

VRAAG EN ANTWOORD

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

Maakt algemene β -blokkade het gebruik van timolol-oogdruppels overbodig?

Vraag 46. Na lezing van het antwoord op vraag 21 (1982), waarin het om algemene bijwerkingen van β -blokkerende oogdruppels ging, rees bij mij de volgende vraag: Kunnen bij lijdende aan verhoogde oogdruk aan wie wegens een cardiologische (of andere) aandoening een β -blokkeerder is voorgeschreven, oogdruppels met timolol in sommige gevallen achterwege blijven omdat de concentratie in het bloedplasma bij een bepaalde dosering van het hartmiddel al hoog genoeg is om ook de oogaandoening met succes te bestrijden?

Literatuur: Vraag 21 (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 782.

De redactie legde deze vraag voor aan een oogarts en een farmacoloog.

Antwoord van de oogarts. Oraal toegediende β -blokkers geven een aanzienlijke daling van de oogdruk, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten met glaucoom. De meeste onderzoeken zijn verricht met propranolol, dat echter in de oogheelkunde als oogdruppel niet gebruikt wordt wegens de tachyfylixie (verminderde gevoeligheid indien het pharmacoon langdurig wordt toegediend). BATCHELOR en medewerkers (1979) vonden dat timolol-oogdruppels, de enige β -blokker die thans commercieel in die toedieningsvorm verkrijgbaar is, een even sterk oogdrukverlagend effect hadden als het oraal toegediende preparaat. Het toevoegen van de oogdruppels aan de orale behandeling deed de oogdruk niet verder dalen. Zorgvuldige oogheelkundige controle blijft echter noodzakelijk, omdat bij orale toediening van β -blokkers bij een deel van de patiënten de oogdruk niet tot normale waarde daalt; bij deze patiënten is een additionele lokale oogdrukverlagende therapie met miotica geïndiceerd; pilocarpine blijkt een verdere daling van de oogdruk te geven (BORTHNE 1976). Zeer zorgvuldige glaucoomcontrole is trouwens altijd geboden na het instellen van bloeddrukverlagende therapie, omdat door de bloeddrukdaling de circulatieproblemen in de pupil, die een belangrijke factor zijn in de pathogenese van het glaucoom, kunnen toenemen.

Literatuur: BATCHELOR E.D. e.a. (1979) *Ophthal. (Rochester)* 86, 60. – BORTHNE, A. (1976) *Acta ophthal. (Kbh.)* 5, 291.

Antwoord van de farmacoloog. In een vrij groot aantal onderzoeken is gebleken dat de β -blokkers propranolol, atenolol, timolol en metoprolol bij orale toediening de intra-oculaire druk in belangrijke mate verlagen, waarbij een verband tussen de dosis en het bloeddrukverlagende effect werd vastgesteld;

atenolol per os is zelfs werkzaam dan als oogdruppel. De oomboldrukverlagende werking van de β -blokkers is ook min of meer bij toeval ontdekt als neveneffect bij patiënten die om andere redenen deze geneesmiddelen gebruikten. Voor een uitvoerig overzicht met eigen onderzoek kan verwezen worden naar de dissertatie van Ros (1980). Het lijkt dus inderdaad juist dat glaucoompatiënten die om andere redenen met orale β -blokkers worden behandeld niet nog extra timolol-oogdruppels behoeven.

Literatuur: Ros, F.E. (1980) *β -Blokkers en glaucoma*. Proefschrift, Universiteit van Amsterdam.

INGEZONDEN

Chelation therapy

In haar antwoord op het ingezonden stuk van collega Linnemans (1982) schrijft de Redactie „desondanks is sinds het negatief uitvallende dubbelblinde onderzoek van KITCHELL e.a. (1963) geen enkel ander adequaat dubbelblind onderzoek meer gepubliceerd, dat de geclaimde werking hard heeft kunnen maken”. Deze uitspraak is onjuist. Het genoemde artikel van Kitchell e.a. is geen dubbelblind onderzoek. Het bevat een passage met als kopje „Results of double blind study in 9 patients”. De passage eindigt met de volgende zin: „No valid conclusion can be drawn from this part of the study, not only because of the small numbers involved, but also because of our inability to switch the placebo patients to EDTA therapy.”

Zoals u ziet, toch een negatief uitvallende dubbelblind onderzoek, doch dan in een andere betekenis dan de statistische. Wat bedoelt de redactie met haar uitspraak? Bedoelt zij het in de zin van Kitchell's conclusie: een mislukte poging? Dan is dit bewuste misleiding. Bedoelt zij het in de gebruikelijke statistische zin? Dan is het onbewuste incompetentie.

Literatuur: Ingezonden (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 1324. – KITCHELL, J.R., F. PALMON, N. AYTAN e.a. (1963) *Amer. J. Cardiol.* 11, 501.

Leiden, juli 1982

J.G. DEFARES

Kitchell e.a. verrichtten in eerste instantie een open onderzoek bij 10 patiënten met ernstige angina pectoris. Deze kregen een totaal aantal van 20 infusies, 3 tot 4 maal per week, à 3 tot 4 gram natriumedetaat. Aan het einde van de behandelingsperiode was geen enkele verbetering te bespeuren. 6 tot 8 weken later ondervonden 8 van de 10 patiënten een subjectieve verbetering met afname van de electrocardiografische repolarisatiestoornissen. Deze patiënten kregen later nog van 1 tot 75 verdere infusies; 5 hunner overleden aan een hartinfarct 13 tot 26 maanden na het begin van de behandeling. Bij 3 overledenen die ter sectie kwamen kon de patholoog-anatoom in de atherosclerotische lesies geen enkele aanwijzing voor een afname

van de kalkneerslagen vinden. Twee patiënten gingen achteruit, en twee vooruit. Vervolgens onderzochten de schrijvers een volgende groep van 28 patiënten die eveneens 20 infusies kregen toegediend. Twee van deze patiënten toonden een subjectieve en objectieve verbetering, twee een achteruitgang. Na 6 en 12 weken nam het aantal patiënten met subjectieve en objectieve verbetering toe, doch 1½ jaar later waren 7 overleden, 2 slechter, 3 onveranderd en 13 verbeterd. Eén patiënt overleed ondanks subjectieve en objectieve ECG-verbetering na 51 infusies aan een acuut hartinfarct. Bij 9 van deze 28 patiënten werd een dubbelblind cross-over trial tegen placebo geïnitieerd, doch de helft van de patiënten hield de infusiebehandeling wegens het uitblijven van enige verbetering niet vol, zodat het resterende aantal te klein was om enige conclusies te trekken.

Hoewel de schrijvers de indruk kregen, dat de edetaat-infusies bij een deel van de patiënten een subjectieve verbetering ten gevolge hadden, die overigens niet met zekerheid *niet* aan een placebo-effect kon worden toege-

schreven, konden zij met grote stelligheid concluderen dat deze behandeling het natuurlijke verloop van de ziekte op geen enkele wijze gunstig beïnvloedt. De sterftcijfers komen met het normale verwachtingspatroon overeen. Hun eindconclusie is dan ook: „At present we believe that chelation did not benefit patients more than other commonly used therapeutic methods. It is not a useful clinical tool in the treatment of coronary disease at the present time.”

Sedertdien heeft de universitaire cardiologische research de uitdaging van Kitchell e.a. om het onderzoek in de hierboven beschreven vorm voort te zetten en uit te breiden, niet aangenomen. De patiënten van Kitchell e.a. hebben het onderzoek laten mislukken, omdat zij niets in deze, fysiek en psychisch sterk belastende, behandelingswijze zagen. Het woord blijft dus nu aan de voorstanders van de edetaatbehandeling, en zij dienen daarom alsnog met behulp van moderne adequate trialmethoden aan te tonen, dat hun behandelingswijze voldoet aan de criteria die men anno 1982 aan een geneesmiddel moet stellen.

REFERATEN

Inwendige Geneeskunde

Bloeddruk en calcium

In 1961 beschreven VAN LEEUWEN en medewerkers enkele belangwekkende waarnemingen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en een opvallend lage bloeddruk, die normaal tot verhoogd werd na correctie van de bij deze mensen bestaande ernstige hypocalciëmie. Dit ging gepaard met het terugkeren van een aanvankelijk verlengd QT-interval tot de norm. De schrijvers verklaarden hun bevindingen door een negatief inotrope werking van hypocalciëmie op de hartspier. Andere factoren, die mogelijkerwijs aansprakelijk hadden kunnen zijn voor de bloeddrukstijging, bleven gedurende de calciuminfusie constant. De vraag in hoeverre ook het bloeddrukpeil van normale mensen samenhangt met de calciumhuishouding wordt besproken door KESTELOOT en GEBOERS (1982) op grond van een onderzoek dat zij deden in het Belgische leger. Bij 9321 mannen en 421 vrouwen (gemiddelde leeftijd 39 resp. 28 jaar) maten zij de bloeddruk (gemiddelde van drie metingen) en bepaalden o.a. het calciumgehalte van het serum. Bij ongeveer één derde van hen werd ook de calciumuitscheiding met de urine bepaald. Met behulp van een statistische methode werd nagegaan in hoeverre er een van andere factoren onafhankelijk verband bestond tussen het serumcalciumgehalte en de bloeddruk. Bij vrouwen bleek dit niet te bestaan weshalve dezen verder buiten beschouwing bleven. Bij mannen bestond er in alle leeftijdscohorten een positieve significante correlatie tussen het serumcalciumgehalte en zowel de systolische als de diastolische druk; deze was voor de 30-44-jarigen per mmol/l calcium systolisch 19 en diastolisch 8,5 mm kwik. Voor jongeren was de uitkomst wat hoger, voor ouderen wat lager. Zij vonden ook dat het serumcalciumgehalte daalde met het stijgen van de leeftijd: onder de 30 jaar was het gemiddeld 2,45 mmol/l, tussen 30 en 44 jaar 2,42 en boven de 45 jaar 2,40, steeds met een standaarddeviatie van 0,9. Er werd ook een positieve correlatie gevonden tussen de 24-uurscalciumuitscheiding en de bloeddruk. Geen betrekking werd gevonden tussen de bloeddruk en de Na-uitscheiding, die gemiddeld 162 ± 61

(SD) mmol/etmaal bedroeg, en ook niet met de kaliumuitscheiding.

De auteurs menen dat de positieve correlatie tussen calcium en bloeddruk wellicht verklaard kan worden uit een toegenomen contractiliteit van de gladde spieren bij een hoger intracellulair calciumgehalte. De hierdoor versterkte vaattonus zou een stijging van de perifere weerstand tot gevolg hebben. Een wellicht positief inotrope werking op de hartspier noemen zij niet. De merkwaardige bevinding dat vrouwen in dit opzicht anders reageren dan mannen wordt evenmin verklaard. Wél tekenen de auteurs aan dat een causaal verband nimmer op grond van epidemiologische gegevens bewezen kan worden. Intussen zouden deze bevindingen een verklaring kunnen geven voor de heilzame werking van calciumantagonisten bij hypertensie.

Literatuur: KESTELOOT, H. en J. GEBOERS (1982) *Lancet* I, 813. – LEEUWEN, A.M. VAN, L.W. STATIUS VAN EPS, S.T. BOEN en R.J. VROOM (1961) *Amer. Heart J.* 61, 264.

J. GEERLING

Is recidief van galstenen na conservatieve behandeling met galzuurzouten onvermijdelijk?

Zoals bekend, is het mogelijk gebleken om bij patiënten met een goed functionerende galblaas contrastarme, cholesterolhoudende galsteentjes door behandeling met galzuurzouten op te lossen. De meestal gedurende verscheidene maanden noodzakelijke therapie verhoogt echter de oplosbaarheid van cholesterol in gal slechts tijdelijk en binnen 1 tot 3 weken na het staken van de behandeling keert de oude toestand van oververzadiging met cholesterol terug. Dit hoeft niet te betekenen dat onmiddellijk nieuwe stenen ontstaan, aangezien ook andere factoren bij de steenvorming betrokken zijn, zoals het aantal uren per etmaal waarin de gal met cholesterol oververzadigd is en het al of niet voorkomen van kristallisatiekernen uit afgestoten epitheelcellen, slijm of neerslagen van calciumbilirubine.

RUPPIN en DOWLING (1982) behandelden 48 lijdende aan