

Zij zagen 26 patiënten, van wie 21 vrouwen, van gemiddeld 38 (uiterste waarden 22 en 61) jaar oud. Bij hen werden in koude soms de vingers achtereenvolgens bleek, cyanotisch en rood. Deze klachten bestonden al gemiddeld 14 (uiterste waarden 2 en 50) jaar. Bijna de helft van hen rookte sigaretten, gemiddeld 15 per dag. Er waren bij hen geen andere ziekten te vinden. Zij kregen naar willekeur twee weken tabletten nifedipine van 20 mg of een placebo, waarna de medicatie werd omgewisseld, eveneens gedurende twee weken. De dosering nifedipine bedroeg de eerste week  $2 \times 1$  tablet daags, de tweede week  $2 \times 2$  tabletten daags. De buitentemperatuur schommelde in die tijd tussen  $-10^{\circ}\text{C}$  en  $+2^{\circ}\text{C}$ . Vier patiënten staakten het innemen van de tabletten wegens bijverschijnselen en een onttrok zich aan de controle. Tijdens gebruik van het placebo kregen de 21 onderzochten 0,57-5,71 maal daags last, met nifedipine 0-3,64 maal. Twee patiënten hadden met nifedipine geen last meer, maar bij twee anderen hielp het middel niet. De ernst van de hevigste aanval op een dag was met nifedipine duidelijk lager dan met een placebo. Bij 5 patiënten nam met nifedipine de ernst van de aanvallen niet af. Met nifedipine groeide het aantal 'goede' dagen. Tenslotte verkozen 19 patiënten nifedipine boven een placebo, maar 2 merkten geen verschil. Roken had geen invloed op het resultaat. Bijwerkingen zoals hoofdpijn, hartkloppingen en warmtegevoel kwamen bij 16 van de 21 onderzochten voor. Daarom wilden 6 patiënten niet meer met het middel doorgaan.

Omdat de ziekte van Raynaud op zichzelf niet ernstig is, raden de schrijvers aan met een betrekkelijk lage dosis te beginnen, bijv. 40 mg daags en de patiënt op de hoogte te brengen van eventuele bijwerkingen.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Gjørup T, Kelbæk H, Hartling O, Levin Nielsen S. Controlled double-blind trial of the clinical effect of nifedipine in the treatment of idiopathic Raynaud's phenomenon. *Am Heart J* 1986; 111: 742-5.

#### S. BERREKLOUW

## Reumatologie

### *Androgene steroïden en reumatoïde artritis*

Sedert jaren wordt grote betekenis toegekend aan hormonale factoren in de pathogenese van reumatoïde artritis. Vrouwen in de leeftijdscategorie 18-50 jaar krijgen vijfmaal zo vaak reumatoïde artritis als mannen, terwijl bij ouderen de incidentie niet verschilt.<sup>1</sup> Bekend is dat tijdens zwangerschap de ziekte dikwijls verbetert. Onlangs werd aangetoond dat het gebruik van orale contraceptiva samengaat met een verlaagde incidentie van reumatoïde artritis.<sup>2</sup>

Masi et al. onderzochten de uitscheiding van metaboliëten van androgene bijnierschorschormonen in de urine van acht vrouwen met reumatoïde artritis volgens de criteria van de American Rheumatism Association (ARA), 26-57 jaar oud, en van een vergelijkbare controlegroep.<sup>3</sup> Bevestigd kon worden dat de uitscheiding van glucocorticoïde metaboliëten (11-oxy-17-ketosteroiden) normaal is. Aangetoond werd een statistisch significant verlaagde uitscheiding van metaboliëten van androgene steroïden (11-deoxy-17-ketosteroiden) bij vrouwen met reumatoïde artritis. Stimulatie met ACTH en metyrapon gaf geen verhoging van de uitscheiding tot de norm.

De toepassing van stanozolol, een anabole steroïd, bij reumatoïde artritis werd door Belch et al. onderzocht.<sup>4</sup> Hiertoe werden 40 patiënten met reumatoïde artritis volgens de ARA-criteria geselecteerd die in aanmerking kwamen voor behandeling met tweedelijns-antireumatica. Dubbelblind werd aan 20 van hen stanozolol toegediend, tweemaal daags 5 mg

gedurende 6 maanden. Tevens werden niet-steroïde ontstekingsremmende middelen voorgeschreven, waarvan soort en dosering constant bleven gedurende de 6 maanden. Beoordeling met behulp van de Mallya Index<sup>5</sup> wees op een statistisch significante verbetering ten opzichte van de eigen index vóór behandeling en ten opzichte van de controlegroep na behandeling. In een 'pilot study' werd bij 5 patiënten voorafgaande aan en na twee weken behandeling met stanozolol synoviaal vocht uit het kniegewricht afgenomen.<sup>6</sup> Plasminogeenspiegels bleken na behandeling met stanozolol statistisch significant te zijn verlaagd, de fibrinolytische activiteit verhoogd. De fibrinolytische werking van stanozolol blijkt te berusten op verhoging van de plasminogeenactivator-activiteit, gedeeltelijk door verhoging van de proteïne C-spiegel, waardoor omzetting van plasminogeen in plasmine wordt versneld. Plasmine zet de fibrine-afbraak aan. Stanozolol verlaagt tevens de plasmafibrinogeenspiegel. Stanozolol heeft geen duidelijke immunosuppressieve of anti-inflammatoire werking.

Aangetoond werd dus dat de spiegel van androgene bijnierschorschormonen bij vrouwen met reumatoïde artritis statistisch significant verlaagd is, primair dan wel secundair. Bij substitutie in de vorm van het anabole steroïd stanozolol deed zich zowel subjectief als objectief een verbetering voor. De werking van steroïden is zonder meer complex. De vraag is in hoeverre de aangetoonde toename van fibrinolyse door stanozolol in de verbetering van het ziektebeeld hoofd- dan wel bijzaak is. Verder onderzoek kan wellicht een bijdrage leveren tot nieuwe inzichten in de pathogenese van reumatoïde artritis.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Masi AT, Medsger TA. Epidemiology of the rheumatic diseases. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. 9th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1979: 11-35.
- <sup>2</sup> Vandembroucke JP, Wittman JCM, Valkenburg HA, et al. Noncontraceptive hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA* 1986; 255: 1299-303.
- <sup>3</sup> Masi AT, Josipovic DB, Jefferson WE. Low adrenal androgenic-anabolic steroids in women with rheumatoid arthritis: gas-liquid chromatographic studies of RA patients and matched normal control women indicating decreased 11-deoxy-17-ketosteroid excretion. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 1-23.
- <sup>4</sup> Belch JJF, Madhok R, McArdle B, et al. The effect of increasing fibrinolysis in patients with rheumatoid arthritis: a double blind study of stanozolol. *Q J Med* 1986; 58: 19-27.
- <sup>5</sup> Mallya RK, Beer F de, Berry H, et al. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1982; 9: 224-8.
- <sup>6</sup> Belch JJF, McArdle B, Madhok R. Decreased plasma fibrinolysis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 774-7.

#### A. C. GRADE

## Huid- en geslachtsziekten

### *Behandeling van vrouwen met acne met anti-androgenen*

Overmatige productie van talg, de belangrijkste oorzaak van acne, staat onder invloed van het androgenemetabolisme. Orale anticonceptiva kunnen door hun oestrogene overwicht het beloop van acne gunstig beïnvloeden.<sup>1</sup> De anti-androgene werking van oestrogenen is dosisafhankelijk. Een 50 mg ethinylestradiol bevattende pil kan de talgsecretie met 40% doen afnemen, hetgeen gewoonlijk gepaard gaat met een klinische verbetering van de acne.<sup>2</sup> Deze gunstige werking kan door de progestatieve (androgene) component te niet worden gedaan. Met de komst van anti-androgenen heeft men de beschikking gekregen over stoffen met een zeer gunstige invloed op acne. Het belangrijkste anti-androgeen, cyproteronacetaat, brengt in

combinatie met een oestrogeen een reductie van de talgsecretie van ongeveer 75% teweeg en leek in klinisch onderzoek werkzaam bij ernstige vormen van acne.<sup>2</sup> Dit is echter nooit bevestigd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek. Miller et al. verrichtten onlangs een dergelijk onderzoek bij 90 vrouwen (16-36 jaar) met matige tot ernstige acne, verdeeld over drie groepen.<sup>3</sup> Alle patiënten kregen hetzelfde oestrogeen: 50 mg ethinylestradiol. De patiënten in groep A kregen bovendien 50 mg cyproteronacetaat, in groep B 2 mg cyproteronacetaat (Diane) en in groep C 1 mg norethisteronacetaat (Minovlar), volgens de onderzoekers een progestatium met relatief weinig androgene werking (interessant in deze is de discussie die twee jaar geleden hierover in dit tijdschrift werd gevoerd<sup>4,5</sup>). De medicatie die de patiënten reeds gebruikten voor hun acne werd 6 weken tevoren gestaakt. De patiënten werden gedurende zes maanden iedere twee maanden gecontroleerd, waarbij de ernst van de acne werd gemeten aan de hand van een scorelijst en met foto's. Daarnaast werd de sebumexcretie gemeten en werd een telling verricht van kolonies van anaërobe en aërobe bacteriën die volgens een standaardmethode van het gelaat waren geïsoleerd.

In alle drie de groepen verminderde de acne. In de groepen die cyproteronacetaat kregen (groep A en B) was dit sneller en beter waarneembaar. De resultaten in groep A waren beter dan

in groep B, maar deze verschillen waren statistisch niet significant. Ofschoon de talgexcretie bij de patiënten in groep A en B duidelijk afnam, was er geen verband met de klinische verbetering. Ook werd geen verband gevonden met een reductie van de bacteriële flora. De conclusie van Miller et al. dat cyproteronacetaat in combinatie met oestrogenen meer effect heeft op acne dan de standaard-anticonceptiva blijft daardoor een beetje in de lucht hangen.

#### LITERATUUR

- 1 Meeren HLM van der, Hamerlynck JVThH, Hurk CMAM van den. Acne en orale anticonceptiva. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1333-7.
- 2 Cunliffe WJ. Acne, hormones and treatment. Br Med J 1982; 285: 912-3.
- 3 Miller JA, Wojnarowska FT, Dowd PM, et al. Antiandrogen treatment in women with acne: a controlled trial. Br J Dermatol 1986; 114: 705-16.
- 4 Voorst Vader PC van, Lappöhn RE, Lunsen HW van. Acne en orale anticonceptiva. Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 420-1; 1061-2.
- 5 Meeren HLM van der, Hamerlynck JVThH, Hurk CMAM van den. Acne en orale anticonceptiva. Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 421; 1062.

J. J. E. VAN EVERDINGEN

## Ingezonden

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking)

### Furosemide

Met belangstelling las ik het artikel over furosemide (1986; 1588-90). In een heldere uiteenzetting werden vele aspecten van dit lisdiureticum belicht. In het hoofdstuk farmacologie wordt door de auteur terloops vermeld, dat een blijvende beschadiging van het binnenoer kan optreden. Bij de bespreking van de bijwerkingen wordt echter bewust of onbewust niet meer over de ototoxische werking van furosemide gesproken. Het is waar dat in de bijsluitertekst van furosemide de ototoxische werking niet wordt vermeld, doch dit kan geen reden zijn deze bijwerking in een overzichtsverhaal te laten ontbreken. Eveneens ontbreekt in het hoofdstuk interacties de mededeling, dat furosemide de ototoxiciteit van bijv. cisplatine duidelijk doet toenemen.

Ik ben mij er terdege van bewust, dat een auteur onmogelijk al de op het onderwerp betrekking hebbende literatuur kent, zeker als deze niet in de specialistische literatuur is gepubliceerd. Dit neemt echter niet weg, dat zorgvuldigheid bij een overzichtsverhaal gewenst is.

Bijgaande treft u een literatuurlijst aan, handelend over de ototoxiciteit van furosemide.

#### LITERATUUR

- Schwartz GH, David DS, Giglio RR, Stenzel KH, Rubin AL. Ototoxicity induced by furosemide. N Engl J Med 1970; 282: 1413-6.
- Vargish T, Benjamin R, Shenkman L. Deafness from furosemide. Ann Intern Med 1970; 72: 761.
- Klinke R, Lahn H, Querfurth J, Scholtholt J. Ototoxic side effects of diuretics. Scand Audiol 1981; (suppl) 14: 1-232.
- Venkateswaran PS. Transient deafness from high doses of furosemide. Br Med J 1971; 4: 113-4.
- Wigand ME, Heiland A. Ototoxic side-effects of high doses furosemide in patients with uremia. Postgrad Med J 1971; 47 (suppl): 54-6.

- Quick CA, Hoppe W. Permanent deafness associated with furosemide administration. Ann Otol Rhinol Laryngol 1975; 84: 94-101.
- Thomsen J, Beck P, Szpirt W. Otologic symptoms in chronic renal failure. The possible role of aminoglycoside-furosemide interaction. Arch Otorhinolaryngol 1976; 214: 71-9.
- Gallagher KL, Jones JK. Furosemide induced ototoxicity. Ann Intern Med 1979; 91: 744-5.
- Rybak LP. Pathophysiology of furosemide ototoxicity. J Otolaryngol 1982; 11: 127-33.
- Rybak LP. Furosemide ototoxicity; clinical and experimental aspects. Laryngoscope 1985; (suppl) 75: 1-14.

R. A. TANGE

Amsterdam, september 1986

Ik dank collega Tange voor zijn opmerkingen. In een didactisch overzicht van deze omvang zal niet ieder interessant detail uitvoerig besproken kunnen worden. De opmerking over ototoxiciteit, juist ook in de rubriek Farmacotherapie, was uiteraard niet 'terloops'. Voor zover ik kan nagaan, wordt in de volledige bijsluitertekst (IB-tekst) ototoxiciteit wel genoemd. Onder normale omstandigheden is de ototoxiciteit van furosemide echter te verwaarlozen. Ototoxiciteit kan optreden bij gebruik van hoge doseringen, bij ernstig gestoorde nierfunctie en bij overschrijden van de aanbevolen intraveneuze doseringssnelheid van 4 mg/min.<sup>1,2</sup> Een potentiërend effect van furosemide bij gebruik van bekende ototoxische middelen is bij de mens onzeker; ook een gunstig effect is beschreven!<sup>3</sup> Ook bij uitgebreider zoeken in mijn specialistische literatuur vond ik geen duidelijke aanwijzingen voor een interactie tussen furosemide en cisplatine in het menselijk binnenoer.<sup>2,4,6</sup>

#### LITERATUUR

- 1 Gallagher KL, Jones JK (FDA). Furosemide induced ototoxicity. Ann Intern Med 1979; 91: 744-5.