verder zijn waargenomen: duizeligheid, licht gevoel in het hoofd en hoofdpijn. Andere ongewenste verschijnselen, zoals obstipatie, hypotensie, diarree en hartkloppingen, zijn even vaak voorgekomen bij met pentoxifylline als met placebo behandelde patiënten.¹⁸ Bij een 12 weken durend onderzoek werden toenemende of zich opnieuw voordoende verschijnselen van angina pectoris gesignaleerd bij 6 van 15 met pentoxifylline behandelde, oudere mannelijke patiënten van wie bij één een myocardinfarct optrad. Het is echter niet zeker in hoeverre dit aan de toediening van pentoxifylline moet worden toegeschreven.²⁴

Uit voorzorg tegen mogelijke bloeddrukdaling bij patiënten met ernstige vaatstoornissen adviseert de fabrikant met lage doses te beginnen en deze geleidelijk op te voeren. Bij een eventueel gelijktijdige bloeddrukverlagende therapie moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat de werking daarvan wordt versterkt. Verder wordt door de fabrikant gewaarschuwd tegen gebruik van pentoxifylline door patiënten met lever- en

*Alleen een verdubbeling van de loopafstand of een verbetering tot 1 km of meer wordt als klinisch relevant beschouwd¹⁷

nierfunctiestoornissen alsook bij optreden van massale bloedingen.

GEbruik IN DE ZWANGERSCHAP

Volledigheidshalve wordt opgemerkt dat het, wegens onvoldoende gegevens over een mogelijk schadelijke werking in de zwangerschap, aanbeveling verdient pentoxifylline in die periode niet toe te passen.

SAMENVATTING/PLAATSBEPAALING

Pentoxifylline is een kortgeleden in ons land beschikbaar gekomen geneesmiddel voor de behandeling van patiënten met claudicatio intermittens op grond van voortschrijdende perifere atherosclerose. De werking wordt vooral toegeschreven aan een toegenomen vervormbaarheid van de erythrocyten waardoor de viscositeit van het bloed afneemt.

In een aantal onderzoeken is aannemelijk gemaakt dat pentoxifylline de loopafstand bij dergelijke patiënten wat kan vergroten. Gezien de tegen de verrichte onderzoeken aan te voeren bezwaren is het niet geheel duidelijk in hoeverre de verbetering ten gevolge van pento-

xifylline inderdaad klinisch relevant is.

Bovendien moet in overweging worden genomen dat ook dagelijkse loopoefeningen de pijnvrije loopafstand kunnen doen toenemen;^{12 25} met een gedurende een jaar voortgezet oefenprogramma kan zelfs het drievoudige van de gemiddelde beginwaarde worden bereikt.²⁶

Verlaging van een verhoogde viscositeit van het bloed is overigens slechts één aspect van de therapeutische mogelijkheden voor claudicatio intermittens. In de eerste plaats dienen eventuele oorzaken en risicofactoren te worden opgespoord en behandeld. Dit betreft onder meer stoppen met roken, vermindering van een te hoog lichaamsgewicht en correctie van eventuele hypertensie en verhoogde lipidenconcentraties in het plasma.

Op grond van de tot nu toe beschikbare gegevens is de plaats van pentoxifylline bij de behandeling van patiënten met claudicatio intermittens nog op zijn minst twijfelachtig. Alleen bij patiënten met ernstige claudicatio klachten bij wie alle andere maatregelen hebben gefaald en bij wie vaatreconstructie niet in aanmerking komt zou eventueel een proefbehandeling met pentoxifylline gedurende ongeveer drie maanden nog zijn te overwegen. Gecontroleerde onderzoeken met grotere aantallen patiënten zullen evenwel meer duidelijkheid moeten geven.

Literatuur

1. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34: 50-97.
2. Verstraete M. Current therapy for intermittent claudication. *Drugs* 1982; 24: 240-247.
3. Matzky R, Darius H, Schrör K. The release of prostacyclin (PGI₂) by pentoxifylline from human vascular tissue. *Arzneimittelforsch* 1982; 32: 1315-1318.
4. Beermann B, Ings R, Mansby J et al. Kinetics of intravenous and oral pentoxifylline in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 25-28.
5. Hinze HJ, Grigoleit HG, Réthy B. Bioavailability and pharmacokinetics of pentoxifylline from 'Trental 400' in man. *Pharmatherapeutica* 1976; 1: 160-171.
6. Christ von O, Gleixner K, Kellner HM et al. Pharmakokinetische Untersuchungen nach oraler Verabreichung von 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)xanthin-¹⁴C (BL191-¹⁴C) an Ratten, Hunde und Menschen. *Arzneimittelforsch* 1972; 22: 1933-1937.
7. Hinze von HJ, Bedessem G, Söder A. Struktur der Ausscheidungsprodukte des 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)xanthins (BL191) beim Menschen. *Arzneimittelforsch* 1972; 22: 1144-1151.
8. Schaefer K, Herrath von D, Hensel A et al. Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Pentoxifyllin bei chronischer Niereninsuffizienz. *Med Klin* 1977; 72: 204-206.
9. Strano A, Davi G, Avellone G et al. Double-blind, crossover study of the clinical efficacy and the hemorheological effects of pentoxifylline in patients with occlusive arterial disease of the lower limbs. *Angiology* 1984; 35: 459-466.
10. Roekaerts F, Deleers L. Trental 400 in the treatment of intermittent claudication: results of long-term, placebo-controlled administration. *Angiology* 1984; 35: 396-406.
11. Tonak J, Knecht H, Groitl H. Treatment of circulatory disturbances with pentoxifylline: a double-blind study with 'Trental'. *Pharmatherapeutica* 1983; 3 (suppl 1): 126-134.
12. Bollinger A, Frei Ch. Double-blind study of pentoxifylline against placebo in patients with intermittent claudication. *Pharmatherapeutica* 1977; 1: 557-562.
13. Perri di T, Carandente O, Vittoria A et al. Studies of the clinical pharmacology and therapeutic efficacy of pentoxifylline in peripheral obstructive arterial disease. *Angiology* 1984; 35: 427-435.
14. Kellner H. Treatment of chronic arterial circulatory disorders: a double-blind trial with pentoxifylline ('Trental' 400). *Pharmatherapeutica* 1983; 3 (suppl 1): 67-73.
15. Völker D. Treatment of arteriopathies with pentoxifylline ('Trental' 400). Results of a double-blind study. *Pharmatherapeutica* 1983; 3 (suppl 1): 136-142.
16. Horowitz, I. Resultats d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle. Pentoxifylline contre placebo prolongée sur 6 mois dans les artériopathies des membres inférieurs. *Actualités Angiologie* 1982; 7: 31-34.
17. Andriessen MPH. Het effect van looptraining bij patiënten met claudicatio intermittens. Proefschrift, Groningen 1986.
18. Porter JM, Cutler BS, Lee BY et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: Multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982; ii: 66-72.
19. Gillings D, Koch G, Reich Th et al. Another look at the pentoxifylline efficacy data for intermittent claudication. *J. Clin Pharmacol* 1987; 27: 601-609.
20. Angelkort B, Spürk P, Habbaba A et al. Blood flow properties and walking performance in chronic arterial occlusive disease. *Angiology* 1985; 36: 285-292.
21. Angelkort B. Thrombozytenfunktion, plasmatische Blutgerinnung und Fibrinolyse bei chronisch arterieller Verschlusskrankheit. *Med Welt* 1979; 20: 1239-1243.

22. Ferrari E, Fioravanti M, Patti AL et al. Effects of long-term treatment (4 years) with pentoxifylline on haemorheological changes and vascular complications in diabetic patients. *Pharmatherapeutica* 1987; 5: 26-39.
23. Gallus AS, Gleadow F, Dupont P et al. Intermittent claudication: a double-blind crossover trial of pentoxifylline. *Aust NZ Med J* 1985; 15: 402-409.
24. Prian GW, Loyd R. Failure of pentoxifylline for endstage peripheral vascular disease. *Angiology* 1986; 787-788.
25. Clifford PC, Davies PW, Hayne JA et al. Intermittent claudication: is a supervised exercise class worth while? *Br Med J* 1980; i: 1503-1505.
26. Hoynck van Papendrecht AAGM, Bemmelen van SP. De behandeling van patiënten met claudicatio intermittens door loopoefening. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1360-1364.

Trefwoorden: pentoxifylline, claudicatio intermittens, viscositeit van het bloed

AANVULLING

FUMAARZUURTHERAPIE BIJ PSORIASIS, WAT IS HET WAARD? (Gebu 1987; 21: nr 11)

In dit artikel wordt vermeld dat toxische, erythemateuze huidreacties kunnen vóórkomen bij lokale toepassing van fumaarzuur en esters daarvan, waarbij erop wordt gewezen dat dergelijke reacties ook kunnen voorkomen bij degenen die beroepshalve deze stoffen verwerken.

Naar aanleiding daarvan is van een lezer, een apotheker, de mededeling ontvangen dat bij alle zes bij hem werkzame assistentes tijdens of onmiddellijk na de bereiding met jeuk en roodheid samengaande huidreacties optraden aan handen, armen en hoofd. Het verdient daarom aanbeveling bij het verwerken van deze stoffen de nodige voorzorgen te treffen, zoals het dragen van handschoenen en een doekje voor het gezicht, terwijl ook het verstuiven ervan zoveel mogelijk moet worden vermeden. Dit laatste bereikt men door niet te werken met een mortier maar met een afsluitbaar maalapparaat, bijvoorbeeld van het type dat ook wordt gebruikt voor het fijnmaken van dragees.

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, Rijswijk
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam
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, Bilthoven
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; Prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; Prof. 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 vervaelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

ISSN: 0304-4629