

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

## Combinatie van geneesmiddelen; mogelijkheden en beperkingen

De behandeling van hypertensie met geneesmiddelen is moeilijk omdat alle daarvoor gebruikte effectieve medicamenten belangrijke nevenwerkingen hebben. Anderzijds mag men hypertensie, in het bijzonder de nefrogene vorm daarvan, niet onbehandeld laten. Iedere hypertensie kan in een maligne fase komen. Kenmerkend daarvoor is de zeer slechte prognose, vooral door de grote kans op snelle achteruitgang van de nierfunctie. De door ons in 1970 behandelde, in onze klinische les uit 1972 beschreven patiënt (WIJDEVELD en TIGGELER 1972) en de in die les besproken literatuur illustreren dit risico en laten zien dat de gevolgen slechts met de modernste hulpmiddelen zijn te modificeren. Patiënten met nefrogene hypertensie moet men zo enigszins mogelijk en in een zo vroeg mogelijk stadium voor deze vieuze cirkel behoeden.

Wanneer eenmaal een sterk beperkte nierfunctie bestaat, wordt de behandeling van hypertensie extra moeilijk. Sommige medicamenten zoals thiaziden en chloortalidon hebben geen of nauwelijks enig effect meer. Van spironolacton mag slechts zelden een specifiek effect worden verwacht omdat lang niet alle nefrogene hypertensies met hyperreninemie gepaard gaan. Een van de figuren uit onze klinische les illustreert dat duidelijk. Andere medicamenten kunnen aanleiding geven tot orthostatische bloeddrukdaling en daardoor tot daling van de glomerulusfiltratie. Dit geldt speciaal voor guanethidine. De voornaamste overblijvende geneesmiddelen waren in 1970 reserpine,  $\alpha$ -methyldopa en de qua effect nogal eens aangevochten hydralazine. Voorts waren er enkele nieuwere geneesmiddelen waarmee relatief weinig ervaring bestond, o.a. clonidine. Van dit middel werd gezegd dat het de bloeddruk zou verlagen met relatief weinig nadelige gevolgen voor de nierdoorstroming. Wij hebben er in onze klinische les op gewezen dat de daarvoor door ONESTI c.s. (1969) genoemde argumenten niet sterk waren.

Wanneer eenmaal maligne hypertensie is ontstaan, verkeert de patiënt in acuut levensgevaar. De kans op cerebrovasculaire complicaties, myocardafwijkingen, onherstelbare oogafwijkingen en terminale nierinsufficiëntie is zo groot, dat men spreekt van hypertensieve crisis. Ter behandeling hiervan is een aantal pharmaca in gebruik, die in de loop van enkele uren de bloeddruk zouden kunnen verlagen. Deze zijn reserpine in hoge doses, trimethafan en pentoloniumtartraat. Sedert kort is ook het middel diazoxide in Nederland te verkrijgen. Dat was in 1970 nog niet het geval. Wij vermeldden dat in onze klinische les. Ook deze middelen hebben sterke nevenwerkingen, zoals ook bij onze patiënt bleek.

Zoals bij iedere medicamenteuze therapie moet men het therapeutische effect dat men nastreeft, afwegen tegen de neveneffecten. Men zal een goed geïndiceerd geneesmiddel proberen tot blijkt dat het geen resultaat heeft, of dat het resultaat betaald moet worden met te sterke bijverschijnselen.

De reacties van patiënten met nefrogene en zeker van die met maligne hypertensie kunnen individueel sterk verschillen. De keuze van de medicamenteuze behandeling berust dikwijls op individuele proefneming. Hoe ernstiger de toestand van de patiënt en hoe groter de risico's van zijn ziekte, des te meer risico voor neveneffecten men zal moeten aangaan. Collega ARIËNS (1973) verwijt ons naar onze me-

ning ten onrechte dat wij effecten en neveneffecten bij onze patiënt verward hebben. Het is niet onze bedoeling de wijze waarop wij de patiënt uit onze klinische les hebben behandeld tegen beter weten in te verdedigen. Maar het commentaar van collega ARIËNS geeft helaas geen enkel reëel alternatief, althans in het licht van de in 1970 ter beschikking staande mogelijkheden. De door hem uit ons artikel gelichte episodens verdienen wellicht een genuanceerder commentaar dan het zijne.

De eerste episode duurde zes maanden, de tweede één maand. In de eerste episode werd aanvankelijk geprobeerd de zeer sterk verhoogde bloeddruk met een combinatie van drie geneesmiddelen te behandelen:  $\alpha$ -methyldopa, reserpine en hydralazine. Deze combinatie voldoet aan het door collega ARIËNS geciteerde postulaat van BREST: „De aangrijpingspunten en farmacologische activiteiten van deze geneesmiddelen zijn verschillend.” Er werden hoge doses gebruikt. Het effect op de bloeddruk was nihil. Wij hebben daarom in enkele weken clonidine toegevoegd en reserpine gestaakt. In deze weken is de nierfunctie zeer sterk achteruitgegaan, ofschoon geen effect op de bloeddruk werd bereikt. De differentiële diagnose voor de achteruitgang van de nierfunctie hebben wij in ons artikel zorgvuldig besproken. Genoemd werden het natuurlijke beloop van de ziekte, een urineweginfectie, de kans op een exacerbatie van de chronische glomerulonephritis en de mogelijkheid dat clonidine invloed zou hebben gehad. Vermeld werd dat ons pas achteraf het samenvallen van de nierfunctiedaling en het begin van de behandeling met clonidine was opgevallen. Wij hebben natuurlijk niet de controle van de creatinine tijdelijk gestaakt. Bij ieder bezoek aan ons spreekuur werd een creatininebepaling verricht. Wij hebben slechts geconcludeerd dat wij — ofschoon één ervaring geen voldoende zekerheid bood — in de toekomst terughoudend wilden zijn om in soortgelijke situaties patiënten clonidine te geven, mede op grond van kritische herlezing van het artikel van ONESTI c.s. uit 1969.

In de tweede episode was er een hypertensieve crisis. De patiënt werd behandeld met twee geneesmiddelen, wederom in overeenstemming met het postulaat van BREST:  $\alpha$ -methyldopa en hydralazine. Bovendien werden in periodes, die enkele uren duurden, de voor een hypertensieve crisis gebruikelijke behandelingsmethoden geprobeerd. Diazoxide was, zoals ook vermeld, destijds niet te verkrijgen. Hoewel duidelijke neveneffecten werden waargenomen, daalde de bloeddruk niet. Deze bevinding werd reden om — als ultimum refugium en met een groot risico — bilaterale nefrectomie te verrichten. De patiënt heeft de ingreep gelukkig goed doorstaan.

Bij gebrek aan alternatieven in het commentaar van collega ARIËNS kunnen wij alleen onze eigen mening geven. Wij moeten zeggen dat wij niet weten hoe wij anno 1970 een betere behandeling hadden kunnen ontwerpen. Het minder krachtig behandelen van een zo ernstige hypertensie, op grond van gevreesde neveneffecten, lijkt ons geen goed aanvaardbaar voorstel.

Thans zouden wij in de eerste periode waarschijnlijk hebben overwogen de door ZACEST c.s. in 1972 voor essentiële hypertensie aangegeven combinatie van hydralazine met propranolol te proberen. Onze nog beperkte ervaring met deze combinatie bij nefrogene hypertensie doet ons echter vermoeden dat het effect ervan onvoldoende zou zijn geweest. Bovendien zouden wij nu in een eerder stadium van

de behandeling met hemodialyse bilaterale nefrectomie hebben verricht. Wij hebben door deze en door andere patiënten ervaren hoe gevaarlijk het ziektebeeld van de terminale fase van maligne hypertensie kan zijn. Bovendien hebben wij de juistheid ervaren van mededelingen in de literatuur dat vochtonttrekking door middel van intermitterende hemodialyse in deze uitzonderlijke situatie de bloeddruk eer verhoogt dan verlaagt. Wij hebben de in onze klinische les gedane suggestie, bilaterale nefrectomie reeds in het preterminale stadium te verrichten, zelf nog niet opgevolgd. De voornaamste reden daarvoor is de te geringe capaciteit voor dialyse en transplantatie, die ons nog verhindert alleen het belang van de individuele patiënt te laten gelden bij onze beslissingen op dit terrein.

Wij hopen dat deze toelichting heeft geleid tot een beter inzicht bij de lezer over de behandelingsmogelijkheden van zeer ernstige nefrogene hypertensie.

*Literatuur:* ARIËNS, E. J. (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117, 434. — ONESTI, G., A. B. SCHWARTZ, K. E. KIM, C. SCHWARTZ en A. N. BREST (1969) *Circulation* 39, 219. — WIJDEVELD, P. G. A. B. en R. G. W. L. TIGGELER (1972) *Ned. T. Geneesk.* 116, 2.

Nijmegen, maart 1973

P. WIJDEVELD  
R. TIGGELER

In de door mij gemaakte kanttekeningen (1972, 1973) bij de klinische les van WIJDEVELD e.a. (1972) werd geen bezwaar gemaakt tegen het gebruik van geneesmiddelen als zodanig, ook niet tegen de toepassing van de gebruikte geneesmiddelen, maar tegen de wijze van toepassing, in het bijzonder de wijze van combineren. Voor combinaties van vier geneesmiddelen en meer in dit verband, heb ik inderdaad geen enkel reëel alternatief, wel echter wanneer het betreft het gebruik van antihypertensieve middelen als zodanig. Hier zou ik willen verwijzen naar het daaromtrent door mij gestelde in het artikel (1973) betreffende combinaties van geneesmiddelen (bl. 440 en 441) en naar de daar aangehaalde literatuur en de hoofdstukken betreffende antihypertensiva in de verschillende boeken en leerboeken op het gebied van de farmacologie.

Het doet goed vast te stellen dat, bij het overwegen van de mogelijkheden met propranolol in combinatie met andere middelen bij de behandeling van de hypertensie, de collegae zich beperken tot combinatie met slechts één tweede pharmacum, met name hydralazine.

*Literatuur:* ARIËNS, E. J. (1972) *Ned. T. Geneesk.* 116, 458; (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117, 434. — WIJDEVELD, P. G. A. B. en R. G. W. L. TIGGELER (1972) *Ned. T. Geneesk.* 116, 2.

Nijmegen, april 1973

E. J. ARIËNS

### *Pogingen tot infarctprohylaxe met oraal toegediende ouabaine (strofantine G)*

Met grote belangstelling heb ik het artikel van VAN ZWIETEN (1973) over infarctprohylaxe met oraal toegediende ouabaine gelezen. Van cardiologische zijde wil ik hierbij aantekenen dat de inhoud van dit heldere stuk mij uit het hart is gegrepen. Er is mij namelijk geen publikatie uit de bonafide vakliteratuur bekend waaruit blijkt of waarin met kwantitatieve gegevens aannemelijk wordt gemaakt dat (oraal toegediende) ouabaine op welke wijze dan ook profylactisch werkt bij een hartinfarct. Niet alleen ontbreekt iedere klinische basis aan het gebruik van ouabaine maar tevens zijn er geen pathofysiologische mechanismen bekend op grond waarvan we zouden kunnen hopen dat oraal toegediende ouabaine bij de infarctprohylaxe zin zou hebben. Voorts is het van belang te vermelden dat ouabaine geen onschuldig middel is, zodat men ook in de trant van: „Baat het niet dan schaadt het niet” geen ouabaine in deze hoge doses moet toedienen. Vermoedelijk zal het merendeel der Nederlandse cardiologen ermee instemmen als ik stel dat de orale toediening van ouabaine als infarctprohylaxe, als zijnde onwetenschappelijk, ongefundeerd en gevaarlijk, ten strengste moet worden afgekeurd.

*Literatuur:* ZWIETEN, P. A. VAN (1973) Pogingen tot infarctprohylaxe met oraal toegediende ouabaine (strofantine G). *Ned. T. Geneesk.* 117, 274.

Utrecht, april 1973

F. L. MEIJLER

## BERICHTEN

### *Buitenland*

#### GROOT-BRITANNIË

*Overmatig geneesmiddelgebruik tijdens zwangerschap.* Een onderzoek bij 911 willekeurig gekozen vrouwen in Edinburg heeft uitgewezen dat 82 pct hunner tijdens de zwangerschap een of meer geneesmiddelen (niet inbegrepen ijzerpreparaten) hadden gebruikt. Bij berekening van een gemiddelde kwam men tot 3,2 geneesmiddel per vrouw. Meestal ging het om een of ander verlichtend of pijnstillend middel. De leider van het onderzoek, Prof. JOHN FORFAR, kinderarts te Edinburg, meent dat de vrouwen verontrustend veel risico lopen met dit overmatig geneesmiddelgebruik. De uitwerking op de foetus van de meeste middelen is nog steeds niet goed bekend. Het voorschrijven van geneesmiddelen aan zwangere vrouwen moet dan ook met de meeste terughoudendheid geschieden.

Reeds eerder had ook Prof. R. S. ILLINGWORTH te Shef-

field gewaarschuwd voor het risico van onnodig geneesmiddelgebruik. Hij haalde een vroeger verricht onderzoek te Edinburg aan, waarbij men bij 458 moeders van abnormale kinderen had nagegaan wat zij aan geneesmiddelen gedurende hun zwangerschap hadden gebruikt. Men kon toen vaststellen dat deze moeders „significant méér” geneesmiddelen, zoals analgetica (vooral aspirine), antacida, barbituraten en dexamfetamine hadden gebruikt. Afgezien van laatstgenoemde kwamen de gebruikte geneesmiddelen overeen met die van de 911 door FORFAR onderzochte vrouwen, van wie 28 pct barbituraten hadden geslikt, 16,3 pct antimimetica, 15,6 antibiotica, 15,0 analgetica, 12,5 sulfonamiden, 11,0 antacida, 8,3 hoestmiddelen, 6,8 antihistaminica, 3,6 tranquillizers en 3,1 bronchodilatoria. Overigens had FORFAR nog genoteerd dat 57 pct van de vrouwen rookten en dat 88 pct „bij gelegenheden” alcohol dronken. (*Med. News*, 23 april.)