

In dit nummer: ACE-REMMERS EN DIURETICA IN
VASTE COMBINATIES BIJ HYPERTENSIE*

GENEES HET MIDDEL HEILIGT DE DOELEN

PILLEN • PATIENTEN • PECUNIA

NIEUWS OVER GEBU-SYMPIOSIUM OP 12 APRIL A.S.

Over het in het vorige Geneesmiddelen bulletin aangekondigde symposium, dat het Gebu samen met het ministerie van WVC organiseert, is inmiddels meer bekend. Het congres zal worden gehouden op vrijdag 12 april a.s. in congrescentrum De Reehorst te Ede. Het duurt de gehele dag.

Gezaghebbende inleiders

Rond thema's als "Verantwoord geneesmiddelgebruik" en "De rol van de informatievoorziening hierbij" komen gezaghebbende inleiders aan het woord onder wie:

- PROF. DR. E. V.D. DOES, hoogleraar Huisartsen-geneeskunde
- PROF. DR. M.N.G. DUKES, hoogleraar Geneesmiddelenbeleid
- DR. C. DE VOS, directeur Geneesmiddelen-voorziening ministerie van WVC
- PROF. DR. H. WESSELING hoogleraar Klinische farmacologie
- DR. J.P.M. V.D. VOORT directeur Nederlands Huisartsen Genootschap

Het programma wordt bij u ingeleid door staatssecretaris Simons van Volksgezondheid.

Tijdens drie korte discussies komen andere deskundigen aan het woord. De discussies staan onder leiding van professionele gespreksleiders. Televisiepresentator en journalist Paul Witteman is een van hen.

Gevarieerd programma.

Voor de gehele dag is een afwisselend programma tot stand gebracht. Daarin heeft informatie-voorziening over een aantal voor artsen en apothekers relevante ontwikkelingen een

belangrijke plaats gekregen. Zo is er uitgebreide informatie over o.a. farmacotherapieoverleg, nascholing, automatisering bij huisarts en apotheek enz. Ook kunt u enkele informatieve, korte videofilms uit binnen- en buitenland zien. Daarnaast zijn er enkele programma-onderdelen bestaande uit een mengsel van informatie en amusement. Zo is er een optreden van Paul Haenen met een speciaal voor deze gelegenheid geschreven act. Verder verzorgt het Werkteater prikkelende intermezzo's door middel van korte scenes.

Voor wie?

Het symposium is bestemd voor met name (voorschrijvende) artsen, apothekers, ziektekostenverzekeraars/ziekenfondsen, farmaceuten en patiëntenorganisaties. De toegangsprijs

is vastgesteld op f 55,- inclusief een lunch en symposium-map. Voor studenten geldt een prijs van f 12,50.

Meldt u snel aan

Voor het geheel van inhoud en vorm van deze dag wordt gestreefd naar een hoog niveau. Verwacht wordt, dat de belangstelling voor deelname aan dit symposium groot zal zijn. Inschrijving geschiedt op volgorde van binnenkomst van de aanmelding. Het is daarom aan te bevelen, dat belangstellenden snel onderstaande antwoordcoupon opsturen.

U kunt zich ook telefonisch aanmelden. Neem daarvoor contact op met

Congresbureau Stimio B.V., Meteren
Telefoon: 03456 - 9844 Telefax: 03456 - 9825

AANMELDINGSBON

Ja, ik wil deelnemen aan het symposium "Het (genees)middel heiligt de doelen". Ik heb de deelnamekosten van f 55,- (studenten f 12,50) overgemaakt op uw bankrekening nr. 68.60.31.725 van de NMB te Geldermalsen, t.n.v. Stimio, congresrekening WVC/Gebu.

Naam: _____ Funktie: _____

Naam organisatie: _____

Adres: _____ privé / organisatie

Postcode/Plaats: _____ Telefoon: _____

Handtekening: _____

Indien u meerdere personen wilt opgeven, kopieer dan deze bon en gebruik s.v.p. slechts één bon per persoon. Dat geldt eveneens, wanneer u dit blad intact wilt laten.

Deze bon in een gesloten ongefrankeerde envelop sturen naar: **Congresbureau Stimio, Antwoordnummer 4518, 4140 XG Geldermalsen.** U ontvangt ter zijner tijd een deelname-bevestiging, een volledig dagprogramma en een routebeschrijving naar Congresgebouw De Reehorst.

ACE-REMMERS EN DIURETICA IN VASTE COMBINATIES BIJ HYPERTENSIE*

INLEIDING

De therapeutische toepassing van remmers van het 'angiotensin convertend enzym' (ACE) heeft de afgelopen tien jaar een snelle groei doorgemaakt. Er zijn in Nederland inmiddels zes verschillende ACE-remmers op de markt (zie tabel 1), en dit aantal zal waarschijnlijk nog toenemen. Naast deze ACE-remmers is in Nederland sinds kort een aantal combinatiepreparaten van een ACE-remmer met het diureticum hydrochloorthiazide op de markt (zie tabel 2). Het indicatieterrein voor ACE-remmers heeft in de loop der jaren een interessante verschuiving laten zien. Aanvankelijk zijn de ACE-remmers geïntroduceerd als antihypertensiva voor moeilijk behandelbare vormen van hypertensie met hoge plasma-renine activiteit, zoals renovasculaire hypertensie. Vervolgens bleken de ACE-remmers (volgens een tot dusverre niet volledig opgehelderd werkingsmechanisme) ook effectief bij die vormen van hoge bloeddruk, waarbij geen sprake is van een verhoogde plasma-renine activiteit zoals bij het merendeel van de patiënten met essentiële hypertensie.¹ Mogelijk speelt hierbij remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) op weefselniveau (vaatwand, nieren, hersenen) een rol. Behalve bij hypertensie worden ACE-remmers momenteel ook op ruime schaal toegepast in de cardiologie: ACE-remming is inmiddels een geaccepteerde therapie bij de behandeling van hartfalen. Voorts bleken ACE-remmers een antiproteïnurisch effect uit te oefenen;² dit heeft geleid tot een betrekkelijk nieuw indicatiegebied; in specialistische handen wordt het toegepast bij de behandeling van proteïnurie, nefrotisch syndroom en diabetische nefropathie. De ontwikkelingen in de toepassing van ACE-remmers alsmede de eigenschappen van de verschillende preparaten, zullen in één van de komende Geneesmiddelenbulletins uitgebreider aan de orde komen.

VASTE COMBINATIES VAN EEN ACE-REMMER MET EEN DIURETICUM

Het gebruik van combinatiepreparaten is in de medicamenteuze behandeling van hypertensie geen novum; van nagenoeg iedere generatie antihypertensiva (centraal aangrijpende antihypertensiva, direct werkende vaatverwijders, β -blokkers) zijn vaste combinaties met een diureticum op de markt. Een bevredigende bloeddrukreactie wordt met monotherapie, afhankelijk van de dosering en de karakteristieken van de patiëntengroep, namelijk slechts bereikt bij 40-60% van de patiënten. ACE-remmers vormen geen uitzondering op deze vuistregel. Als een ACE-remmer

wordt gecombineerd met een diureticum stijgt het percentage patiënten met een bevredigende bloeddrukreactie tot 70-90%.³ De keerzijde van deze grotere effectiviteit is evenwel dat ook de farmacologische bijwerkingen van de combinatie potentieel meer uitgesproken zijn.

De indicatie voor vaste combinaties van ACE-remmer en diureticum is beperkt tot essentiële hypertensie die onvoldoende reageert op een ACE-remmer of een diureticum alleen. De bespreking in dit artikel betreft dan ook nadrukkelijk slechts de toepassing bij essentiële hypertensie. Voor toepassing bij hypertensie op basis van gestoorde nierfunctie, bij renovasculaire hypertensie, bij hartfalen en nefrotisch syndroom zijn deze preparaten namelijk niet geschikt. Ook bij deze aandoeningen wordt regelmatig een ACE-remmer samen met een diureticum toegepast. De instelling van de therapie vraagt echter in deze gevallen evenwel nauwkeurige individuele titratie met een flexibiliteit in dosering die bij vaste combinaties niet mogelijk is. Voorts zijn thiaziden bij slechte nierfunctie en bij ernstig hartfalen doorgaans onwerkzaam. Onder deze omstandigheden zijn lisdiuretica dan ook de diuretica van keuze.

WERKINGSMECHANISME

Het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers komt tot stand door vooral arterieel, gelokaliseerde vaatverwijding als gevolg van een afgenomen vorming van de krachtige vasoconstrictor angiotensine II.⁴ Bij essentiële hypertensie wordt bovendien een mild diuretisch effect gezien, dat waarschijnlijk in tweede instantie bijdraagt tot de bloeddrukverlaging.⁵ In hoeverre interferentie met andere vaso-actieve systemen (zoals het kinine-kallikreïnesysteem, het sympathisch zenuwstelsel en de prostaglandinen) bijdraagt tot de bloeddrukverlaging, is onzeker.

In het algemeen is de mate van bloeddrukdaling bij ACE-remming gerelateerd aan de volumestatus van de patiënt. Volumedepletie kan worden veroorzaakt door hetzij welbewuste interventie zoals diuretische therapie en/of zoutbeperkt dieet, hetzij pathologische condities zoals diarree en braken. Deze volumedepletie maakt het relatieve aandeel van het renine-angiotensinesysteem in de handhaving van de bloeddruk groter, ook bij patiënten bij wie dat aandeel onder normale omstandigheden gering is. Daardoor is de bloeddrukdaling na blokkade van dat systeem met een ACE-remmer onder die omstandigheden sterker. De duur van die bloeddrukverlaging is, behalve van de farmacokinetische eigenschappen van het desbetreffende preparaat, afhankelijk van de gegeven dosis.⁶ De dosisresponscurve van alle ACE-remmers is vlak; boven de minimaal effectieve dosis leidt verhoging van de dosis niet tot een sterkere bloeddrukverlaging, maar wel tot een langere werkingsduur.

*Mw dr G.J. Navis, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

De initiële bloeddrukdaling bij het gebruik van *thiaziden* komt tot stand door de afname van het extracellulair volume die het directe gevolg is van het diuretisch effect. Het mechanisme van de bloeddrukverlaging op de langere termijn is omstrepen. Wel staat vast dat de effectiviteit van de bloeddrukverlaging door diuretica wordt beperkt, doordat de afname van het extracellulair volume leidt tot activatie van het renine-angiotensinesysteem, met vasoconstrictie als gevolg van de gestegen aanmaak van angiotensine II.⁷ Deze aanmaak kan worden tegengegaan met behulp van een ACE-remmer (en in geringere mate ook door β -blokkade) met als gevolg een sterkere bloeddrukverlaging.

DE RATIO VAN DE COMBINATIE

De ratio van het samen geven van een ACE-remmer en een thiazide bij de behandeling van hypertensie is tweeledig. Om te beginnen wordt -zoals duidelijk moge zijn uit het werkingsmechanisme van ACE-remmers en thiaziden- het bloeddrukverlagend effect van de ACE-remmer versterkt door gelijktijdig gegeven diuretische therapie, of -zo men wil- het bloeddrukverlagend effect van het thiazide versterkt door de ACE-remmer. De effectiviteit van het combineren van deze twee therapeutische modaliteiten is door een groot aantal klinische onderzoeken aangetoond.^{3,8} De effectiviteit van ACE-remming kan overigens worden vergroot met elke maatregel die leidt tot een zekere mate van volumedepletie, zoals het instellen van een natriumbepert dieet, óók bij patiënten bij wie het instellen van eenzelfde natriumbeperting al één geen bloeddrukdaling tot gevolg had.⁵

Ten tweede treedt een aantal als minder gunstig beschouwde metabole effecten van thiaziden (hypokaliëmie als gevolg van secundair hyperaldosteronisme, hyperglykemie, hyperurikemie, hyperlipidemie) in mindere mate op als het thiazide wordt gecombineerd met een ACE-remmer.^{3,8} Zo doet een toegevoegde ACE-remmer een door hydrochloorthiazide veroorzaakte verhoging van de aldosteronplasma'spiegel weer teniet waardoor de kaliumuitscheiding wordt geremd. Overigens zij opgemerkt dat het klinisch belang van deze veronderstelde ongunstige effecten bij de groep patiënten met essentiële hypertensie onzeker is. Zij treden namelijk vooral op bij hogere doseringen die voor het bereiken van het optimale antihypertensieve effect onnodig zijn.

VOOR EN TEGEN VAN DE VASTE COMBINATIE

De combinatie van een ACE-remmer met een thiazide is -zoals uit bovenstaande moge blijken- logisch uit oogpunt van effectiviteit en metabool profiel. In de farmacokinetische fase lijken er geen klinisch significante interacties te bestaan tussen ACE-remmers en hydrochloorthiazide. Beide groepen medicamenten hebben een vlakke dosisresponscurve zodat bij onvoldoende bloeddrukdaling op monotherapie combinatie met een medicament uit de andere groep effec-

tiever is dan ophogen van de dosis. In combinatie met ACE-remming is hydrochloorthiazide reeds in lagere doseringen (12,5 mg en mogelijk zelfs 6,25 mg) effectief dan de bij monotherapie gebruikelijke 25 mg.⁹ Zoals uit het overzicht in tabel 2 moge blijken, worden deze lagere doseringen niet bij alle combinatiepreparaten teruggevonden, waarmee dus voor de desbetreffende preparaten dit voordeel van een lagere dosis verval.

De doseringen van de ACE-remmers zijn in de combinaties gelijk aan de bij monotherapie gebruikelijke, hetgeen dus geen voordeel betekent ten opzichte van de monotherapie. Het verlagen van de dosis ACE-remmer leidt namelijk over het algemeen tot een kortere werkingsduur, nopend tot uitbreiding van de doseringsfrequentie.

Inherent aan vaste combinaties zijn tenslotte nog een aantal bezwaren, die ook hier van toepassing zijn. Om te beginnen kan een gefixeerde dosratio niet worden verondersteld *optimaal* te zijn voor de gehele patiëntengroep voor wie het preparaat is bedoeld, hetgeen kan leiden tot over- dan wel onderbehandeling. Dit bezwaar is te ondervangen door in de titratiefase van de behandeling geen gebruik te maken van combinatiepreparaten, maar het gebruik hiervan te beperken tot patiënten die op de afzonderlijke componenten, in dezelfde dosis, goed zijn ingesteld. Dit impliceert derhalve dat de combinatiepreparaten *ongeschikt* zijn als *aanvangstherapie*.

Een tweede bezwaar inherent aan combinatiepreparaten hangt samen met het feit dat juist deze preparaten bijna uitsluitend bekend zijn onder de handelsnaam. Dit kan ertoe leiden dat de arts zich niet (meer) realiseert welke bestanddelen er in aanwezig zijn, en dat het soms zelfs aan de aandacht kan ontsnappen dat het om een combinatiepreparaat gaat. Met name bij een vaste combinatie waar -zoals in dit geval- de componenten behalve elkaars beoogde therapeutisch effect ook *elkaars farmacologische bijwerkingen versterken*, is dit van belang. Ook kan het gebeuren dat aan de patiënt stoffen worden toegediend waarvoor -bijvoorbeeld wegens overgevoeligheid- een contra-indicatie bestaat.

BIJWERKINGEN

De bijwerkingen van deze combinatiepreparaten zijn in principe die van de afzonderlijke componenten.

Van belang is, zoals hierboven reeds genoemd, dat ACE-remmers en thiaziden niet alleen elkaars beoogde therapeutisch effect, maar ook elkaars farmacologische bijwerkingen wat de circulatie en volume-homeostase betreft, kunnen versterken. Dit betreft met name hypotensie, achteruitgang van de nierfunctie en hypnatriëmie. Hypotensie na de eerste dosis ACE-remmer treedt doorgaans slechts op als sprake is van pre-existente volumedepletie.

De gebruikelijke voorzorg een aantal dagen tevoren een eventueel diureticum te staken, dient ook bij de combinatiepreparaten in acht te worden genomen. De volumedepletie die vervolgens intreedt ten gevolge van de therapie, ontstaat geleidelijk en gaat niet gepaard met abrupte bloeddrukdaling. Mocht tijdens de

combinatietherapie door een andere oorzaak (diarree, braken, bloedverlies, excessieve transpiratie) volumedepletie ontstaan, dan zijn de circulatoire gevolgen (hypotensie, achteruitgang van nierfunctie) potentieel ernstiger dan bij het gebruik van hetzij een ACE-remmer, hetzij een thiazide alleen. ACE-remmers en thiaziden grijpen namelijk op verschillende niveaus actief in op de volumehomeostase. Daardoor boet bij gebruik van deze combinatie het complex van homeostatische reacties beduidend aan effectiviteit in. Deze reacties bestaan grofweg uit vasoconstrictie van de grote circulatie, renale efferente vasoconstrictie en de retentie van water en zout. Het complex draagt zorg voor handhaving van bloeddruk, glomerulaire filtratie en circulerend volume in situaties waar de circulatie wordt bedreigd door een volumetekort. Dientengevolge kan bij het gebruik van deze combinatie, met name bij patiënten met een verminderde cardiale en renale reserve zoals bejaarden, bij tussentijds optredende volumedepletie ernstige hypotensie en achteruitgang van nierfunctie optreden.¹⁰ Ook kan onder dergelijke omstandigheden ernstige hyponatriëmie ontstaan.

De achteruitgang van de nierfunctie die kan optreden als deze middelen per abuis worden gebruikt bij niet herkende renovasculaire hypertensie (vooral bij bilaterale nierarteriestenose en stenose bij een solitaire nier) zal door de combinatie met het diureticum meer uitgesproken zijn.¹¹ Ook bij hypertensie op basis van nierparenchymaandoeningen kan een dergelijke achteruitgang optreden. Net als na monotherapie met een ACE-remmer is de achteruitgang in deze beide gevallen reversibel na staken van de therapie. Het zal duidelijk zijn, dat bij het voorschrijven van combinatiepreparaten, in sterkere mate dan bij ACE-remmers van belang is, geen renale dan wel renovasculaire hypertensie over het hoofd mag worden gezien. Zowel ACE-remmers als thiaziden worden doorgaans goed verdragen.^{12 13} Zoals hierboven reeds genoemd, treden de metabole bijwerkingen van het thiazide in combinatie met ACE-remming in mindere mate op dan bij monotherapie. Specifiek voor ACE-remmers is het optreden van kriebelhoest, die soms leidt tot staken van de therapie. Doorgaans geen aanleiding gevend tot staken van de therapie zijn lichte duizeligheid (veelal gerelateerd aan de bloeddrukverlaging), hoofdpijn, moeheid en gastro-intestinale bezwaren. Rash, en het sporadisch optreden van angioneurotisch oedeem, is beschreven bij alle ACE-remmers. Ook smaakverlies of verandering is beschreven. Het optreden van proteïnurie of neutropenie zoals beschreven bij gebruik van captopril, is bij de aanbevolen maximumdosis (150 mg) uiterst zeldzaam.

CONCLUSIES EN PLAATS IN DE BEHANDELING VAN HYPERTENSIE

De vaste combinatie van een ACE-remmer en een thiazide worden door de fabrikant aanbevolen voor patiënten met essentiële hypertensie die onvoldoende hebben gereageerd op monotherapie van hetzij een diureticum, hetzij een ACE-remmer. De combinatie wordt hiermee gesitueerd als een tweede stap in de behandelingslijn. Afgezien van het gebruiksgemak hebben de vaste combinatiepreparaten geen bewezen voordelen ten opzichte van de combinatie van de afzonderlijke componenten, terwijl door de gefixeerde doses wel de individuele titratie wordt bemoeilijkt. Het gebruik van deze preparaten dient dan ook beperkt te blijven tot die patiënten die tevoren goed waren ingesteld op de combinatie van de afzonderlijke componenten in dezelfde dosisverhouding, hetgeen impliceert dat deze preparaten niet dienen te worden gebruikt als aanvangstherapie.

Ten aanzien van het instellen van de therapie past nog een kanttekening. Indien de bloeddruk onvoldoende reageert op monotherapie met een ACE-remmer of diureticum, verdient het aanbeveling om -alvorens tot toevoeging van een tweede medicament wordt besloten- na te gaan in hoeverre met (betere) naleving van het natriumbepaald dieet, een betere bloeddrukreactie kan worden bereikt. Dit om overbehandeling te voorkómen. Wellicht ten overvloede: als de aanvangstherapie een diureticum is dat ook na aanscherpen van het dieet onvoldoende effect sorteert, dan dient de therapie twee tot drie dagen te worden onderbroken vóór een ACE-remmer mag worden toegevoegd.

De voorzorgen met betrekking tot pre-existente volumedepletie, zoals betracht bij het voorschrijven van monotherapie met een ACE-remmer, gelden ook voor de vaste combinaties. Als men het gebruik van de vaste combinaties echter, zoals wij zouden willen aanbevelen, beperkt tot patiënten die goed zijn ingesteld op de afzonderlijke componenten, dan zal de overgang naar een combinatiepreparaat logischerwijze geen problemen geven. Bij verdenking op renale dan wel renovasculaire hypertensie en bij hartfalen zijn de vaste combinaties niet geïndiceerd.

Trefwoorden: hypertensie; ACE-remmers bij-; thiazidediuretica bij-; ACE-remmers + thiazidediuretica in vaste combinaties bij-

stofnaam	merknaam ®	toedieningsvorm en sterkte (mg)	dagdosis (gem.)	gem. dagprijs per 1-12-1990
captopril	Capoten	tabl. 12,5/25/50	50 mg	1,99/1,75/1,68
enalapril	Renitec	tabl. 2,5/5/10/20/40	20 mg	11,92/6,32/3,51/1,97/1,16
lisinopril	Novatec Zestril	tabl. 5/10/20/40	20 mg	6,15/3,42/1,97/1,16
		tabl. 5/10/20	20 mg	6,15/3,42/1,97
perindopril	Coversyl	tabl. 4	4 mg	1,97
quinapril	Acupril	tabl. 5/10/20	20 mg	6,24/3,48/1,95
ramipril	Tritace	caps. 1,25/2,5/5/10	5 mg	4,76/2,69/1,50/0,90

Aangepast naar tabel Farmacotherapeutisch Kompas 1990-1991

ACE-remmer	thiazidediureticum	merknaam ®	dagdosis (gem.)	gem. dagprijs per 1-12-1990
50 mg captopril	25 mg hydrochloorthiazide	Aceplus	1 tabl.	1,93
50 mg captopril	25 mg hydrochloorthiazide	Capozide	1 tabl.	1,93
20 mg enalapril	12,5 mg hydrochloorthiazide	Co-renitec	1 tabl.	2,01
20 mg lisinopril	12,5 mg hydrochloorthiazide	Novazyd	1 tabl.	2,01
20 mg lisinopril	12,5 mg hydrochloorthiazide	Zestoretic	1 tabl.	2,01

Aangepast naar tabel Farmacotherapeutisch Kompas 1990-1991

- Literatuurreferenties

1. Waeber B, Nussberger J, Brunner HR in: Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management. Angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension. Eds.: Laragh JH, Brenner BM. Raven Press, New York 1990.
2. Heeg JE, Jong PE de, Hem GK van der et al. Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1987; 32: 78-83.
3. Weinberger MH in: Current advances in ACE-inhibition. Clinical use of ACE-inhibitors combined therapy in hypertension. Eds. MacGregor GA, Sever PS. Churchill-Livingstone 1989.
4. Tarazi RC, Bravo EL, Fouad F et al. Hemodynamic and volume changes with captopril. *Hypertension* 1980; 2: 576-585.
5. Navis GJ, Jong PE de, Donker AJM et al. Diuretic effects of ACE-inhibition: comparison of low and liberal sodium diet in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9: 743-748.
6. Brunner HR, Gavras H, Waeber B et al. Oral angiotensin converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Ann Int Med* 1979; 90: 19-23.
7. Weber MA, Drayer JIM, Rev A et al. Disparate patterns of aldosterone response during diuretic treatment of hypertension. *Ann Int Med* 1977; 87: 558-562.
8. Vidt DG. A controlled multi-clinic study to compare the antihypertensive effects of MK-421, hydrochlorothiazide, and MK-421 combined with hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertension* 1984; 2 (S2): 81-88.
9. Andren L, Weiner L, Svensson A et al. Enalapril with either a 'very low' or 'low' dose of hydrochlorothiazide is equally effective in essential hypertension: a double-blind trial in 100 hypertensive patients. *J Hypertension* 1983; 1 (S2): 384-386.
10. Navis GJ, Jong PE de, Zeeuw D de. Volume homeostasis, ACE-inhibition and lithium therapy. *Am J Med* 1989; 86: 621.
11. Hricik D. Captopril-induced renal insufficiency and the role of sodium balance. *Ann Int Med* 1985; 103: 222-223.
12. Chalmers D, Dombey SL, Lawson DH. Post-marketing

surveillance of captopril (for hypertension): a preliminary report. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 343-349.

13. Cooper WD, Sheldon D, Brown et al. Post-marketing surveillance of enalapril: experience in 11.710 hypertensive patients in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1987; 37: 346-349.

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad

prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; P.C.M. van den Berg, Amsterdam; dr J.R.B.J. Brouwers, Heerenvveen; S. Flikweert, Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen; prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam; dr J.V.T.H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A.L.M. Kerremans, Helmond; dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede; dr H. Mattie, Lelden; prof. dr M.F. Michel, Rotterdam; prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht; dr I.L.D. Nauta, Nijmegen; Mw. dr B.C.P. Polak, Rotterdam; R.W. Zaadnoordijk, s-Gravenhage

Redactiecommissie

prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam;
Mw. L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen;
prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw. M. Pannevis, Rotterdam

Redactiestaf/-secretariaat

prof. dr M.N.G. Dukes, drs W.G.M. Toenders /
Mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven, Mw. M. Klopper,
Mw. H.G. Oetomo-Ratha
Postbus 5406/ H-1701, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070)340 7007/06

Distributie

Wegener Tijl Medische Media
Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020)518 2828
Abonnementen 06-0224222
Adreswijzigingen aan bovenstaand adres

ISSN: 0304-4629

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