

plaatst. Dit laatste is bijvoorbeeld in de V.S. voor artsen gebruikelijk met betrekking tot de letters MD. Door de invoering van één van deze lettercombinaties zou zowel in nationaal als in internationaal opzicht een einde komen aan de huidige voor Nederlandse artsen gebrekkige titulatuur, terwijl zodoende in algemene zin de systematiek van de wetenschappelijke titels zou worden gediend.

*Literatuur:* SCHUURMANS STEKHOVEN, W. (1972) *Ned. T. Geneesk.* 116, 271.

Heiloo, 16 februari 1972

P. J. C. VAN DER LOO

### *Een hypertensie, veel hypotensiva en 'n patiënt*

Het gebruik van enkelvoudige geneesmiddelen levert ook bij juiste dosering en juiste indicatie niet zelden moeilijkheden op door het uitblijven van de werking en het optreden van bijwerkingen. De onzekerheid en de risico's in dit opzicht worden aanzienlijk groter wanneer men combinaties van geneesmiddelen gebruikt, zeker als het gaat om geneesmiddelen die elk voor zich vaak tot complicaties aanleiding geven en als men deze geneesmiddelen dan min of meer wisselvallig combineert.

In de klinische les van de collegae WIJDEVELD en TIGGELER (1972) wordt een patiënt besproken die lijdt aan maligne hypertensie en een ernstige nierfunctiestoornis. Hij krijgt gedurende de beschreven behandelingsperiode van 8 maanden bijna altijd 4 of meer geneesmiddelen waarbij in de regel 4 hypotensiva, waaronder methyldopa, guanethidine, reserpine, hydralazine, clonidine, trimetafan, pentoliniumtartraat en furosemide. De auteurs merken op: „Wij hebben al deze middelen vermeld om te laten zien hoe *hard* wij deze *hypertensie* hebben aangepakt, overigens *zonder resultaat*.” De farmacoloog leest hier „hoe *hard* de *patiënt* is aangepakt”, en kan zich ook met de opmerking, overigens zonder resultaat, moeilijk verenigen. Zowel reserpine als  $\alpha$ -methyldopa vertoont als ongewenste bijwerking Parkinsonisme. De rigide mimiek met een grove Parkinsonachtige tremor van de handen, die de patiënt, zoals vermeld, in oktober 1970 vertoonde, ligt dan ook geheel in de lijn van de verwachtingen en is ongetwijfeld een resultaat van de toegepaste therapie, die toen naast hydralazine en clonidine hoge doseringen reserpine en methyldopa omvatte. Vooral als guanethidine in de combinatie zat, ontstond een sterke orthostatische bloeddrukdaling, die zoals medegedeeld „bij de patiënt zeer hinderlijke duizeligheid en angineuze klachten veroorzaakte”. De in november 1970 opgetreden abducensparese, lichtstijve pupil rechts, nystagmus bij blikken naar links, en perifere facialisparese rechts, acht de geconsulteerde neuroloog een bijverschijnsel van de gegeven hypotensiva, nl. de ganglionblokkeerders trimetafan en pentoliniumtartraat te zamen met hydralazine en methyldopa. De opmerking „overigens zonder enig resultaat” geldt helaas wel ten aanzien van de hypertensie maar zeker niet ten aanzien van de patiënt.

Tevergeefs zoekt men in deze klinische les naar de ratio achter de toegediende wisselende cocktail van vaak zeer hoge doses van verschillende hypotensiva.

In het verslag van de behandeling lezen we verder dat „toen het niet gelukte ondanks zeer hoge doses van drie bloeddrukverlagende middelen een aanvaardbare bloeddrukregeling te bereiken, aan de behandeling het relatief nieuwe bloeddrukverlagende middel clonidine werd toegevoegd”. Daar het al een vraag is of de patiënt gebaat is met combinaties van zeer hoge doses van drie of meer tot op

zekere hoogte bekende geneesmiddelen, mag het zeker de vraag zijn of het verstandig is een betrekkelijk nieuw, nauwelijks in zijn werking en bijwerkingen bekend middel aan een dergelijke combinatie toe te voegen. Men ontleent zich daarmee de mogelijkheid, betrouwbare informatie te krijgen betreffende de mogelijke werkzaamheid van het nieuwe middel terwijl de patiënt aan extra risico's wordt blootgesteld. Uit de verstrekte gegevens blijkt dat de creatinine-spiegel van een waarde van ruim 500  $\mu\text{mol/l}$  begin mei, was opgelopen tot 750  $\mu\text{mol/l}$  begin juli, en tot 900  $\mu\text{mol/l}$  begin augustus, de datum waarop het nieuwe middel clonidine aan de reeds gegeven combinatie werd toegevoegd. Op dat moment wordt óók de bepaling van de creatinine-spiegel, die voordien regelmatig plaats vond, voor circa 2 maanden onderbroken. Begin oktober blijkt de creatinine-spiegel verder gestegen te zijn en wel tot ruim 2000  $\mu\text{mol/l}$ . De auteurs komen nu tot de verrassende en zeker niet met hun waarnemingen overeenstemmende vaststelling „dat zich *vanaf* het moment van de toediening van de clonidine een snelle nierfunctiedaling voordeed”. De enige conclusie die getrokken kan worden is dat óók ná toevoeging van clonidine aan de geneesmiddelcombinatie de stijging van de creatinine-spiegel zich heeft voortgezet.

De auteurs beëindigen hun beschouwing voor wat betreft de clonidine als volgt: „Ook al biedt één ervaring ons geen voldoende zekerheid, wij zullen in de toekomst toch terughoudend zijn met de behandeling van deze patiënten met clonidine.” Het lijdt geen twijfel, men dient terughoudendheid aan de dag te leggen bij het blootstellen van patiënten aan een nieuw, nog in het stadium van klinisch onderzoek verkerend middel. Deze overweging zou bijzonder op haar plaats geweest zijn vóór het toevoegen van clonidine aan de massale belasting van de patiënt met een combinatie van methyldopa, reserpine en hydralazine. De door de auteurs gerapporteerde gegevens laten géén uitspraak toe betreffende clonidine. Wel zouden de auteurs tot de conclusie gekomen kunnen zijn, dat zij, in aanmerking genomen het door hen zelf gesignaleerde ontbreken van elk therapeutisch voordeel en de daar onmiskenbaar tegenoverstaande zeer ernstige bezwaren van hun therapie voor de patiënt, bij toekomstige patiënten beter van de zogenoemde „harde aanpak” af kunnen zien.

*Literatuur.* WIJDEVELD, P. en R. TIGGELER (1972) *Ned. T. Geneesk.* 116, 2.

Nijmegen, januari 1972

E. J. ARIËNS

Het ingezonde stuk van collega ARIËNS geeft ons aanleiding tot de volgende reactie:

De periode waarin wij deze patiënt behandelden bestaat uit drie fasen: een periode met maligne hypertensie bij verminderde nierfunctie, een hypertensieve crisis en een periode na bilaterale nefrectomie.

Laat ons, evenals collega ARIËNS, met de hypertensieve crisis beginnen. Deze eindigde met de meest radicale manier om voor een lijder aan nefrogene hypertensie het leven te behouden: bilaterale nefrectomie. Gezien de conditie van de patiënt was dit een waagstuk dat wij niet wilden ondernemen alvorens alle medicamenteuze middelen uitgeput gebleken waren. Zoals figuur 3a van ons artikel toont, zijn toen *achtereenvolgens* de oplossingen reserpine, trimetafan en pentoliniumtartraat gegeven. Slechts gedurende twee uur werd trimetafan gecombineerd met pentoliniumtartraat. Die combinatie leidde tot een bloeddrukdaling, zij het ten koste van neurologische neveneffecten. Wij kunnen ons voorstellen dat

zulke neveneffecten in het oog van een farmacoloog een resultaat zijn, voor een clinicus zijn het ongewenste bijverschijnselen.

Met betrekking tot de eerste fase willen wij opmerken dat wij in het algemeen de tegenzin tegen de combinaties van geneesmiddelen met collega ARIËNS gemeen hebben. Op onze afdeling wordt dan ook nooit een commercieel combinatiepreparaat gebruikt. Men moet echter naar onze mening een uitzondering maken voor de behandeling van hypertensie. Daar is het geven van geïndividualiseerde combinaties algemeen gebruikelijk. Men kan dit vinden in goede handboeken over farmacologie (bv. het in onze ogen voortreffelijke hoofdstuk van M. NICKERSON in GOODMAN and GILMAN's, *Pharmacological basis of therapeutics*) en over de behandeling van hypertensie (bv. het in ons artikel geciteerde boek van PICKERING). De ratio is dat men de hypotensieve effecten van de medicamenten tracht op te tellen en de ongewenste neveneffecten van ieder geneesmiddel afzonderlijk tracht te vermijden. Het past niet, te spreken van een wisselende cocktail. De volgorde die vrij algemeen wordt aangehouden is: thiaziderivaten, reserpine, soms hydralazine,  $\alpha$ -methyldopa, guanethidine, eventueel andere middelen. Bij hypertensie met nierinsufficiëntie is men niet vrij in zijn keuze. Wanneer de nierinsufficiëntie zover is voortgeschreden als bij onze patiënt, mag van thiaziderivaten geen effect meer worden verwacht. Guanethidine leidt het meest van alle genoemde medicamenten tot orthostatische hypotensie, met als gevolg dikwijls daling van de glomerulusfiltratie. Er bestaat een zekere voorkeur voor hydralazine bij nefrogene hypertensie, omdat dit medicament de nierdoorbloeding zou bevorderen, althans het minst nadelig zou beïnvloeden. Dit is de achtergrond waartegen de geneesmiddelcombinaties, te zien in figuur 2 van ons artikel, werden gekozen. De doseringen waren hoog, zoals bij zo'n ernstige hypertensie noodzakelijk is.

Dan komen wij tot het eventueel nadelige effect van clonidine. Het verbaast ons dat de zo zorgvuldig geformuleerde

differentiële diagnose van de in augustus 1970 begonnen nierfunctiedaling — men herleze de tweede alinea op bl. 4 van ons artikel — zo kan worden misverstaan. Inderdaad is clonidine een relatief nieuw middel. Bij nefrogene hypertensie is het, naar onze beperkte ervaring, niet sterk werkzaam. Op grond van het door ons geciteerde en bekritiseerde artikel van ONESTI e.a. wordt verondersteld dat het qua neveneffecten op de nierfunctie lijkt op hydralazine. In ieder geval wordt het geacht bij de mens weinig orthostatische hypotensie te veroorzaken, een neveneffect dat bij nefrogene hypertensie moet worden vermeden. Dit was de achtergrond voor de keuze van clonidine.

Het voorstel van collega ARIËNS om, op grond van het slechts gedeeltelijk bereikt zijn van een gewenst behandelingsresultaat, te concluderen dat men een volgende maal behandeling maar geheel achterwege moet laten, is voor ons niet goed aanvaardbaar. Het onbehandeld laten van een patiënt als deze, zou ronduit een kunstfout zijn. De in ons artikel geciteerde gegevens van PICKERING over grote literatuurseries mogen geacht worden dit genoegzaam te illustreren. Heel iets anders is echter of wij een volgende maal even „hard” maar wellicht beter zouden kunnen behandelen. Want wij zijn de laatsten om te menen dat onze, op de algemeen gangbare methode geënte, behandeling de ideale is geweest. Wij hebben zelfs in ons artikel de mogelijkheid geopperd in een vroegere fase af te zien van medicamenteuze behandeling en over te gaan tot bilaterale nefrectomie van nog functionerende nieren. De consequenties van deze stap zijn echter dusdanig dat collega ARIËNS ons en het besproken probleem een dienst zal bewijzen wanneer hij vanuit zijn farmacologische achtergrond de mogelijkheden zou kunnen belichten tot een betere medicamenteuze behandeling dan de door ons toegepaste.

Nijmegen, februari 1972

P. WIJDEVELD  
R. TIGGELER

## BERICHTEN

### Buitenland

#### CANADA

*Geslachtsziekten.* In zijn rubriek „The way I see it” bespreekt Dr. J. D. WALLACE, secretaris-generaal van de Canadian Medical Association, de onrustbarende toename van geslachtsziekten in Canada (*Can. med. Ass. J.*, 18 dec. 1971 bl. 1349.) Hij is geschrokken van de cijfers die aan den dag zijn gekomen op een door de *Toronto Star* georganiseerd forum. In Ontario zijn de aantallen geslachtsziekten vorig jaar met 37 pct toegenomen. Een deskundige van de openbare gezondheidsdienst schat dat alleen al in Ontario 100.000 mensen aan geslachtsziekten lijden, en in geheel Canada het drievoudige daarvan. Een journalist concludeerde daarop dat „for young people in this country, making love has become more dangerous than making war”.

#### FRANKRIJK

*Betere tijden voor Institut Pasteur.* Zes jaar geleden sloot de jaarrekening van het Institut Pasteur te Parijs met een tekort van 10 miljoen francs. De laboratoria waren verouderd, de leslokalen te klein, en met de bereiding van vaccins en sera ging het snel bergafwaarts. In de laatste jaren is daarin een opzienbarende verandering gekomen. Vorig jaar bedroeg

het tekort nog slechts één miljoen francs, omdat de productie in het tijdvak 1967-71 tweemaal, en de daarbij gemaakte winst driemaal zo groot is geweest. De vraag naar vaccins is in verband met de in alle landen opgezette vaccinatiecampagnes zo groot geworden, dat er een nieuw productiecentrum moest worden gebouwd; de financiering daarvan was slechts mogelijk door een deel van het grondbezit te verkopen. Het nieuwe centrum zal in 1973 in gebruik worden genomen. Het Institut Pasteur is een particuliere stichting die door de staat wordt gesubsidieerd. Het instituut heeft voor de bouw van een immunologisch centrum een gift ten bedrage van 750.000 pond ontvangen van de maecenas Sir MAX RAYNE. In dit centrum zullen de afweerkrachten van het organisme tegen exogene agressie worden bestudeerd. (*Dtsch. Ärztebl.*, 17 febr. bl. 344.)

*Erkenning buitenlandse diploma's.* Tot dusverre werden buitenlandse artsdiploma's in Frankrijk niet erkend, en degene die in het buitenland zijn studie had voltooid en in Frankrijk wilde gaan praktiseren, moest daar de gehele studie overdoen. Door deze bepaling heeft Frankrijk in het verleden vele belangrijke geleerden, o.a. asylzoekende buitenlanders, naar andere landen zien trekken, waar zij gemakkelijker een plaats vonden. Thans zijn er nieuwe voorschriften uitgevaard