

University of Groningen

Verstoring van de pilcyclus tijdens het gelijktijdig gebruik van itraconazol en orale anticonceptiva

van Puijenbroek, Eugène; Feenstra, J; Meyboom, R H

Published in:
Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
1998

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van Puijenbroek, E. P., Feenstra, J., & Meyboom, R. H. (1998). Verstoring van de pilcyclus tijdens het gelijktijdig gebruik van itraconazol en orale anticonceptiva. *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde*, 142(3), 146-149.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Verstoring van de pilcyclus tijdens het gelijktijdig gebruik van itraconazol en orale anticonceptiva

E.P.VAN PUIJENBROEK, J.FEENSTRA EN R.H.B.MEYBOOM

Itraconazol is een antimycoticum, behorende tot de groep van de triazolonen. De stof werkt fungicide tegen dermatofyten, gisten, *Aspergillus*-soorten en andere pathogene schimmels.¹⁻³ Het middel remt het cytochroom P450, waardoor de ergosterolsynthese wordt geremd, hetgeen leidt tot beschadiging van de plasmamembraan van de schimmelcel en afsterven van deze cel.³ Itraconazol kan zowel continu als intermitterend voorgeschreven worden. Bij continu gebruik wordt itraconazol in een dosering van éénmaal daags 100-200 mg per os gedurende enkele dagen tot maanden voorgeschreven. Dit is voornamelijk het geval bij de behandeling van dermatomycosen. Bij de behandeling van onychomycose kan men er ook voor kiezen itraconazol 2 maal daags 200 mg voor te schrijven gedurende één week, gevolgd door 3 therapievrije weken. Dit wordt ook wel 'puls therapie' genoemd.

De meest voorkomende bijwerkingen van itraconazol zijn misselijkheid, braken, buikpijn en diarree, hoofdpijn en duizeligheid.⁴⁻⁵ Bij het gebruik van itraconazol zijn verschillende interacties beschreven, onder andere met fenytoïne, carbamazepine, ciclosporine, digoxine en rifampicine.⁶⁻⁷ Eenmaal is melding gemaakt van een mogelijke interactie met orale anticonceptiva.⁸

MELDINGEN VAN BIJWERKINGEN

In de periode tussen introductie van itraconazol (Trisporal) in Nederland in 1991 en 1 maart 1997 werden door de Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) en de afdeling Geneesmiddelenbewaking van de Inspectie voor de Gezondheidszorg 15 meldingen ontvangen van uitstel van de onttrekkingsbloeding of het optreden van doorbraakbloedingen tijdens het gelijktijdig gebruik van itraconazol en orale anticonceptiva. Daarnaast had 1 melding betrekking op het ontstaan van een zwangerschap tijdens het gebruik van de combinatie ethinylestradiol-cyproteron en itraconazol.

In de tabel staan alle 16 meldingen kort beschreven, onder vermelding van leeftijd van de patiënte, gebruikte comedicatie, aard van de verandering van de onttrek-

SAMENVATTING

Sinds de introductie van itraconazol in Nederland in 1991 ontvingen de Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen en de afdeling Geneesmiddelenbewaking van de Inspectie voor de Gezondheidszorg 15 meldingen van pilcyclusstoornissen en 1 melding van het optreden van zwangerschap tijdens het gelijktijdig gebruik van itraconazol en orale anticonceptiva.

Bij 12 vrouwen die ethinylestradiol- en desogestrelbevattende orale anticonceptiva gebruikten, trad de onttrekkingsbloeding verlaat of niet op; een van hen rapporteerde ook een eenmalige positieve uitslag van een zwangerschapstest (volgende tests waren negatief) na eerdere doorbraakbloedingen. Bij 3 vrouwen die ethinylestradiol- en levonorgestrelbevattende orale anticonceptiva gebruikten, ontstonden doorbraakbloedingen. Tenslotte werd 1 vrouw zwanger die een oraal anticonceptivum gebruikte, dat ethinylestradiol en cyproteron bevatte.

Het mechanisme van de mogelijke interactie tussen itraconazol en orale anticonceptiva is onbekend. Hoewel het onzeker is of itraconazol de betrouwbaarheid van orale anticonceptiva kan beïnvloeden, kan men overwegen in voorkomende gevallen aanvullende anticonceptie maatregelen te adviseren.

kingsbloeding en het eventueel optreden van doorbraakbloedingen. Bij 2 patiënten (E en Q) werd melding gemaakt van een zwangerschap. Bij 1 patiënte (E) bleek een latere zwangerschapstest echter negatief te zijn. Ook het tijdstip van de start van het gebruik van itraconazol ten opzichte van het gebruik van het oraal anticonceptivum is in de tabel aangegeven. De verstoring van de pilcyclus lijkt vooral op te treden indien met het gebruik van itraconazol in de 2e of 3e week van de pilcyclus gestart wordt.

Twaalf patiënten die de combinatie ethinylestradiol-desogestrel (10 maal Marvelon, 2 maal Mercilon) gebruikten, rapporteerden uitstel of wegblijven van de onttrekkingsbloeding. Eén van deze patiënten was patiënte E, die een positieve zwangerschapstest had, die bij hertesten negatief bleek. Deze patiënte had in de voorgeschiedenis eveneens doorbraakbloedingen tijdens het gelijktijdig gebruik van ethinylestradiol-desogestrel en itraconazol.

Drie patiënten die de combinatie ethinylestradiol-levonorgestrel (2 maal Microgynon 30, 1 maal Trigynon) gebruikten, kregen doorbraakbloedingen. Daarnaast werd 1 melding ontvangen van het optreden van zwangerschap tijdens het gelijktijdig gebruik van ethinylestradiol-cyproteron en itraconazol (patiënte Q).

Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

E.P.van Puijenbroek, huisarts; R.H.B.Meyboom, arts.

Inspectie voor de Gezondheidszorg, sectie Geneesmiddelenbewaking, Rijswijk.

J.Feenstra, inspecteur voor de geneesmiddelenbewaking.

Correspondentieadres: E.P.van Puijenbroek.

Klinische gegevens van 16 meldingen van verstoorde pilcycli door mogelijke interactie tussen itraconazol en orale anticonceptiva (OAC), 1991/97

<i>patiënt; leeftijd (in jaren)</i>	<i>dosering itraconazol</i>	<i>comedicatie</i>	<i>onttrekkings- bloeding</i>	<i>doorbraak- bloeding</i>	<i>start gebruik itraconazol ten opzichte van OAC-gebruik</i>	<i>opmerkingen</i>
A; 25	100 mg 1 dd gedurende 1 maand	ethinylestradiol-desogestrel	3-4 dagen uitstel		rond dag 15	
B; 23	100 mg 1 dd gedurende 1 maand	ethinylestradiol-desogestrel	4 dagen uitstel		rond dag 21	na staken itraconazol klachten verdwenen
C; 23	100 mg 1 dd	ethinylestradiol-desogestrel	2 dagen uitstel, bij 2e cyclus 5 dagen uitstel		rond dag 20	na staken gebruik itraconazol klachten verdwenen
D; 25	200 mg 1 dd gedurende 1 maand	ethinylestradiol-desogestrel	2-3 dagen uitstel, hoeveelheid bloedverlies beduidend minder		waarschijnlijk rond dag 2, mogelijk dag 9	klachten 2 maal opgetreden; na staken itraconazol klachten verdwenen
E; 40	200 mg 2 dd (pulstherapie)* gedurende 3 maanden	ethinylestradiol-desogestrel acetylcysteïne temazepam (zo nodig)	bij laatste periode itraconazolgebruik uitstel	ja	onbekend	bij laatste periode itraconazolgebruik positieve zwangerschapstest; 2e en 3e test negatief. Na staken itraconazol weer regulaire cyclus
F; 37	100 mg 2 dd	ethinylestradiol-desogestrel	bleef uit		rond dag 9	zwangerschapstest negatief; dosering OAC verdubbeld; itraconazol doorgebruikt geen follow-upgegevens
G; 27	200 mg 2 dd	ethinylestradiol-desogestrel	3 dagen uitstel, bloedverlies minder		rond dag 13	
H; 20	100 mg 1 dd	ethinylestradiol-levonorgestrel hydrocortison-butyraatvetcrème salbutamol		2 weken voor te verwachten ont-trekkingsbloeding	onbekend	2 maal opgetreden
J; 25	200 mg 2 dd (pulstherapie)* gedurende 2 maanden	ethinylestradiol-desogestrel	4 dagen uitstel		rond dag 7	3 maal opgetreden; na staken itraconazolgebruik klachten verdwenen
K; 48	100 mg 1 dd	ethinylestradiol-desogestrel	3 dagen uitstel		onbekend	
L; 48	100 mg 1 dd	ethinylestradiol-levonorgestrel desogestrel fenfluramine		na 2-3 dagen	onbekend	na staken itraconazol weer regulaire cyclus; fenfluramine werd gecontinueerd
M; 24	200 mg 1 dd	ethinylestradiol-desogestrel	3-4 dagen uitstel		rond dag 11	
N; 26	100 mg 1 dd	ethinylestradiol-desogestrel	bleef uit		rond dag 17	na staken itraconazol klachten verdwenen
O; 23	200 mg 1 dd	ethinylestradiol-desogestrel	bleef uit		rond dag 11	na staken itraconazol klachten verdwenen
P; 30	200 mg 2 dd	ethinylestradiol-levonorgestrel		ja	onbekend	geen follow-upgegevens
Q; 31	200 mg 1 dd	ethinylestradiol-cyproteron	bleef uit (zwangerschap)		onbekend	17 dagen gebruikt, daarna graviditeit

*Itraconazol gedurende 1 week, gevolgd door 3 therapievrije weken.

De verstoringen van de pilcyclus traden zowel op tijdens continue behandeling met itraconazol als tijdens de behandeling in de vorm van een pulstherapie.

BESCHOUWING

De beschreven meldingen suggereren dat het gelijktijdig gebruik van itraconazol en orale anticonceptiva kan leiden tot een verstoring van de pilcyclus. Tijdens het normale gebruik van orale anticonceptiva kunnen stoornissen van onttrekkingsbloeding of doorbraakbloedingen optreden. In de literatuur worden echter grote verschillen in frequentie gevonden. Na 6 maanden orale anti-

conceptiva gebruikt te hebben, geeft 0-8,5% van de pilgebruiksters aan last gehad te hebben van 'spotting', 0-12,2% van doorbraakbloedingen en bij 0-5,8% was de onttrekkingsbloeding weggebleven.⁹ Het aantal ontvangen meldingen en de tijdsrelatie met het gebruik van itraconazol wijzen bij de door ons beschreven meldingen in de richting van een oorzakelijk verband. Ook het typische verschijnsel van uitstel van de onttrekkingsbloeding, en niet zozeer een vermindering van de hoeveelheid bloedverlies of het wegblijven van de onttrekkingsbloeding wijzen in deze richting.

Bij het gebruik van desogestrelbevattende preparaten

is voornamelijk een uitstel van de onttrekkingsbloeding gerapporteerd, terwijl tijdens het gebruik van levonorgestrelbevattende orale anticonceptiva juist doorbraakbloedingen zijn gemeld. In Nederland bedroeg het marktaandeel op basis van het aantal standaarddagdoseringen van levonorgestrel-, desogestrel- en cyproteronbevattende preparaten onderling in 1996 respectievelijk 57%, 34% en 9% (Bron: Geneesmiddelen Informatie Project GIP en de Ziekenfondsraad). Aangezien driekwart (12 van de 16) van onze meldingen betrekking had op een mogelijke interactie tussen itraconazol en desogestrelbevattende preparaten, suggereren genoemde percentages dat het aantal ontvangen meldingen met betrekking tot desogestrelbevattende preparaten groter is, dan uitsluitend op basis van het marktaandeel verwacht zou mogen worden. Voor zowel de aard van de verstoring van de onttrekkingsbloeding als het risico op de mogelijke bijwerking bij de verschillende preparaten geldt dat het niet zeker is of het gevonden onderscheid ook daadwerkelijk bestaat of dat het een gevolg is van selectief meldgedrag.

Geen van de patiënten gebruikte comedicaatie die het optreden van deze verschijnselen zou kunnen verklaren. Dit is bijvoorbeeld het geval bij niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze een verstoring kunnen geven van de menstruatie bij vrouwen die geen orale anticonceptiva gebruiken.¹⁰ In geen van de gevallen is gedocumenteerd dat deze geneesmiddelen werden gebruikt; zelfmedicatie is echter niet uit te sluiten.

In de literatuur is eenmaal eerder melding gemaakt van het optreden van zwangerschap bij het gelijktijdig gebruik van itraconazol en een oraal anticonceptivum.⁸ Of hier daadwerkelijk sprake was van een invloed op de betrouwbaarheid van het gebruikte orale anticonceptivum is niet duidelijk. Ook zonder dat er van een interactie sprake is, bestaat bij normaal gebruik van een oraal anticonceptivum immers een geringe kans op een zwangerschap, zoals wordt weergegeven in de Pearl-index.

Van verschillende andere antimycotica is reeds eerder een invloed op de cyclus tijdens het gebruik van orale anticonceptiva beschreven. Ketoconazol zou invloed hebben op de effectiviteit van orale anticonceptiva en doorbraakbloedingen kunnen veroorzaken. De frequentie van deze interactie zou ongeveer 5% bedragen.^{6,11} Bij 6 vrouwen werd melding gemaakt van doorbraakbloedingen tijdens het gebruik van orale anticonceptiva en fluconazol. Daarnaast zijn 2 zwangerschappen beschreven, die mogelijk verband houden met een interactie tussen fluconazol en orale anticonceptiva.⁶ Bij gebruik van verschillende andere fungostatische en fungicide geneesmiddelen zijn verstoringen van de pilcyclus beschreven. Bij gelijktijdig gebruik van orale anticonceptiva en griseofulvine zijn zowel het uitblijven van onttrekkingsbloedingen als doorbraakbloedingen beschreven.¹²⁻¹⁴ Ook van het gelijktijdig gebruik van terbinafine en orale anticonceptiva zijn cyclusstoornissen bekend, die zich in het bijzonder uiten in de vorm van doorbraakbloedingen.¹⁵ Het is opmerkelijk dat ondanks de verschillende werkingsmechanismen al deze antimycoti-

ca een verstoring van de pilcyclus kunnen geven. De verklaring hiervoor is niet duidelijk.

Het mechanisme dat leidt tot het ontstaan van cyclusstoornissen tijdens het gelijktijdig gebruik van orale anticonceptiva en itraconazol is onbekend. In vergelijking met ketoconazol hebben triazolen een hoge affiniteit tot het cytochroom P450 van de schimmel en binden ze slechts zwak aan het menselijk cytochroom P450.³ Van triazolen is bekend dat ze in vitro een remming geven van het cytochroom P450 3A4 (CYP3A4).¹⁶⁻¹⁸ (Dit enzymstelsel is betrokken bij de biotransformatie van steroïdhormonen.) Deze remming zou mogelijk kunnen leiden tot verhoogde plasmaspiegels en een vertraagde afbraak van geslachtshormonen, hetgeen een uitstel van de onttrekkingsbloeding tot gevolg zou kunnen hebben.

Levonorgestrel en desogestrel (beide 19-nortestosteronderivaten), die in het plasma gebonden worden aan het 'sex hormone binding globuline' (SHBG) en albumine, zouden ook een rol kunnen spelen in deze interactie. SHBG bindt progestagenen met een hoge affiniteit, afhankelijk van de mate van androgene werking van deze stoffen.¹⁹ De plasmaspiegel van SHBG is verhoogd tijdens het gebruik van orale anticonceptiva, waarschijnlijk ten gevolge van een verhoogde door oestrogeen geïnduceerde synthese van dit eiwit in de lever.¹⁹ Bij het gebruik van ethinylestradiol-levonorgestrel en in sterkere mate bij ethinylestradiol-desogestrel worden de concentratie en de bindingscapaciteit van SHBG verhoogd.²⁰⁻²² Indien de concentratie van het SHBG zou stijgen door een verhoogde beschikbaarheid van oestrogenen ten gevolge van een remming van het CYP3A4 door itraconazol zou dit een afname van de vrije fractie van het levonorgestrel en desogestrel kunnen geven, hetgeen het optreden van doorbraakbloedingen zou kunnen verklaren. In dit verband blijft het echter onduidelijk waarom tijdens het gelijktijdig gebruik van itraconazol en desogestrelbevattende preparaten uitstel of wegblijven van de onttrekkingsbloeding wordt gerapporteerd, terwijl bij levonorgestrelbevattende preparaten vooral doorbraakbloedingen worden gemeld.

Hoewel het onzeker is of itraconazol de betrouwbaarheid van orale anticonceptiva kan beïnvloeden, kan men overwegen in voorkomende gevallen aanvullende anticonceptiemaatregelen te adviseren totdat meer zekerheid verkregen is over de interactie en de implicaties hiervan.

ABSTRACT

Pill cycle disturbances during simultaneous use of itraconazole and oral contraceptives. – Since the introduction of itraconazole in the Netherlands, the Netherlands Pharmacovigilance Foundation LAREB and the Inspectorate for Health Care received 15 reports of pill cycle disturbances and one of pregnancy occurring during simultaneous use of itraconazole and oral contraceptives.

Twelve women used oral contraceptives containing ethinylestradiol and desogestrel. In these women, the withdrawal bleeding was either delayed or did not occur at all; one of these women reported a transiently positive pregnancy test after previous breakthrough bleedings. Three women who used

a contraceptive containing ethinylestradiol and levonorgestrel had a breakthrough bleeding. One woman who used an oral contraceptive containing ethinylestradiol and cyproterone acetate became pregnant during the concomitant use of itraconazole.

The possible mechanism involved remains to be explained. Although an influence of itraconazole on the reliability of oral contraceptives is uncertain, additional contraceptive measurements might be considered.

LITERATUUR

- Grant SM, Clissold SP. Itraconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1989;37:310-44.
- Espinel-Ingroff A, Shadomy S, Gebhart RJ. In vitro studies with R 51,211 (itraconazole). *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26:5-9.
- Bailey EM, Krakovsky DJ, Rybak MJ. The triazole antifungal agents: a review of itraconazole and fluconazole. *Pharmacotherapy* 1990;10:146-53.
- Disumkes WE, Bradsher jr RW, Cloud GC, Kauffman CA, Chapman SW, George RB, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med* 1992;93:489-97.
- Piepponen T, Blomqvist K, Brandt H, Havu V, Hollmen A, Kohtamäki K, et al. Efficacy and safety of itraconazole in the long-term treatment of onychomycosis. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29:195-205.
- Stockley IH. *Drug interactions*. Oxford: Blackwell Science, 1994.
- Meyboom RHB, Jonge K de, Veenster H, Dekens-Konter JAM, Koning GHP de. Potentiëring van digoxine door itraconazol. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:2353-6.
- Pillans PI, Sparrow MJ. Pregnancy associated with a combined oral contraceptive and itraconazole [letter]. *N Z Med J* 1993;106:436.
- Rosenberg MJ, Long SC. Oral contraceptives and cycle control: a critical review of the literature. *Adv Contracept* 1992;8 Suppl 1:35-45.
- Meyboom RHB, Heymeijer GWJ, Bemt PMLA van den, Koning GHP de. Disturbance of menstruation as a side-effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1995;4:161-3.
- Kovács L, Somos P, Hámori M. Examination of the potential interaction between ketoconazole (Nizoral) and oral contraceptives with special regard to products of low hormone content (Rigevidon, anteovin). *Ther Hung* 1986;34:167-70.
- Dijke CPH van, Weber JCP. Interaction between oral contraceptives and griseofulvin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1125-6.
- McDaniel PA, Caldronery RD. Oral contraceptives and griseofulvin interaction [letter]. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:384.
- Back DJ, Grimmer SF, Orme ML, Proudlove C, Mann RD, Breckenridge AM. Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25: 27-32.
- Verminderde werking van orale anticonceptiva toegeschreven aan gelijktijdig gebruik van terbinafine (Lamisil). *Geneesmiddelenbulletin* 1993;27:107-8.
- Back DJ, Tjia JF. Azoles and allylamines: the clinical implications of interaction with cytochrome P-450 enzymes. *J Dermatol Treatment* 1990;1 Suppl 2:11-3.
- Baldwin SJ, Bloomer JC, Smith GJ, Ayrton AD, Clarke SE, Chenery RJ. Ketoconazole and sulphaphenazole as the respective selective inhibitors of P450_{3A} and 2C₉. *Xenobiotica* 1995;25: 261-70.
- Touw DJ, Breimer DD. Het cytochrom P450-enzymstelsel. Een familie met acties, reacties en interacties. Deel 1. *Pharm Weekbl* 1997;132:948-63.
- Geurts TBP, Goorissen EM, Stitsen JMA. Summary of drug interactions with oral contraceptives. New York: Parthenon, 1993.
- Jung-Hoffmann C, Kuhl H. Divergent effects of two low-dose oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and free testosterone. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:199-203.
- Bergink EW, Holma P, Pyörälä T. Effects of oral contraceptive combinations containing levonorgestrel or desogestrel on serum proteins and androgen binding. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;41:663-8.
- Song S, Chen JK, Yang PJ, He ML, Li LM, Fan BC, et al. A cross-over study of three oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or levonorgestrel. *Contraception* 1992;45:523-32.

Aanvaard op 3 december 1997

Nederlands onderzoek in buitenlandse tijdschriften

(Deze rubriek is samengesteld door dr. W. Hart uit artikelen van tijdschriften die vermeld staan in *Current Contents Life Sciences* en die geschreven zijn door uitsluitend Nederlandse auteurs uit Nederlandse ziekenhuizen en onderzoeksinstituten.)

Laat gevolg van de behandeling met groeihormoon

Langdurige behandeling met recombinantgroeihormoon van volwassenen met een op latere leeftijd ontstane deficiëntie van dit hormoon leidt bij hen tot een stijging van de hemoglobineconcentratie. Het aantal leukocyten en bloedplaatjes verandert echter niet. De stijging van de hemoglobineconcentratie doet zich pas voor na een behandelingsduur van 36 weken. Dit is mogelijk de reden dat deze bijwerking in het verleden onopgemerkt is gebleven. Ook is onduidelijk of de stijging van de hemoglobineconcentratie medeverantwoordelijk is voor het gevoel van welbevinden dat patiënten ondervinden wanneer zij enige tijd met groeihormoon worden behandeld.

Have SMTH ten, Lely AJ van der, Lamberts SWJ. Increase in haemoglobin concentrations in growth hormone deficient adults during human recombinant growth hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:565-70.

Neemt de Europeaan voldoende foliumzuur in?

In Europa bedraagt de gemiddelde hoeveelheid foliumzuur die door volwassenen met de voeding wordt ingenomen 291 µg per dag voor mannen en 247 µg per dag voor vrouwen. Dit komt ongeveer overeen met de geldende richtlijnen. De folium-

zuurinname per hoofd van de bevolking is het grootst in de landen rond de Middellandse Zee en het laagst in Zweden, Engeland en Ierland. Een gemiddelde inname in de voeding van 350 µg per dag door de gehele volwassen bevolking zou nodig zijn om een stijging van de homocysteïneconcentratie in het bloed te verhinderen. Hoge homocysteïneconcentraties in het bloed zouden atherosclerose en trombosevorming bevorderen, maar alleen in Frankrijk neemt meer dan de helft van de bevolking dagelijks meer dan 350 µg per dag met de voeding in.

Bree A de, Dusseldorp M van, Brouwer IA, Hof KH van het, Steegers-Theunissen RPM. Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:643-60.

Nitraten eenmaal per dag of vaker?

Bij 1212 patiënten met stabiele angina pectoris vergeleken Niemeyer et al. de werkzaamheid van nitraten, eenmaal daags dan wel meermaal daags ingenomen. Ook werd tijdens beide behandelingen de kwaliteit van het leven gemeten. Zoals verwacht, was de therapietrouw bij eenmaal daagse toediening groter dan bij inname op verschillende tijdstippen van de dag. Bovendien bleek dat het eenmaal daags innemen van nitraten de ernst (vooral in de ochtend) en de frequentie van de pijn-