

deze middelen (VAN DAM en GRIBNAU-OVERKAMP 1967; FORMILLER en COHON 1969; HUSSAR 1970a; SANDLER 1970; SIGELL en FLESSA 1970; Editorial 1971). Het lag dan ook voor de hand, na te gaan welke slaapmiddelen eventueel zonder een dergelijke storende werking in combinatie met anticoagulantia gebruikt kunnen worden. Middelen, werkzaam in lage dosis, zoals nitrazepam (5 mg per dag) bieden in dit opzicht perspectief.

In dit nummer van het tijdschrift treft men twee onderzoeken in deze zin aan (BIEGER e.a. 1971; BREED en HAANEN 1971). Er is hier nog sprake van pionierswerk. In het belang van de geneeskunde, in het bijzonder van de patiënten, zou het gewenst zijn dat onderzoeken van deze aard tot de routine gaan behoren. Voor elk type van combinatie dient te worden nagegaan of de combinatie therapeutisch gezien zinvol is en of de combinatie mogelijkwijs aanleiding geeft tot ongewenste bijwerkingen, zowel in de zin van het te weegbrengen van schadelijke effecten als in de zin van het verloren gaan van het voor de patiënt belangrijke therapeutisch effect. Als doelstelling geldt dat mettertijd nog slechts gebruik gemaakt wordt van die combinaties van geneesmiddelen waarvoor de werkzaamheid en veiligheid van het gebruik zijn vastgesteld.

Literatuur:

ARIËNS, E. J. (1969) Verwachte en onverwachte reacties bij combinatie van geneesmiddelen. *Ned. T. Geneesk.* **113**, 344; (1970) Reduction of drug action by drug combination. In: *Progress in drug research*, 14, bl. 11. Onder redactie van E. JUCKER. Birkhäuser Verlag, Basel; (1971) The mechanism of adverse reactions. In: *Drug-induced diseases*, 4. Ter perse. Excerpta Medica, Amsterdam.

BIEGER, R., H. DE JONGE en E. A. LOELIGER (1971) Interactie tussen orale anticoagulantia en het slaapmiddel nitrazepam. *Ned. T. Geneesk.* **115**, 1850.

BREED, W. P. M. en C. HAANEN (1971) Veilig gebruik van nitrazepam (Mogadon) tijdens anticoagulerende behandeling met fenprocoumon (Marcoumar). *Ned. T. Geneesk.* **115**, 1835.

CHRISTENSEN, L. K., J. MØLHOLM HANSEN en M. KRISTENSEN (1963) Sulphaphenazole-induced hypoglycaemic attacks in tolbutamide treated diabetics. *Lancet* **II**, 1298.

DAM, F. E. VAN en M. J. H. GRIBNAU-OVERKAMP (1967) The effect of some sedatives (phenobarbital, glutethimide, chlorthalidoxime, chlorthalidate) on the rate of disappearance of ethyl biscoumacetate from plasma. *Folia med. neerl.* **10**, 141.

DUBACH, U. C., A. BÜCKERT en J. RAAFLAUB (1966) Einfluss von Sulfonamiden auf die blutzuckersenkende Wirkung oraler Antidiabetica. *Schweiz. med. Wschr.* **96**, 1483.

Editorial (1971) Drugs altering anticoagulants. *Brit. med. J.* **I**, 360.

FORMILLER, M. en M. S. COHON (1969) Coumarin and indandione anticoagulants. Potentiators and antagonists. *Amer. J. Hosp. Pharm.* **26**, 574.

HANSTEN, PH. D. (1969) Antidiabetic drug interactions. *Hosp. Form. Mgmt* **4**, 30; (1971) *Drug interactions*. New Ready Summer. (Ter perse.) Lea & Febiger, Washington.

HARTSHORN, E. A. (1970) *Handbook of drug interactions*. D. E. Francke, Cincinnati, Ohio.

HUSSAR, D. A. (1970a) Oral anticoagulants. Their interactions. *J. Amer. pharm. Ass.* **NS 10**, 78; (1970b) The hypoglycemic agents. Their interactions. *J. Amer. pharm. Ass.* **NS 10**, 619.

SANDLER, A. I. (1970) Interactions of oral coumarin anticoagulants with other drugs. *Drug Intell. Clin. Pharm.* **4**, 146.

SIGELL, L. T. en H. C. FLESSA (1970) Drug interactions with anticoagulants. *J. Amer. med. Ass.* **214**, 2035.

SWIDLER, G. (1971) *Handbook of drug interactions*. Wiley, New York.

Symposium (1965) Clinical effects of interaction between drugs. *Proc. roy. Soc. Med.* **58**, 943.

United States Department of Health, Education and Welfare (1969) *Task force on prescription drugs: Final report*. D.C. Government Printing Office, Washington.

Nijmegen, juni 1971

E. J. ARIËNS

BRIEVEN AAN DE REDACTIE

Interactie tussen orale anticoagulantia en het slaapmiddel nitrazepam

Het aantal patiënten dat orale anticoagulantia gedurende korte of lange tijd gebruikt is groeiende. Vele patiënten gebruiken behalve de orale anticoagulantia nog andere medicamenten, waaronder frequent hypnotica en sedativa. Het is bekend dat de barbituraten (AGGELERER en O'REILLY 1969; MACDONALD e.a. 1969), het glutethimide (Doriden) (MACDONALD e.a. 1969) en mogelijk ook het chloralhydraat (MACDONALD e.a. 1969; SELLERS en KOCH-WESER 1970) het antistollingseffect beïnvloeden. Zowel volgens de literatuur (MACDONALD en ROBINSON 1968) als uit eigen

ervaring blijken de gevolgen van deze interacties gevaarlijk voor de patiënt: bij onveranderde coumarine-dosering neemt de kans op recidief van trombo-embolie na het geven van barbituraten toe, terwijl juist bij aanpassing van de coumarine-dosering de kans op bloedingen na onopgemerkt staken van de barbituraten niet denkbeeldig is. Een effectief slaapmiddel dat geen invloed op de intensiteit van antistolling heeft, is daarom zeer wenselijk.

Nitrazepam (Mogadon), waarvan de gunstige hypnotherapeutische eigenschappen uit de literatuur (MATTHEW

e.a. 1969) bekend zijn, leek veelbelovend. Van zijn chemische verwanten chloordiazepoxide (Librium) en diazepam (Valium) is geen invloed op de stolbaarheid van bloed tijdens coumarine-behandeling waargenomen (MATIS 1963). Een onderzoek van nitrazepam met hetzelfde resultaat was niet bekend, zodat een dubbelblind onderzoek werd verricht bij 22 patiënten met het oog op een eventuele interactie tussen dit slaapmiddel en coumarine. De twee geneesmiddelen, gecodeerd A of B, waren wat vorm, opdruk en kleur betreft niet te onderscheiden; de sleutel van de code werd aan één persoon, die niet bij het onderzoek betrokken was, in bewaring gegeven. De patiënten waren gedurende minstens 12 weken stabiel ingesteld met fenprocoumon (Marcoumar). De controle van de anti-stollingstherapie geschiedde d.m.v. de Thrombose-dienst Leiden; Thrombotest werd gebruikt voor de stollingscontrole. Alle patiënten werden over de opzet en inhoud van de proefneming volledig ingelicht en werkten vrijwillig mee. De duur van deze trial was 8 weken, waarbij de eerste 2 weken vóór het slapen gaan 1 tablet A of B, in aselechte volgorde geslikt werd; hierop volgden 2 weken zonder proeftherapie, waarna weer gedurende 2 weken 1 tablet (met de andere code) werd geslikt.

Tablet	A				B				
Week	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Gemiddelde Thrombotest-tijden (sec.)	116	104	116		113	115	123		128

Tablet	B				A				
Week	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Gemiddelde Thrombotest-tijden (sec.)	128	128	128		124	227	122		127

Tenslotte volgde een controleperiode van 2 weken. Op de dag van het begin van de trial en aan het einde van de 1e, 2e, 4e, 5e, 6e en 8e week werd een Thrombotesttijd bepaald. De dosering van het fenprocoumon werd gedurende de proefperiode niet gewijzigd. De gemiddelden van de verkregen Thrombotesttijden zijn

in de tabel samengevat; 10 patiënten waren begonnen met tablet A en 12 patiënten met tablet B.

Gezien de gemiddelden is er dus geen essentieel verschil tussen de tabletten A of B. Ook individueel zijn er geen statistisch significante verschillen gevonden in het beloop van de Thrombotesttijden gedurende de proefneming met placebo en nitrazepam. Reeds na afloop van de eerste ronde van de proefbehandeling waren sterke aanwijzingen in de richting van de betekenis van de code, aangezien het merendeel van de patiënten in tablet B het slaapmiddel vermoedde.

Na afloop van de gehele proef bleken van de 22 patiënten 17 patiënten tablet B en 2 patiënten tablet A als slaapmiddel te beschouwen; 3 patiënten konden geen verschil onderscheiden. Na beëindiging van de trial werd de code verbroken, waarbij tablet B inderdaad het slaapmiddel bleek te zijn.

Concluderend kan worden gesteld dat nitrazepam aan patiënten onder coumarine-behandeling veilig als slaapmiddel kan worden voorgeschreven.

Literatuur:

- AGGELERER, P. M. en R. A. O'REILLY (1969) Effect of heptabarbital on the response to bishydroxycoumarin in man. *J. Lab. clin. Med.* **74**, 229.
- MACDONALD, M. G. en D. S. ROBINSON (1968) Clinical observations of possible barbiturate interference with anticoagulation. *J. Amer. med. Ass.* **204**, 95.
- MACDONALD, M. G., D. S. ROBINSON, D. SYLWESTRE en J. J. JAFFE (1969) The effects of phenobarbital, chloralbetaine and glutethimide administration on warfarin plasma levels and hypoprothrombinemic responses in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **10**, 80.
- MATIS, P. (1963) Toleranzänderungen (Effekte von Nebenmedikamenten) bei langzeitiger Antikoagulantienbehandlung. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* Suppl. **12**, 33.
- MATTHEW, H., A. T. PROUDFOOT en R. C. B. AITKEN (1969) Nitrazepam a safe hypnotic. *Brit. med. J.* **III**, 23.
- SELLERS, E. M. en J. KOCH-WESER (1970) Potentiation of warfarin-induced hypoprothrombinemia by chloral hydrate. *New Engl. J. Med.* **283**, 827.

Leiden, april 1971

R. BIEGER
H. DE JONGE
E. A. LOELIGER

VRAAG EN ANTWOORD

(De beantwoording van de in deze rubriek gestelde vragen berust op gegevens, ons verstrekt door daartoe geraadpleegde deskundigen)

FLUXUS POST PARTUM NA TOEDIENING VAN EEN OXYTOCICUM

Vraag Nr. 49. Het is mij opgevallen dat bij een partus, die om allerlei redenen met een oxytocicum bespoedigd moet worden (weeënzwakte, primair of secundair, uitdrijvingsmoeilijkheden, nood voor het kind, partus serotinus, enz.) soms een hevige fluxus post partum bij de vrouw optreedt. Uiteraard ken ik de grote gevaren die bij de inspuiting van deze middelen (ik gebruik altijd Piton-S) kunnen optreden; er is hierover genoeg gepubliceerd. Maar over de vergrote

kans op zeer groot bloedverlies bij de vrouw heb ik nooit iets gelezen, en juist daarom ben ik onzeker!

P.S. Het kan natuurlijk ook zo zijn dat de vrouwen die een niet vlotte partus hebben juist gepredisponerd zijn voor moeilijkheden post partum; dan maakt het ook niets uit of er Piton-S gegeven wordt. M.a.w. de moeilijkheden komen toch.

Antwoord. Het is vraagsteller opgevallen dat bij bevallingen met een indicatie tot oxytocinetoediening het bloedverlies post partum gemiddeld sterker is. Zelf geeft hij twee mogelijkheden als verklaring:

1. oxytocinetoediening verhoogt als zodanig de kans op sterk bloedverlies;
2. oxytocinetoediening vindt plaats bij situaties