

Bij deze summiere uiteenzetting is tot nog toe de bacteriologie niet en de serologie nauwelijks ter sprake gekomen. Toch kan ook hiervan door de medicus practicus nuttig gebruik worden gemaakt. Bij koortsige ziekte van onbekende oorsprong zal men bijvoorbeeld serum kunnen opsturen voor agglutinatietiterbepaling van tyfus, paratyfus en ziekte van Bang. Een klierziekte met koorts zal aanleiding kunnen zijn de Paul-Bunnell-reactie te laten verrichten om de ziekte van Pfeiffer met meer zekerheid vast te stellen. Bij etterige bronchitis of bij urineweginfecties zal men de aard van de verwekker kunnen vaststellen door bacteriologisch sputum- of urineonderzoek en eventueel de gevoeligheid voor antibiotica kunnen laten bepalen. Bij suspecte

gevallen van reumatoïde arthritis — vooral beginstadiën kunnen onduidelijk zijn — kan men hulp krijgen van de Rose test. De antistreptolysin-titer geeft steun bij de diagnose acute nephritis of acuut gewrichtsreuma.

Voor vele bepalingen heeft elk laboratorium zijn eigen spreiding van normale waarden. Het is van groot belang voor de interpretatie van de uitkomsten, dat men van deze waarden op de hoogte is.

Het hangt in grote mate van zijn belangstelling en van de mogelijkheden ter plaatse af, in hoeverre de medicus practicus zelf met behulp van het laboratorium wil komen tot een diagnose of zelf een ingestelde therapie wil vervolgen, of dat hij dit wil overlaten aan zijn collegae specialisten.

Een nieuw, zeer krachtig benzothiadiazine diureticum: cyclopenthiazide (Navidrex)

DOOR DR C. K. V. VAN DOMMELEN*

De in de laatste jaren ter beschikking gekomen reeks diuretica, de benzothiadiazine derivaten, heeft ons twee verrassingen gebracht.

De eerste verrassing was die van een nieuw, vrijwel volledig niet-giftig diureticum, chloorthiazide, met een aantal waardevolle eigenschappen. Het werkt krachtig, veelal ook bij lang bestaande, hardnekkige neiging tot oedeem bij ernstige decompensatio cordis, en het drijft natrium en chloride in equivalente hoeveelheden uit, zodat geen acidose is te vrezen. Het veroorzaakt voorts nooit beschadiging van de nier en de invloed op de zoutuitscheiding houdt op, wanneer alle oedeem is uitgedreven; voor zouttekort en uitdroging bestaat geen gevaar, ook al zet men de therapie voort.

De tweede verrassing was, dat kleine veranderingen in het molecuul de werking van het chloorthiazide zeer kunnen versterken. Chloorthiazide werkt maximaal bij één à twee gram per dag. Twee waterstofatomen meer geeft hydrochloorthiazide, dat in doses van 50 à 100 mg maximaal werkt (*van Dommelen* en *Coers*). Vervangt men in het hydrochloorthiazidemolecuul één waterstofatoom door een CH_2 -groep, dan ontstaat trichloormethiazide (Flu-Itan), dat al bij 4 mg een maximale diurese geeft (*van Dommelen*, *Coers* en *Meyers*).

Nu is het niet zo, dat de maximale werking van een van deze stoffen groter is dan die van de andere. Oppervlakkig geredeneerd zou men dus kunnen stellen, dat de enige winst voor de patiënt is, dat hij zijn ontwatering nu met kleine pillen kan bereiken. Men laat dan evenwel buiten beschouwing, dat het mogelijk is, dat met deze kleinere dosering de kans op specifieke, niet door de diuretische invloed veroorzaakte bijwerking, zoals misselijkheid, trombopenische of vasculaire purpura, geringer

wordt. Bovendien is het toch theoretisch, chemisch en farmacologisch bijzonder interessant, dat kleine veranderingen in een molecuul de werking zo intens kunnen versterken. Onlangs is er een nieuw derivaat van het hydrochloorthiazide ontdekt, het cyclopentylmethyl-hydrochloorthiazide: cyclopenthiazide (Navidrex) (figuur). *Truniger* en *Siegenthaler* delen mede, dat deze stof al bij 1 à 2 mg per dag de maximale diuretische werking geeft; dus in duizendmaal kleinere dosis dan chloorthiazide. Wij hebben sedert juli 1960 enige ervaring met deze stof opgedaan.**

Patiënten. Wij hebben 14 patiënten behandeld, van wie 9 vrouwen; de leeftijden waren van 14 tot 75 jaar; de diagnosen: hartzwakte met oedeem en soms hydrothorax bij 9 (driemaal door hypertensie, driemaal door een klepgebrek, tweemaal door ernstig emfyseem en eenmaal door myodegeneratio cordis); nefrose (door onbekende oorzaak) bij één, levercirrose bij één, dermatomyositis en mammacarcinoom bij één, hypoproteïnemie bij maagcarcinoom bij één, en essentiële hypertensie zonder oedeem bij één.

Basisbehandeling. Iedere patiënt was hoogstens twee uur per dag uit bed. Het dieet bevatte 15 tot 20 meq NaCl („streng zoutarm”), het kaliumgehalte werd niet constant gehouden. Het vochtgebruik was 1.000 à 1.500 ml per dag. Zo nodig gaven wij digoxine.

Controles. De patiënten werden dagelijks gewogen,

* Uit de afdeling voor inwendige ziekten van het Zuiderziekenhuis te Rotterdam; hoofd Prof. Dr W. J. Bruins Slot.

** Cyclopenthiazide (Navidrex) wordt in de handel gebracht door C.I.B.A. N.V. (Arnhem). Wij betuigen deze firma onze dank voor het ter beschikking stellen van monsters Navidrex en literatuur.

behoudens twee, wier toestand dit niet toeliet. De urine werd per 24 uur verzameld en de hoeveelheid uitgescheiden natrium, kalium (vlamfotometrie) en chloride (colonmetrisch) bepaald. Eénmaal of tweemaal per week werd in het bloedserum het gehalte aan natrium, kalium (vlamfotometrie), chloride (colonmetrisch), HCO_3 (apparaat van Mook) en ureum (Technicon-autoanalyser, diacetyl-monoxim) bepaald. (Klinisch-chemisch laboratorium Dr S. K. Wadman).

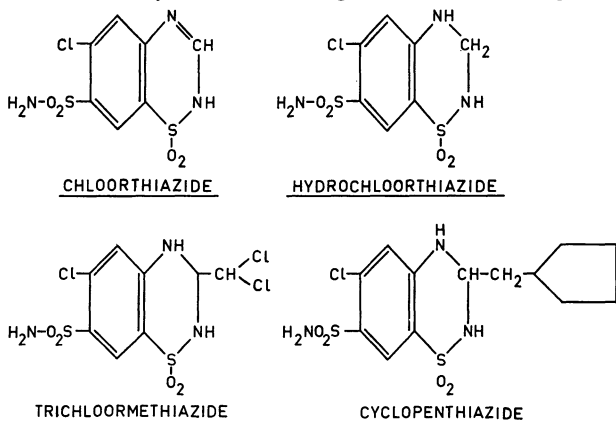
Dosering. Wij hebben cyclopentiazide gegeven in dosering van 0,25, 0,5 (tweemaal daags 0,25), 0,75 (driemaal daags 0,25), 1,0 (viermaal daags 0,25) en 2,0 mg (viermaal daags 0,5).

Proefopstelling. Onze patiënten kregen eerst gedurende een controleperiode van drie, soms meer dagen, uitsluitend de basisbehandeling. Eén patiënte scheidde tijdens deze periode gemiddeld 70 meq natrium per dag uit, geen der anderen meer dan 35 meq. Het gewicht van de meeste patiënten bleef gelijk of nam toe, slechts een enkele toonde gewichtsdaling, maar niet meer dan 0,2 kg per dag. Na de controleperiode werd gedurende drie, een enkele maal meer, tot zeven, dagen cyclopentiazide in een der genoemde doseringen gegeven. Bij 11 patiënten werd de behandeling onmiddellijk daarna voortgezet met hydrochloorthiazide, 100 mg per dag. Dit leek ons de manier, om snel en met weinig patiënten antwoord te krijgen op deze vragen:

- A Heeft cyclopentiazide in de gegeven dosering diuretische werking?
- B Zou van een hogere dosering een betere werking kunnen worden verwacht?

Vraag A achtten wij als positief beantwoord, indien de gemiddelde uitscheiding van natrium per dag gedurende die drie dagen van de behandeling, waarin de natriumuitscheiding het hoogst was (meestal de eerste — of de enige — drie) hoger was dan gedurende de controleperiode.

Wat betreft vraag B: Van een dosis van 100 mg (of zelfs 50 mg) hydrochloorthiazide is een maximale werking op de natriumuitscheiding te verwachten. Telkens wanneer bij enkele van onze patiënten de natriumuitscheiding door hydrochloorthiazide steeg boven die, tijdens de voorafgaande behandeling met



een zekere dosis cyclopentiazide, kan men zeggen, dat deze dosis cyclopentiazide nog niet de maximale werking heeft gehad, die met een benzothiazine te bereiken is (een waarneming bij één patiënt is niet voldoende, want het komt wel eens voor, dat een patiënt pas na enkele dagen, soms weken (van Dommelen) op de behandeling met een diureticum reageert).

Neemt in de tweede periode de natriumuitscheiding niet toe, of daalt deze, dan kan men hieruit geen conclusie trekken. Immers, tijdens elke behandeling met diuretica uit de chloorthiazidegroep komt er een fase, waarin de natriumuitscheiding dagelijks minder wordt, meestal omdat nagenoeg alle oedeem is uitgedreven. Valt deze fase juist samen met de periode, waarin men het tweede diureticum toedient, dan kan een eventueel krachtiger werking eenvoudig niet meer tot uiting komen. Bij preparaten met een principieel andere werking hoeft deze proefopstelling echter niet te voldoen (en voldoet, naar ons bleek, niet bij spironolactonen!).

Resultaten. Wij hebben in de tabel de resultaten van de behandeling van onze patiënten uitgedrukt in de stijging van de natrium-, kalium- en chlorideuitscheiding (berekend uit de gemiddelde dagelijkse uitscheiding gedurende de drie dagen van de behandeling, waarin de natriumuitscheiding de sterkste stijging toonde, verminderd met de gemiddelde uitscheiding gedurende tenminste drie controledagen). Bij één patiënt veroorzaakte 0,25 mg mogelijk een natriumuitscheiding (de controlewaarde was helaas hoog), bij een tweede niet; de kaliumuitscheiding steeg bij beiden. 0,5 mg gaf bij één van de twee met deze dosering behandelde patiënten een bijzonder sterke natriumuitscheiding. Deze patiënt (D) werd al enige tijd met spironolacton behandeld. Hoewel de natriumuitscheiding tijdens spironolacton-behandeling laag was geweest (zie controlewaarden in tabel, patiënt D), lijkt het toch mogelijk, dat spironolacton de werking van cyclopentiazide heeft gepotentieerd (*Steward* en *Constable*); de relatief hoge natriumuitscheiding bij deze patiënte doet ook eerder denken aan het effect van een aldosteronantagonist dan van een chloorthiazidederivaat.

Bij de andere patiënt (C), die 0,5 mg kreeg, nam vooral de kaliumuitscheiding duidelijk toe. Bij vier patiënten veroorzaakte 0,75 mg cyclopentiazide per dag een duidelijk natriumverlies, bij patiënt E alleen kaliumuitscheiding.

Tenslotte zagen wij de hoogste waarden van de natriumuitscheiding (afgezien van patiënte D, die ook spironolacton kreeg) bij twee van de drie patiënten, die werden behandeld met 1 mg cyclopentiazide per dag en bij de twee patiënten, die 2 mg per dag kregen. Bij vijf van elf patiënten zagen wij stijging van de natriumuitscheiding als wij cyclopentiazide vervingen door hydrochloorthiazide; zelfs bij twee patiënten, die 1 mg cyclopentiazide, maar niet bij degenen, die 2 mg hadden gekregen (*tabel*). Bijwerkingen hebben wij van cyclopentiazide tot dusver niet waargenomen.

Bespreking. Truniger en Siegenthaler namen met cyclopentiazide 48 proeven bij gezonden en besluiten hieruit, dat 0,125 mg een juist waarneembare verhoging van de natriumuitscheiding geeft en dat de werking van 1,0 mg overeenkomt met de maximale werking, die hydrochloorthiazide kan geven, en die bereikt werd bij 100 mg. Bij patiënten hadden deze auteurs goed resultaat met doses van 0,125 tot 0,5 mg; slechts bij uitzondering gaven zij 1 mg; 2 mg per dag geeft naar hun mening in het algemeen geen grotere diurese dan 1 mg.

Onze ervaringen stemmen in zoverre overeen met de conclusies van deze auteurs, dat ook wij bij doses van 0,25 en 0,5 mg diuretische werking zagen. Maar onze voorlopige indruk is, dat met 1 mg toch nog niet de maximale werking van cyclopentiazide is bereikt, omdat bij twee van onze patiënten na vervanging van deze dosis door 100 mg hydrochloorthiazide nog een — zij het niet zeer grote — stijging van de natriumuitscheiding werd gezien.

Chloorthiazide geeft bij 0,125 g enige diurese, bij 2 g een maximale (van Dommelen). Cyclopentiazide werkt, naar onze voorlopige indruk, duizendmaal zo sterk: bij 0,125 mg (Truniger en Siegenthaler) enige diurese, bij 2 mg de maximale.

Wat betreft kalium- en chlorideuitscheiding en verstoring der bloedelektrolyten kunnen wij kort zijn. Alle tot dusver door ons onderzochte benzothiadiazine-diuretica toonden hetzelfde patroon van elektrolytuitscheiding: in meq ongeveer evenveel natrium als chloride, en kalium ongeveer half zoveel. Onze waarnemingen betreffende cyclopentiazide geven geen enkele aanleiding te veronderstellen, dat deze stof een ander patroon zou geven.

Bij twee van onze patiënten ontstond er een lichte daling van het kaliumgehalte van het serum, die

echter van voorbijgaande aard was en niet met klinische verschijnselen gepaard ging. Naar onze mening is bij langdurige behandeling met deze diuretica, hypokaliëmie het beste te voorkomen door wekelijks de behandeling 2 of 3 dagen te onderbreken en op die dagen 3 g kaliumchloride toe te dienen.

Samenvatting. Bij 14 patiënten met oedeem werd de diuretische werking van cyclopentiazide (Navidrex) bestudeerd. Naar schatting is dit middel duizendmaal sterker werkzaam dan chloorthiazide; de maximale werking wordt bij 1 à 2 mg bereikt. Het lijkt er dus op, dat we met cyclopentiazide (Navidrex) een middel hebben gekregen, dat de krachtige, dagelijks herhaalde diurese — zonder bijwerkingen, die we van de chloorthiazide-preparaten kennen — al in doseringen van 0,5 tot 2 mg teweeg brengt.

Summary. 14 Patients with oedema were treated with cyclopentiazide (Navidrex), a new chlorothiazide derivative. Weight for weight, activity of this drug is estimated to be a thousand times greater than that of chlorothiazide; 1 to 2 mg daily causes a maximal diuretic response. It seems likely therefore that it will be possible to attain the great, daily repeated diuresis without side effects, which is induced by chlorothiazide, by such very small doses as 0,5 to 2 mgr. cyclopentiazide (Navidrex).

Dommelen, C. K. V. van (1958) Ned. T. Geneesk. 102, 2461.
 Dommelen, C. K. V. van en R. J. Coers, (1960) Folia med. Neerland. 3, 180.
 Dommelen, C. K. V. van, R. J. Coers en J. Meyers (1961) huisarts en wetenschap 4, 84.
 Stewart, W. K. en L. Constable (1961) Lancet I, 523.
 Truniger, B. en W. Siegenthaler (1961) Schweiz. med. Wschr. 91, 87.

Tabel. Elektrolytenuitscheiding (gemiddelden van telkens 3 dagen) door behandeling met cyclopentiazide en daarna met 100 mg hydrochloorthiazide per dag.

Patiënt	Dosis (mg/24 u.)	a			b			c	
		Uitscheiding (in meq) gedurende 3 controledagen			Stijging (in meq) boven a door cyclopentiazide			Stijging (in meq) boven a door hydrochloorthiazide	
		Na	K	Cl	Na	K	Cl	Na	K
A	0,25	70	39	32	15	21	15	19	47
B	0,25	32	30	9	1	28	—2	135	45
C	0,5	7	32	8	2	44	29	24	13
D	0,5	25	33	59	207	26	91*	74	4
E	0,75	6	22	3	5	42	18	1	40
F	0,75	34	62	22	41	20	72		
G	0,75	8	36	27	36	?	?	64	?
H	0,75	4	37	6	24	25	54		
I	0,75	9	42	18	47	?	?	2	?
K	1,0	13	32	22	74	28	65	96	28
L	1,0	9	28	4	137	21	144		
M	1,0	8	27	5	12	16	40	48	12
N	2,0	11	14	19	105	18	123	64	10
O	2,0	2	14	8	45	14	47	21	15

* Deze patiënte gebruikte tijdens controle- en Navidrex-periode spironolacton; misschien verklaart dit de hoge natriumuitscheiding.

** Deze patiënten kregen joodkali tegelijk met de Navidrex, zodat de gemeten K- en Cl-uitscheiding niet veel betekenis hebben.