

calciumantagonist aan de behandeling met een β -blokkeerder de inspanningstolerantie duidelijk verbetert". Vijf van de 6 publikaties hebben betrekking op onderzoek met nifedipine. Het onderzoek van Subramanian et al. met verapamil wordt ook aangehaald in een speciale uitgave van Drugs.² Op pag. 106 lezen we: „Although addition of propranolol could improve the antianginal effect of verapamil (Subramanian 1982)³ their concomitant use is generally considered contraindicated (Ellrodt et al. 1980).⁴ However as nifedipine (in vivo) will likely increase rather than decrease the heartrate and AV-conduction, its combination with propranolol is not expected to have the same consequences; indeed it may be beneficial (Aoki et al. 1978)”.⁵ Hierbij voegen we dan graag de reeds genoemde 5 referenties en de mening van Nederlandse deskundigen zoals gepubliceerd in het Hartbulletin.⁶⁻⁸

Het is niet de bedoeling van deze ingezonden reactie om collega Manger Cats en Lie af te troeven met literatuur van jongere datum, maar wel om te voorkomen dat een reeds ingeburgerd verantwoord gebruik van de combinatie nifedipine (Adalat) met een β -blokkeerder, wordt veroordeeld op grond van fysiologische eigenschappen die het nu juist niet gemeen heeft met de andere calciumantagonisten. Een remmende werking op het geleidingsstelsel van het hart is niet essentieel voor de anti-angineuze of antihypertensieve werking van calciumantagonisten, maar kan wel aanleiding geven tot ongewenste interacties met bij deze patiënten voor de hand liggende co-medicatie.

Een ongenueerde waarschuwing kan de calciumantagonisten als groep onnodig in diskrediet brengen.

LITERATUUR

- 1 Manger Cats V, Lie KI. De rol van calciumantagonisten bij de behandeling van „klassieke” angina pectoris. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 918-23.
- 2 Zostér TT, Church JG. Calciumantagonists: Pharmacodynamic effects and mechanism of action. Drugs 1983; 25: 93-112.
- 3 Subramanian B, Bowles MJ, Davies AB, et al. Combined therapy with verapamil and propranolol in chronic stable angina. Am J Cardiol 1982; 49: 125-32.
- 4 Ellrodt G, Christopher YC, Chew MB, et al. Therapeutic implications of slow-channel blockade in cardiocirculatory disorders. Circulation 1980; 62: 669-79.
- 5 Aoki K, Kondo S, Mochizuki A, et al. Antihypertensive effect of cardiovascular Ca^{2+} -antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. Am Heart J 1978; 96: 218-26.
- 6 Editorial. Hartbulletin 1982; 13: 165-7.
- 7 Zwieten P van. Combinatie van een betablokkeerder en een calciumantagonist. Hartbulletin 1982; 13: 167-71.
- 8 Hugenholz PG. What is preferable in unstable angina, betablokade or calciuminhibition? Hartbulletin 1982; 13: 171-8.

Mijdrecht, mei 1983

J.J. KUITERT

De ingezonden brief van collega Kuitert kan onzes inziens een schoolvoorbeeld genoemd worden van bevooroordeeld lezen. Waar gaat het namelijk om? In ons artikel geven wij een overzicht van de relevante literatuur die geleid heeft tot het inzicht dat de genoemde calciumantagonisten als monotherapie effectief zijn. Expliciet wordt gesteld dat andere vormen van angina pectoris, zoals de „variant”-vorm, en de instabiele vorm (= dreigend myocardinfarct) niet worden besproken. Ook wordt er ingegaan op de methodologische problemen die zich voordoen bij het testen van een geneesmiddel voor deze indicatie. In het laatste gedeelte van het artikel worden enkele zinnen gewijd aan de dosering, het combineren met β -blokkeerders en resultaat op lange termijn. Het zal de goede lezer duidelijk zijn dat bijwerkingen en gevaren van de combinatie met andere geneesmiddelen eigenlijk buiten het kader van ons artikel vallen.

Collega Kuitert neemt uit dit laatste gedeelte één zin: „Recente onderzoeken . . . enz.” en geeft aan dat één van de mogelijke bijwerkingen welke het gevolg kunnen zijn van gecombineerd voorschrijven van calciumantagonisten en β -blokkeerders, niet voorkomen bij nifedipine. Na aldus te hebben gesuggereerd dat wij in het artikel geen onderscheid maken tussen het effect van diltiazem, nifedipine en verapamil op de AV-geleiding wordt ons een „ongenuanceerde waarschuwing” verweten. Wij zijn van mening dat bovenbeschreven wijze van argumenteren niet thuis hoort in een wetenschappelijke discussie.

Voor wat de gevaren betreft van het gecombineerd voorschrijven van β -blokkeerders en nifedipine of verapamil zijn wij het in grote trekken eens met Van Zwieten,¹ en is ons standpunt het volgende:

1. Het middel van eerste keuze bij de behandeling van inspanningsgebonden „klassieke” angina pectoris is een β -blokkeerder (patiënten met contra-indicaties uitgezonderd).
2. Intraveneuze toediening van verapamil aan een patiënt die reeds een β -blokkeerder gebruikt, kan leiden tot acute bloeddrukdaling en is daarom gecontraïndiceerd.²
3. Toevoeging van nifedipine per os³⁻⁶ of verapamil per os^{7,8} aan de medicatie van patiënten die met een β -blokkeerder behandeld worden, kan in uitzonderlijke gevallen leiden tot decompensatio cordis. Men dient met deze mogelijkheid rekening te houden bij het instellen van gecombineerde therapie of bij dosisverhoging van de calciumantagonist in de combinatietherapie.
4. Bij toevoeging van verapamil aan de medicatie van een patiënt, die reeds met een β -blokkeerder wordt behandeld, kan zich een verlenging van de PQ-tijd manifesteren, soms leidend tot te graads AV-block en in uitzonderlijke gevallen tot een 2e of 3e graads AV-block.

Evenals het voorschrijven van verapamil als monotherapie is daarom de combinatie van verapamil met een β -blokkeerder af te raden bij patiënten van wie bekend is dat zij manifeste AV-geleidingsstoornissen hebben.

LITERATUUR

- 1 Zwieten P van. Combinatie van een betablokkeerder en een calciumantagonist. Hartbulletin 1982; 13: 167-71.
- 2 Kieval J, Kirsten EB, Kessler KM, Mallon SM, Myerburg RJ. The effects of intravenous verapamil on hemodynamic status of patients with coronary artery disease receiving propranolol. Circulation 1982; 65: 653-9.
- 3 Anastassiades CJ. Nifedipine and beta-blocker drugs. Br Med J 1980; 281: 1251-2.
- 4 Brooks N, Cattell M, Pidgeon J, Balcon R. Unpredictable response to nifedipine in severe cardiac failure. Br Med J 1980; 281: 1324.
- 5 Opie LH, White DA. Adverse interaction between nifedipine and beta-blockade. Br Med J 1980; 281: 1462.
- 6 Robson RH, Vishwanath MC. Nifedipine and beta-blockade as a cause of cardiac failure. Br Med J 1982; 284: 104.
- 7 Denis B, Pellet J, Machecourt J, Martin-Noël O. Vérapamil et bêta-bloquant une association thérapeutique dangereuse. Nouv Presse Med 1977; 6: 2075.
- 8 Bala Subramanian V, Bowles MJ, Davies AB, Raftery EB. Combined therapy with verapamil and propranolol in chronic stable angina. Am J Cardiol 1982; 49: 125-32.

Amsterdam, juni 1983

V. MANGER CATS
K.I. LIE

Alcohol en geneesmiddelen: voorlichting aan de patiënt

Door Hoogendoorn werd geschreven over het aantal opnemingen wegens „ongewenste gevolgen van alcohol in combinatie met bepaalde geneesmiddelen”.¹ De cijfers

hebben betrekking op psychopharmaca, zodat het beeld in werkelijkheid ongunstiger zal zijn, als men rekening houdt met de geneesmiddelen uit diverse andere farmacotherapeutische groepen, die in combinatie met alcohol ernstige nevenwerkingen kunnen veroorzaken. Een bekend voorbeeld is de combinatie van alcohol met salicylaten en antirheumatica, waardoor een maagbloeding kan ontstaan.² Ook Offerhaus noemt in zijn commentaar in dit tijdschrift voorbeelden van interacties met alcohol.³ Terecht wijst Hoogendoorn op de betekenis van patiëntenvoorlichting met betrekking tot dit onderwerp. De vraag blijft op welke wijze dit doeltreffend kan worden gerealiseerd. Veel apothekers waarschuwen met een stickertekst „pas op met alcohol” als toevoeging aan de rijvaardigheidssticker. Door toepassing van de computer in de apotheek is het mogelijk de patiënt stelselmatiger te informeren, ook als het een geneesmiddel betreft, dat het reactievermogen niet beïnvloedt. De gebruikers van het Pharmacom-medicatiebewakingssysteem hanteren gebruiksaanwijzingen en waarschuwingen, die bij bepaalde geneesmiddelen automatisch op het etiket worden gedrukt. Eén enkele waarschuwing tegen gelijktijdig gebruik van alcohol en geneesmiddelen kan verschillende betekenissen hebben. Daarom wordt voor deze waarschuwing, afhankelijk van het preparaat, een keuze gemaakt uit een van de volgende teksten: a. Geen alcoholische dranken gebruiken. – b. Pas op met alcoholische dranken. – c. Pas op met alcohol i.v.m. maagklachten.

Waarschuwing a: metronidazol bevattende preparaten, cefamandol, amfetaminen, de meeste barbituraten en bepaalde narcotische analgetica.

Waarschuwing b: fenylygesubstitueerde barbituraten (fenobarbital, heptobarbital), psychopharmaca, centraal werkende spierrelaxantia, bepaalde antihypertensiva enz.

Waarschuwing c: salicylaten en antirheumatica, waarvan de werking berust op remming van de prostaglandinesynthese.

Meer dan 900 geneesmiddelen worden op deze wijze bij aflevering van een alcoholwaarschuwing voorzien. Bij het samenstellen van de waarschuwingstabellen werd rekening gehouden met de volgende restricties:

– Op het etiket kan geen onderscheid gemaakt worden tussen: 1. Combinatie met een incidentele hoeveelheid alcohol en de gevolgen van chronisch alcoholgebruik resp.

„extra” alcohol bij chronisch gebruik. 2. De hoeveelheid alcohol, die gelijktijdig met een geneesmiddel wordt ingenomen. 3. Het tijdsinterval tussen alcohol- en geneesmiddelendosis (bijv. de inname van weinig alcohol 10 uur na de inname van een slaapmiddel kan het concentratievermogen nog sterk beïnvloeden).

– Er kan een verschil zijn in de betekenis van de waarschuwing tussen diverse toedieningsvormen van het preparaat. Voor antirheumatica, die hun werking mede ontlenen aan remming van de prostaglandinesynthese, geldt dat tevens een beschermende invloed op maag- en darmmucosa wordt verminderd, zodat ook bij zetpillen gewezen moet worden op de invloed op het maagslijmvlies, die door alcohol versterkt kan worden.

– De relevantie voor de individuele patiënt kan verschillend zijn en noopt tot terughoudendheid. Alcohol kan een positief effect hebben bij een terminale patiënt, die een narcotisch werkend analgeticum krijgt toegediend.

– Een eventueel aanwezig risico van de combinatie van alcohol met antidiabetica, cardiovasculaire middelen of andere pharmaca voor langdurig gebruik, dient via de arts aan de patiënt die het aangaat, bekend te zijn. Bij deze pharmaca wordt door de apotheker alleen een waarschuwing gegeven als het gelijktijdig gebruik van alcohol een extra risico oplevert.

Conclusie: Met behulp van de computer is het mogelijk de patiënt in de apotheek stelselmatig te waarschuwen tegen de gevaren van de combinatie alcohol en geneesmiddel. Voor een doeltreffende wijze van informeren is een mondelinge toelichting door arts en apotheker noodzakelijk. De waarschuwing kan afgestemd worden op de individuele patiënt indien tevens bepaalde patiëntengegevens, zoals contra-indicaties, daarbij betrokken worden.

LITERATUUR

¹ Hoogendoorn D. Patiënten opgenomen wegens ongewenste gevolgen van het gecombineerde gebruik van alcohol en bepaalde geneesmiddelen. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 835-7.

² Arcy PF D', Merkus FWHM. Alcohol and drug interactions. Phar Int 1981; ii: 273-9.

³ Offerhaus L. Alcohol en geneesmiddelen: reden voor terughoudendheid. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 834.

Breda, mei 1983

B.A.M. VAN DEN BERGH
J.J. DE GIER

BERICHTEN

Buitenland

VERENIGDE STATEN

Een nieuwe, lysogene, stam van *Staphylococcus aureus*, de verwekker van het toxische-shocksyndroom. – De oorzaak van de epidemische uitbreiding van het toxische-shocksyndroom (TSS) in de laatste jaren is nog steeds niet duidelijk komen vast te staan. De ziekteverschijnselen worden toegeschreven aan twee door *Staphylococcus aureus* gevormde toxinen: een endotoxine F en een pyrogeen exotoxine C. Het syndroom toont overeenkomst met de symptomen van toxische roodvonk (koorts, exantheem, vervelling, shock), welke worden veroorzaakt door de erytrogene toxine van de roodvonkstreptokok. De vorming van deze speciale toxine van een *Streptococcus pyogenes*-stam berust op de aanwezigheid van het genoom van een

faag in het DNA van de bacterie. Ook van *Corynebacterium diphtheriae* wordt de toxinevorming (virulentie) bepaald door het al of niet aanwezig zijn van genetisch materiaal van een faag. Volgens Schutzer e.a. van de Rockefeller Universiteit in New York zou een dergelijke faagbesmetting (lysogenatie) van een stafylokokkenstam de specifieke toxineproductie veroorzaken die het TSS kan doen ontstaan. (Science 1983; 220: 316-8.) Bij 11 van 12 stafylokokkenstammen van TSS-patiënten kon de lysogenatie worden aangetoond terwijl dit slechts bij één van de 18 controlestammen het geval was. Vervolgens kon uit 2 van de lysogene TSS-stammen de faag worden vrijgemaakt, waarmee weer een laboratoriumstam van *S. aureus* kon worden gelysogeniseerd. De onderzoekers zien hierin een steun voor hun hypothese. De beperkte verspreiding van de ziekte – het merendeel van de gevallen hoopte zich op in slechts