

# GEZONDHEIDSRAAD

---

## ADVIES

inzake

EDETAAT-CHELATIEBEHANDELING

---

# GEZONDHEIDSRAAD

VOORZITTER

Aan de Minister en de Staatssecretaris  
van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur  
Sir Winston Churchillaan 362  
2884 JM RIJSWIJK

's-Gravenhage, 23 december 1983

TELEFOON: (070) 47 1441

Onderwerp : aanbieding advies  
Uw kenmerk : 248155 DG/Vgz/HGB  
Ons kenmerk : U 5995/HR/MB 203-KI  
Bijlagen : 1

Bij brief van 12 januari 1983, nr. 248166 DG/Vgz/HGB, verzocht de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur aan de Gezondheidsraad advies uit te brengen over Chelatietherapie. De daartoe door mij ingestelde Commissie heeft inmiddels een advies opgesteld inzake dit onderwerp.

Ik moge U - gehoord het College van Advies en Bijstand voor de Voorzitter van de Gezondheidsraad - dat advies hierbij aanbieden.

Van de gelegenheid maak ik gebruik U, mede op verzoek van de Commissie, het volgende onder de aandacht te brengen. De adviesaanvraag vraagt naar "de betekenis van haaranalyse (...) voor de vaststelling van de belasting van het menselijk lichaam met lichaamsvreemde stoffen". De Commissie heeft zich in het advies beperkt tot een bespreking van haaranalyse, voor zover toegepast in het kader van de "edetaat-chelatiebehandeling".

Haaranalyse ment evenwel ook andere toepassingen. Ik ben daarom voornemens een afzonderlijke Commissie in te stellen met als opdracht te adviseren over haaranalyse in bredere zin dan in het bestek van het huidige advies mogelijk was.

w.g.

L.B.J. Stuyt.

Bezoekadres:  
Margrietplantsoen 20  
's-Gravenhage  
Postadres: Postbus 93579  
2509 CJ 's-Gravenhage

# GEZONDHEIDSRAAD

---

## ADVIES

inzake

## EDETAAT-CHELATIEBEHANDELING

Uitgebracht door een commissie van de Gezondheidsraad

Aan:

- de Minister en de Staatssecretaris van  
Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur

No.: 24  
's-Gravenhage, 21 december 1983

## INHOUDSOPGAVE

|  | <u>Blz.</u> |
|--|-------------|
| SAMENVATTING   | 5           |
| SUMMARY  | 7           |
| 1. ADVIESAANVRAGE  | 8           |
| 2. SAMENSTELLING EN WERKWIJZE VAN DE COMMISSIE   | 9           |
| 3. LITERATUUROVERZICHT   | 11          |
| 3.1. Chemie  |             |
| 3.2. Medische toepassing van natrium- en calciumedetaat  |             |
| 3.3. Absorptie, metabolisme, uitscheiding  |             |
| 3.4. Bijwerkingen van natrium- en calciumedetaat   |             |
| 3.5. Edetaat-chelatiebehandeling   |             |
| 3.6. Wijze van uitvoering van de edetaat-chelatiebehandeling   |             |
| 3.7. Evaluatie van de werkzaamheid van de edetaat-chelatiebehandeling  |             |
| 3.8. Kritieken op de edetaat-chelatiebehandeling   |             |
| 3.9. Samenvatting van hoofdstuk 3  |             |
| 4. STANDPUNT VAN DE COMMISSIE  |             |
| 4.1. Indicaties  |             |
| 4.2. Contra-indicaties   |             |
| 4.3. Haaranalyse   |             |
| 4.4. Voorwaarden   |             |
| 4.5. Toediening van chelerende stoffen bij atherosclerose en andere aandoeningen anders dan onder 4.1. genoemde intoxicaties |             |
| 4.6. Slotopmerkingen   |             |
| LITERATUUR   |             |
| BEGRIPPENLIJST   |             |
| BIJLAGE 1  |             |

## SAMENVATTING

Chelerende stoffen kunnen zich binden met metaalionen. Van deze eigenschap wordt wel gebruik gemaakt bij het behandelen van personen die vergiftigd zijn met zware metalen of besmet met radioactieve elementen. Dezelfde eigenschap wordt ook wel genoemd als rechtvaardiging voor de zogeheten edetaat-chelatiebehandeling. De chelerende stof die in laatstgenoemd verband gebruikt wordt, is natriumedetaat.

De edetaat-chelatiebehandeling berust onder meer op de veronderstelling dat het binden van calciumionen, gevolgd door een uitscheiding van calciumedetaat, leidt tot een verlaging van het calciumgehalte in het bloed. Daardoor zou de bij schildklier aangezet kunnen worden tot de afgifte van parathormoon. Dit hormoon zou vervolgens in het lichaam calcium vrijmaken, om zodoende tot een herstel te komen van het calciumgehalte in het bloed. De mobilisering van calcium zou, volgens de zienswijze van de pleitbezorgers van de edetaat-chelatiebehandeling, zich alleen richten op de pathologische afzettingen van calcium, bijvoorbeeld in de bloedvaten. Een aandoening als atherosclerose wordt gekenmerkt door afsluitingen van slagaders. In de plaques die voor afsluiting zorgen, bevindt zich ook calcium. De toediening van natriumedetaat wordt uiteindelijk verondersteld het calcium uit deze plaques vrij te maken, die daardoor zouden slinken.

De Commissie komt evenwel tot de conclusie dat het volgens de huidige wetenschappelijke inzichten hoogst onwaarschijnlijk is dat de bovengeschetste keten van gebeurtenissen zich ook werkelijk voltrekt.

Afgezien van de vraag hoe de edetaat-chelatiebehandeling zou kunnen werken, doet zich ook de vraag voor of deze behandelingswijze werkt. De Commissie stelt zich in dit verband op het standpunt dat bij de beoordeling van de beschikbare gegevens dezelfde maatstaven moeten worden gehanteerd als bij de toelating van (andere) nieuwe geneesmiddelen tot de Nederlandse markt. (Natriumedetaat is overigens in Nederland niet als geneesmiddel geregistreerd). Dat betekent onder meer dat het middel bij een groot aantal patiënten moet worden getest, op basis van een gedetailleerd omschreven protocol, en onder gecontroleerde vooral zogeheten dubbelblind condities. Dat laatste wil zeggen dat noch de patiënt, noch de behandelend arts weet of natriumedetaat wordt toegediend of een controlebehandeling. Uit een overzicht van de literatuur blijkt dat de werkzaamheid van de toediening van natriumedetaat bij patiënten met hart- en vaatziekten en andere aandoeningen niet of nauwelijks onderzocht is onder dubbelblind, gecontroleerde condities. Dit ondanks het feit dat de beoefenaren van deze behandelingswijze daartoe in de loop der jaren ruimschoots de tijd hebben gehad.

Op grond van deze vaststelling meent de Commissie dat de toediening van natriumedetaat bij patiënten met hart- en vaatziekten thans niet als therapie beschouwd kan worden, en derhalve niet aanvaardbaar is. Dat geldt ook voor andere aandoeningen. De Commissie maakt één uitzondering: de behandeling van personen met een metaalvergiftiging of een besmetting met radioactieve elementen, waarbij natriumedetaat niet noodzakelijkerwijs het enige toepasbare chelerende middel is.

Voorts constateert de Commissie dat aan de toediening van natriumedetaat talrijke bijwerkingen verbonden kunnen zijn. Deze kunnen zelfs de dood tot gevolg hebben. De bijwerkingen zijn in de huidige praktijk over het algemeen minder ernstig dan 20 jaar geleden, toen hogere doseringen werden gebruikt. Niettemin acht de Commissie waakzaamheid geboden. Hij adviseert daarom dat toediening van natriumedetaat (bij personen met metaalvergiftiging of radioactieve besmetting) uitsluitend plaatsvindt in goed-toegeruste ziekenhuizen (zie de voorwaarden op pagina 30).

De Commissie merkt tenslotte op dat onderzoek naar de werkzaamheid van de edetaat-chelatiebehandeling bij patiënten met hart- en vaatziekten, en andere aandoeningen anders dan metaalvergiftigingen of radioactieve besmetting, ongewenst is zo lang het vereiste onderzoek bij proefdieren nog leemten vertoont.

## SUMMARY

Chelating agents are increasingly used for the treatment of atherosclerosis and a number of other diseases.

The chelation treatment with sodium edetate is based on the following chain of assumptions. By binding calcium ions, and subsequent excretion of calcium edetate, sodium edetate is supposed to lower the blood levels of calcium. This, in turn, would lead to the release of parathormone. Assumedly, this hormone mobilizes calcium from pathologic deposits, particularly atherosclerotic plaques.

The Health Council of the Netherlands has formed a Committee to answer questions regarding the safety and efficacy of administration of sodium edetate. The committee is not at all convinced that the above mentioned chain of events, following administration of sodium edetate, in fact occurs. Irrespective of mechanism of action, the Committee believes that there is insufficient evidence for the efficacy of sodium edetate in the treatment of atherosclerosis and other disorders, excluding intoxication with heavy metals and exposure to radioactivity. The Committee concludes that prerequisite controlled double-blind studies in man have not been performed. Also, there is still a shortage of functional studies in animals.

In considering the evidence for the efficacy of sodium edetate in man, the Committee has based itself on common requirements for the evaluation of (new) pharmacotherapies.

The Committee has reviewed the evidence for side-effects of sodium edetate in man. Wit improper use of intravenously administered sodium edetate, these side-effects may even cause death. When relatively low doses and slow infusion times are used, the side-effects are generally less serious but still require caution on the part of the medical staff.

The Committee advises that administration of sodium edetate and other chelating agents, for the treatment of intoxication with heavy metals and contamination with radioactivity, should be restricted to well-equipped hospitals.

## 1. ADVIESAANVRAAG

Op 12 januari 1983 richtte de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur zich in een brief tot de Voorzitter van de Gezondheidsraad met het verzoek hem te adviseren over de zogeheten chelatietherapie. De tekst van de adviesaanvraag luidde aldus:

Chelerende stoffen worden al vele jaren in de geneeskunde gebruikt voor de behandeling van patiënten met metaalvergiftigingen, onder andere kwik- en loodvergiftigingen. De meest gebruikte chelerende stoffen zijn deferoxamine, dimercaprol, calcium-edetaat en penicillamine. Daarnaast wordt, op beperkte schaal, dinatrium-edetaat aangewend ter behandeling van hypercalcaemie. De potentiële complicaties van chelatie-therapie met natrium-edetaat zijn niet gering. In een recent overzicht worden onder andere genoemd tetanie, convulsie, aritmie, ademstilstand, hypocalcaemie en gastroïntestinale reacties (=1). Over lange-termijn effecten zijn praktisch geen gegevens beschikbaar.

Behalve ter bestrijding van intoxicaties en (levensbedreigende) hypercalcaemie zijn natrium-edetaat infusies met twijfelachtig resultaat toegepast bij een reeks van aandoeningen, waarbij van overbelasting met metaalionen geen sprake is. Voorbeelden hiervan zijn sclerodermie, reumatoïde arthritis, multiple sclerose, parkinsonisme en psoriasis. Recentelijk is, vooral in de populaire pers, veel aandacht besteed aan de mogelijkheid om kalkneerslagen uit atherosclerotische plaques te verwijderen. Met dit oogmerk wordt op verschillende plaatsen in ons land chelatie-therapie bedreven (=2). Tevens wordt chelatie-therapie gepropageerd op geleide van de concentraties lichaamsvreemde stoffen in hoofdhaar, met name in relatie tot milieuverontreinigingen. Anderzijds wordt haaranalyse verricht om het effect van de chelatie-therapie te bepalen en eventueel tut suppletie therapie over te gaan. In verband met de talrijke vragen, die wij zowel van de zijde van het publiek als van beroepsbeoefenaren bereiken, zou ik gaarne vernemen in welke omstandigheden chelatie-therapie is geïndiceerd, respectievelijk gecontraïndiceerd en wat de betekenis van haaranalyse is voor de vaststelling van de belasting van het menselijk lichaam met lichaamsvreemde stoffen.

Daarmee samenhangend gelieve U aan te geven onder welke omstandigheden de behandeling met chelerende stoffen op verantwoorde wijze kan plaatsvinden. Ik denk daarbij aan eisen van deskundigheid en van technische voorzieningen, onder andere om de infusen te bereiden en om bij calamiteiten adequaat te kunnen ingrijpen. In verband met de actualiteit van het onderwerp verzoek ik U deze vragen met voorrang te behandelen.

w.g. De Staatssecretaris van Welzijn,  
Volksgezondheid en Cultuur,  
drs. J.P. van der Reijden.

(=1) Net. T. Geneeskunde 126 (17) 1982, 781 – 782

(=2) Ned. T. Geneeskunde 126 (29) 1982, 1326 - 1327

## 2. SAMENSTELLING EN WERKWIJZE VAN DE COMMISSIE

Ter beantwoording van hetgeen in de adviesaanvraag aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad is voorgelegd, werd door deze op 21 september 1983 een Commissie ingesteld, met de volgende samenstelling:

### Voorzitter

Prof. dr. D.W. Erkelens                      Vakgroep Algemene Interne Geneeskunde,  
Rijksuniversiteit Utrecht

### Leden

Prof. dr. ir. J.J.M. de Goeij                Interuniversiteir Reactorinstituut, Delft

Dr. C.J.A. van der Hamer                  Interuniversitair Reactorinstituut, Delft

Prof. P.J. Hugenholtz                      Thoraxcentrum, Erasmus Universiteit, Rotterdam

Drs. A.C. van Loenen                      Apotheek, Stichting Streekziekenhuis,  
Bennekom

Dr. H.C. van Paassen                      Afdeling Reumatologie, St. Franciscusgasthuis,  
Rotterdam

Dr. T.J.C. Ruigrok                          Vakgroep Cardiologie, Rijksuniversiteit, Utrecht

Dr. H.n Riezen                              Medical Unit, Organon, Oss

Drs. Th.J.F. Savenkoul                    Afdeling Medische Toxicologie, Rijksinstituut  
voor de Volksgezondheid, Bilthoven

### Ambtelijk adviseur

J.J.L. Pieters, arts                          Geneeskundige Hoofdinspectie van de  
Volksgezondheid, Leidschendam

### Secretarissen

Dr. M.A. Arllman-Hoeke                  Gezondheidsraad

Dr. H. Rigter                                Gezondheidsraad

De Commissie vergaderde driemaal. De basis voor het overleg vormde een literatuurdossier dat was samengesteld door één van leden van de commissie. De Commissie nam tevens kennis van de literatuur die verzameld is door een commissie die een standpuntbepaling voorbereidt ten behoeve van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie, de Nederlandse Vereniging van Vaatchirurgie en de Nederlandse Hartstichting. Voorts schreef de Commissie Nederlandse beoefenaren van de edetaat-chelatiebehandeling (zie bijlage 1) aan met het verzoek hem te attenderen op eventuele leemtes in het literatuurdossier. De binnengekomen suggesties (van een vijftal artsen) zijn, voor zover relevant voor het onderwerp van dit advies, aan het dossier toegevoegd.

In de Verenigde Staten van Amerika propageert de American Association of Medical Preventics het gebruik van een protocol voor de toepassing van de edetaat-chelatiebehandeling. Dit protocol wordt ook in Nederland gehanteerd. Dankzij de medewerking van een van de Nederlandse beoefenaren kwam de Commissie in het bezit van een copie ervan. De Commissie heeft deze informatie mede in zijn beschouwingen getrokken.

Tot slot zij vermeld dat een lid van de Commissie bij een van de Nederlandse 'chelatie'-artsen uitgebreid navraag heeft gedaan naar de toepassing van, en de ervaringen met, haaranalyse in het kader van de "edetaat-chelatietherapie".

De secretaris heeft een werkbezoek gebracht aan één van de betrokken centra.

Het concept-advies van de Commissie is op 19 december 1983 getoetst door het College van Advies en Bijstand, een instantie die de Voorzitter van de Gezondheidsraad op diens verzoek van raad voorziet.

Het advies is als volgt opgebouwd. In hoofdstuk 4 beschrijft de Commissie zijn standpunt ten aanzien van de in de adviesaanvraag gestelde vragen. Hij doet dit op grond van een literatuuroverzicht, dat opgenomen is in hoofdstuk 3.

### 3. LITERATUUROVERZICHT

#### 3.1. Chemie

Chelerende stoffen of chelatoren zijn scheikundig gezien coördinatieverbindingen. In deze verbindingen is een centraal atoom, meestal een metaalatom, omgeven door zogeheten liganden (tegengesteld geladen ionen of neutrale moleculen).

In de jaren 40-50 beschreef Schwarzenbach een klasse van chelatoren (de aminopolycarboxylzuren), waarvan het tetrabasische ethyleendiamino-tetra-azijnzuur ( $H_4EDTA$ ; ook wel EDTA of edetaat genaamd) het meest bekend is geworden. Bij neutralisatie van dit zuur kunnen verschillende verbindingen ontstaan, afhankelijk van de pH. Bij een pH 4-5 is hoofdzakelijk de tweewaardige  $(H_2EDTA)^{2-}$ , en bij pH 7-9 de driewaardige  $(HEDTA)^{3-}$  vorm aanwezig. Zo is in het geval van natriumedetaat de verhouding tussen dinatriumedetaat ( $Na_2H_2EDTA$ ) en trinatriumedetaat ( $Na_3HEDTA$ ) bij een pH van 7,4 globaal 1:10. Calciumedetaat is in het algemeen aanwezig als calciumnatriumedetaat ( $CaNa_2EDTA$ ).

EDTA bindt zich met ongelijke sterkte aan verschillende metaalionen. Hoe groter de complexconstante, des te groter is de affiniteit tot een bepaald metaalion. Zo bindt natriumedetaat zich wel met magnesium, calcium en andere metalen, maar bijvoorbeeld niet of nauwelijks met kalium. Eén gram natriumedetaat bindt ca. 120 mg (= 3 mmol) calcium (1). Metalen met een grotere complexconstante kunnen metalen met een geringere complexconstante verdringen. Zo is lood in staat calcium uit calciumedetaat te verdringen onder vorming van loodedetaat vanwege de grotere complexconstante van lood ten opzichte van calcium. De in vivo activiteit correspondeert echter niet altijd met die in vitro. Kwik verdringt bijvoorbeeld wel in vitro maar niet in vivo calcium uit calciumedetaat (2), zodat de kwikuitscheiding in de urine achterblijft bij wat men op grond van in vitro gegevens zou verwachten. Of, en de mate waarin, een metaaledetaat-complex in de urine uitgescheiden wordt, hangt dus niet alleen af van de complexconstante. Tevens zijn van belang de hoeveelheid metaal die in de bloedstroom aanwezig is en de mate waarin het metaal gebonden is aan eiwitten en andere substanties.

In de geneeskunde wordt naast het te bespreken natrium- en calciumedetaat nog een aantal andere chelatoren gebruikt. In dit kader valt te noemen BAL I (british anti-lewisite, dimercaprol) bij arseen-; deferoxamine bij ijzer-; (acetyl)-penicillamine bij kwik- en koper-; en cobalatedetaat bij cyanidevergiftigingen. In deze gevallen is het chelaat dat bij ontgiftiging wordt gevormd, minder reactief, en minder giftig dan het metaal zelf. Het chelaat kan daardoor beter via de urine of ontlasting uitgescheiden worden.

#### 3.2. Medische toepassingen van natrium- en calciumedetaat

Edetaat, o.a. ook bekend als Complexon, Edathamil, Komplexon, Titriplex, Trilone, versenaat en versene, kan zich beroepen op een groot aantal chemische en farmaceutische toepassingen. In de geneeskunde is het vanaf 1950 voor kortere of

langere tijd toegepast (3). Oorspronkelijk werd hoofdzakelijk natriumedetaat gebruikt; later bij een aantal indicaties <sup>1\*</sup>) ook calciumedetaat, omdat deze laatste stof minder bijwerkingen heeft met betrekking tot calcium, en calciumbinding niet in alle gevallen noodzakelijk werd geacht.

De medische toepassingen (intraveneus, oraal, lokaal en ex vivo) zijn (geweest):

2

1. middel ter bestrijding van vergiftiging met zware metalen, zoals lood (4,7); cadmium (6,6); chroom (6); mangaan (5,6); plutonium (6,7) en ijzer (5);
2. behandelingswijze van een overmatig calciumgehalte in het bloed (hypercalciëmie) (2,9);
3. middel om ventriculaire ritmestoornissen die het gevolg zijn van digitalisvergiftiging (2,6,9,10), op te heffen;
4. middel om afwijkingen in het functioneren van de bijnierschilddklier vast te stellen (primaire hypo- en hyperparathyreoïde) (11);
5. middel ter voorkoming van stollingen bij bloedconservering (12,12);
6. calciumbron in de vorm van calciumedetaat (14);
7. oogdruppel voor de behandeling van afzetting van calcium op het hoornvlies, en van oogletsels veroorzaakt door ongebluste kalk, en als collagenaseremmer bij o.a. Pseudomonasinfecties (2);
8. spoelmiddel voor de urinewegen bij urinestenen
9. spoelmiddel voor de galwegen bij galstenen (17);
10. behandelingswijze bij onder meer multipele sclerose, sclerodermie, atherosclerose, parkinsonisme (als zodanig ook bekend als edetaat-chelatiebehandeling, zie verder);
11. hulpmiddel, stabilisator, en versterker van de conserverende werking in allerlei farmaceutische preparaten.

Anno 1983 wordt natriumedetaat in Nederland klinisch niet meer gebruikt. Calciumedetaat vindt nog slechts beperkte toepassing, hoofdzakelijk bij de behandeling van loodvergiftigingen.

In Nederland zijn natriumedetaat en calciumedetaat niet als geneesmiddel geregistreerd.

### 3.3. Absorptie, metabolisme, uitscheiding

Slechts een klein gedeelte (5 à 10%) van oraal toegediend natrium- of calciumedetaat wordt uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd (2). Edetaat wordt niet gemetaboliseerd en hoofdzakelijk uitgescheiden in de vorm van calciumedetaat (2). Na intraveneuze toediening van calciumedetaat wordt 50-6-% binnen 1 uur, 83% binnen 2 uur, 95% binnen 4 uur en 95-97% binnen 24 uur uitgescheiden in de urine (2,18,19). Vergelijkbare waarden zijn gevonden voor natriumedetaat (2,18).

---

<sup>1</sup> Calcium edetaat is toegepast bij de indicaties genoemd onder 1 en 6; in alle andere gevallen is natriumedetaat gebruikt.

De uitscheiding geschiedt via glomerulaire filtratie en een actieve afscheiding door de tubuli (19). De uitscheidingsnelheid is niet afhankelijk van diurese of van pH (2,19). Bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt de uitscheiding vertraagd (2). Als halfwaardetijd van eliminatie na intraveneuze toediening wordt in de literatuur zowel voor natrium- als calciumedetaat een tijdspanne van 20-60 minuten vermeld (2,18).

### 3.4. Bijwerkingen van natrium- en calciumedetaat

De literatuur, vooral die uit de jaren vijftig, maakt melding van bijwerkingen van natrium- en calciumedetaat, waarbij men zich dient te realiseren dat in genoemde periode dikwijls met hoge doseringen is gewerkt. Na 1960 is men de dosis gaan beperken tot gewoonlijk 50 mg/kg per dag, met een maximum tot 3,0 – 3,5 gram. Naast bijwerkingen die het gevolg zijn van (te) hoge doseringen, is het waarschijnlijk dat een aantal bijwerkingen te herleiden zijn tot een te snelle of te sterke onttrekking aan het lichaam van calcium en sporenelementen als zink.

#### Thromboflebitis

Zouten van edetaat blijken sterk weefselirriterend te zijn (16). De subcutane en intramusculaire toediening ervan zijn uitermate pijnlijk (20). De intraveneuze toediening veroorzaakt een brandend gevoel ter hoogte van de injectieplaats: extravasatie dient vermeden te worden (2, 20, 22).

Tromboflebitis kan optreden bij het gebruik van zowel natrium- als calciumedetaat. Volgens Seven (20) kan deze bijwerking grotendeels voorkomen worden indien edetaatconcentraties worden gekozen die de 0,5% in glucose-, zout-, fructose- of Ringer-lactaatoplossingen niet te boven gaan,. Om de pijn van de toediening te verminderen wordt wel procaine of lidocaine aan de infusievloeistof toegevoegd.

#### Algemene reacties

Zogeheten algemene reacties treden meestal direct op na beëindiging van de toediening van het edetaat (20). Het is niet duidelijk of, en in hoeverre, dit verband houdt met het onttrekken van calcium of spoorelementen, in het bijzonder zink. In de literatuur worden geregeld bijwerkingen als een gevoel van malaise, moeheid, extreme dorst, soms voorafgegaan door gevoelloosheid, tintelingen en geeuwen beschreven (2, 20, 23, 24, 80). Deze symptomen kunnen gevolgd worden door plotselinge koorts, soms gepaard gaand met koude rillingen, die zelfs 12-18 uur kunnen aanhouden. Een te hoog gehalte aan urinezuur in het bloed (hyperuricemie) zou bij ongeveer 20% van met edetaat behandelde patiënten optreden (29).

Voorts treden vaak stoornissen op van het maag-darmstelsel, in de vorm van misselijkheid, braken en diarree, en verder voorbijgaande paresthesieën, pijn laag onderin de rug, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijnen en gebrek aan eetlust. De

stoornissen zvan het maagdarmsstelsel zouden volgens Clarke en medewerkers in ernst en frequentie verminderen indien gelijk pyridoxine wordt toegediend (25).

#### Histamine-achtige reacties

Reacties als niezen, verstopte neus en zo nu en dan tranende open, treden vooral op tegen het einde van de toediening van edetaat, althans indien doseringen worden gebruikt boven de 3 gram per keer (2, 20). Deze reacties doen vermoeden dat edetaat een effect heeft op histamine, maar er zijn geen gegevens beschikbaar die dit vermoeden kunnen staven.

#### Huid- en slijmvliesaandoeningen

Edetaat kan huidreacties en slijmvliesaandoeningen veroorzaken (80). Deze worden vooral in het neus-kaakgebied aangetroffen, meestal in de vorm van rode (erythemateuze), vlekachtige (maculeuze), en later bultvormige (papi;euze) aantastingen van de huid. In een latere fase kunnen ook de mondhoeken, kin, voorhoofd, romp of ledematen worden aangetast. Ook zijn gevallen gerapporteerd van blazen (bullae) en zweertjes (ulceraties) in het mondslijmvlies (20). De genoemde verschijnselen lijken niet vaak voor te komen (20) en verdwijnen overigens snel na het staken van de toediening van edetaat.

Onduidelijk is in hoeverre de genoemde huidreacties terug te voeren zijn op een tijdens de edetaattoediening ontstaand pyridoxine- of zinktekort. Een aantal onderzoekers vermeldt dat een aanvullende behandeling met een vitamine B complex, waaronder pyridoxine, een door edetaat veroorzaakte huid-aandoening kan doen genezen, doch niet in alle gevallen (2, 25, 26).

#### Hypotensie

Toediening van natriumedetaat kan de bloeddruk doen dalen (10, 20, 28). Het is onduidelijk hoe vaak deze bijwerking voorkomt bij de mens (20). In een onderzoek van Soffer en medewerkers (10) daalde bij 12 van de 18 patiënten de bloeddruk; bij 4 van hun trad ernstige orthostatische hypotensie op.

#### Bijwerkingen op hart en vaten

Natriumedetaat oefent een negatief inotrop effect uit op het hart en antagoneert ook de onotrope en chronotrope effecten van digitalisglycosiden (2). Bij snelle intraveneuze toediening kunnen zich stoornissen in het hartritme (aritmieën) ontwikkelen. Daarnaast kan tachycardie optreden (24). Bij langzame toediening (70mg/min) kan een bradycardie ontstaan (10). De effecten op het hart worden wel in verband gebracht met een afname van geïoniseerd calcium (10). In de literatuur wordt voorts melding gemaakt van hartdecompensatie als gevolg van een overmatige natriumbelasting (1).

Recentelijk is een geval van vaatontsteking toegeschreven aan behandeling met edetaat (81).

### Nefrotoxiteit

Toediening van natrium- of calciumedetaat in doseringen van totaal 3 tot 210 gram kan tot ernstige nierfunctiestoornissen leiden, zelfs met dodelijke afloop (6-8, 30-35).

Mogelijk is natriumedetaat iets toxischer dan calciumedetaat (LD<sub>50</sub> bij ratten resp. 2.000 en 6.000 mg/kg (5)), maar een overtuigend bewijs is moeilijk te leveren omdat in beide gevallen slechts calciumedetaat wordt uitgescheiden.

Jones en Pratt (5) schatten de LD<sub>50</sub> voor natriumedetaat bij de mens op minder dan 175 mg/kg.

Halstead (80) stelt dat nefrotoxiciteit vooral kan voorkomen na intraveneuze toediening van edetaat.

Bij tenminste een negental overleden patiënten zijn histologische gegevens verzameld. In al deze gevallen heeft men een nieraandoening gevonden, veelal gekenmerkt door tubulaire vacuolisatie en beschadiging van de proximale tubulus (7, 8, 23, 36). Seven (20) heeft de histologische preparaten van Dudley (30), Vogt en Cottier (31) en van Foreman (7) vergeleken en aangetoond dat de beschadigingen bij de mens overeenkomst vertonen met die bij de rat. Uit histologisch onderzoek (7, 35, 36) blijkt dat herhaalde doseringen van meer dan 62,5 mg/kg per keer bij ratten een nierbeschadiging kunnen veroorzaken. Hoe hoger de dosis, des te sneller treedt het effect op. Zo kan een enkele toediening reeds voldoende zijn als de dosis hoger is dan 3 mg/kg. Op grond van extrapolaties schat Foreman (7) dat voor de mens 50 mg/kg een veilige dosering is (zie ook verder).

In de literatuur is veel aandacht besteed aan de oorzaak van de tubulaire beschadigingen. Zo heeft men gedacht aan een uitputting van essentiële metalen, aan een afzetting van metalen in de nier en aan de mogelijkheid dat hypercalciemie of loodvergiftiging predisponerende factoren zijn. Sommige auteurs (35, 36) achten het bewijs dat uitputting of afzetting van metalen in het geding is, onvoldoende. Het is denkbaar dat het terug-resorptiemechanisme van metalen in de niertubuli een bepaalde capaciteit bezit, zodat een groot aantal van metalen tot een beschadiging kan leiden. Ook is er wel een relatie gelegd met de nefrotoxiciteit van sucrose en mannitol (20).

Andere toxische verschijnselen die in dit verband genoemd kunnen worden zijn albuminurie, hematurie, sedimentafwijkingen en stoornissen in de urineproductie (polyurie, oligurie en anurie). In een aantal gevallen treden klachten op met betrekking tot de urnelozing (urineretentie en dysurie). De disurese kan soms toenemen tot 2,5 – 3 liter per dag (7). Als predisponerende factor wordt een reeds bestaande nierfunctiestoornis aangegeven (20, 37, 38).

Samenvattend kan gesteld worden dat natrium- en calciumedetaat nefrotoxisch zijn. Bij doseringen boven 50 mg/kg per keer kan vooral na herhaalde toediening een meestal omkeerbare tubulaire beschadiging ontstaan. Soms kan een dergelijke nieraandoening evenwel de dood tot gevolg hebben.

### Hypocalciëmie

Te snelle toediening van natriumedetaat kan leiden tot tetanie, convulsies, aritmieën en ademstilstand, verschijnselen die terug te voeren zijn tot een snelle daling van het geïoniseerd-calciumgehalte in het plasma, met een snelle uitputting van de mobiele calciumvoorraden (8, 18). Deze hypocalciëmie kan volgens Halstead (80) snel bestreden worden met intraveneus toegediend calciumgluconaat.

Deze bijwerkingen zijn zelden of nooit gezien bij de mens, indien althans de toediening van edetaat niet sneller plaatsvindt dan 15 mg/minuut (20). Wel neemt na toediening van edetaat de calciumuitscheiding in de urine duidelijk toe (18).

Bijwerkingen als een toename in reflexactiviteit, gevoelloosheid en tintelingen vooral in de vingers en rond de mond zijn wel in verband gebracht met een lichte daling van de calciumspiegel. Of deze verklaring juist is, is echter onduidelijk (20). Volgens Seven (20) kunnen deze effecten met een geringere frequentie ook optreden bij gebruik van calciumedetaat.

Volgens Spencer (18) ontstaat na toediening van natriumedetaat een subklinische hypocalciëmie met een afname van de renale uitscheidingen van geïoniseerd calcium en een toename van totaal calcium. Mogelijk is er ook een toegenomen tubulaire terugresorptie van calcium (18).

Gelijktijdig met de daling van het serumcalcium stijgt het parathormoon kortdurend.

De calciumuitscheiding is onder meer bestudeerd door radioactief calcium ( $^{45}\text{Ca}$ ) één week voor natriumedetaat toe te dienen (39). Dit resulteerde in een verdubbeling van de calciumuitscheiding ( $^{40}\text{Ca}$  en  $^{45}\text{Ca}$ ) tijdens en kort na het edetaatinfuus. Ook na toediening van calciumedetaat werd een toename van  $^{45}\text{Ca}$ -uitscheiding waargenomen (39).

Men heeft bij proefdieren geen aanwijzing gevonden voor boterosie of mobilisatie van de calciumreserve (40).

Halstead (80) heeft de indruk dat edetaat bij mensen de botstructuur niet aantast, doch eerder verbetert.

### Hypoglykemie en glucosurie

Een te laag glucosegehalte in het bloed (hypoglykemie) kan zich voordoen wanneer patiënten met suikerziekte behandeld worden met zowel zinginsuline als edetaat (29, 41). Voordat door zinkchelatie zinkinsuline sneller vanuit de injectieplaats wordt geabsorbeerd, kunnen er meer hypoglykemische perioden optreden.

Ook bij de toediening van natriumedetaat aan andere patiënten, vooral die lijdend aan de ziekte van Wilson, kan hypoglykemie, en overigens ook glucosurie, optreden (2, 20, 24).

### Anemie

De literatuur meldt enkele gevallen van een vermindering van het hemoglobinegehalte in het bloed (anemie) (10, 20, 29, 81). Ook kan een onderdrukking van de beenmergactiviteit optreden (23).

### Invloed op de stolling

Alhoewel natriumedetaat door het wegvangen van calcium de stolling kan remmen, zijn bij de diverse toepassingen de edetaatconcentraties te laag om een dergelijk effect te kunnen uitoefenen.

### Beïnvloeding van overige elektrolyten, mineralen, vitaminen e.a.

De literatuur rept weinig over de beïnvloeding van mineralen en dergelijke, behalve in het geval van patienten met vergiftigingen met zware metalen. Er wordt gesteld dat behandeling met edetaat de uitscheiding via de urine van magnesium, zink en andere spoorelementen doet toenemen.

Mogelijk vermindert de kaliumspiegel en neemt de kaliumuitscheiding via de urine toe (2). De daling van de plasma magnesiumconcentratie berust mogelijk op een verdunnings-effect van de infusievloeistof (42).

Er bestaan vele aanwijzingen dat er een duidelijk zinkverlies plaatsvindt na toediening van edetaat (26, 25, 43). Een zinkverlies via de urine zou verantwoordelijk kunnen zijn voor een aantal bijwerkingen. Of er ook koperverlies optreedt, is onduidelijk (43). Mogelijk neemt de uitscheiding van cadmium, lood, mangaan en vanadium toe (43).

Het effect op de fosfaatuitscheiding is wisselend (18). In sommige gevallen worden fosfaten in de urine aangetroffen en wordt er een afname van de fosfaatspiegels waargenomen (42). Voorts is het denkbaar dat edetaattoediening een pyridoxinetekort veroorzaakt. Een dergelijk tekort zou verantwoordelijk kunnen zijn voor de eerdergenoemde huidreacties.

Een aantal onderzoekers vermeldt dat toediening van edetaat bij personen met verhoogde cholesterolspiegels in het bloed een daling van cholesterol tot gevolg kan hebben (14, 26, 29, 43, 44). Het is overigens denkbaar dat een eventuele verlaging van de cholesterolspiegels voortkomt uit een wijziging in de zink- of koperhuishouding, of uit dieetmaatregelen en de toediening van lipotrope middelen.

### Teratogeniteit

Vooraf bij hoge doses blijkt edetaat bij dieren misvormingen tot gevolg te hebben (45, 46). Dit wordt toegeschreven aan een door edetaat veroorzaakt zinktekort. Gecombineerde toediening van zink en edetaat blijkt niet tot teratogene afwijkingen te leiden (46). Volgens Kimmel worden de toxische en teratogene effecten van edetaat bij ratten ongunstig beïnvloed door stress (45).

### Aanbevelingen ter vermindering van bijwerkingen

Seven (20) heeft een aantal regels opgesteld om de bijwerkingen van edetaatbehandeling te beperken;

- a. natrium- en calciumedetaat dienen uitsluitend toegediend te worden in concentraties van maximaal 0,5%;
- b. de toedieningssnelheid dient maximaal 15 mg/minuut te zijn;

- c. de dagdosis dient beperkt te worden tot 50 mg/kg met een maximum van 3,0 gram;
- d. na 5 dagen behandeling dienen 2 dagen rust aangehouden te worden;
- e. na 3 van dergelijke weken zou 1 week rust ingelast moeten worden;
- f. er dienen gelijktijdig vitaminen uit de B-reeks, in het bijzonder pyridoxine, te worden gegeven;
- g. bij langdurige toediening van edetaat moet regelmatig controle plaatsvinden van onder meer de nierfunctie (ureum) en het bloedsuikergehalte.

Meltzer en medewerkers (84) hebben de bijwerkingen van natriumedetaat beschreven op grond van hun ervaringen met 81 patienten. Het betrof in totaal 2000 infusen met 3,0 gram edetaat (0,5% concentratie) en een inlooptijd van 2 à 3 uur. Tekenen van nefrotoxiciteit worden niet gevonden. Wel trad bij 1-5% van de infusen hypotensie, hypocalciëmie, pijn ten gevolge van de injectie, thromboflebitis en gastro-intestinale klachten op. Zij achtten het niet onmogelijk, dat de toediening van natriumedetaat een embolie kan veroorzaken (25), al vonden zij daarvoor zelf geen aanwijzingen.

Samenvattend kan gesteld worden dat de bijwerkingen van natrium- en calciumedetaat sterk afhankelijk zijn van de gebruikte dosis en toedieningssnelheid. Indien men bovenstaande gedragsregels in acht neemt kan de frequentie en ernst van de bijwerkingen in het algemeen beperkt worden, al is waakzaamheid steeds geboden. De volgende bijwerkingen zijn het meest beschreven: lokale reacties zoals pijn rondom de insteekplaats; thromboflebitis; maag- en darmklachten zoals misselijkheid, braken, buikkrampen; huidreacties; paresthesieën en tintelingen, vooral in de vingers. Een toename van de bijwerkingen is te verwachten bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Onder bepaalde omstandigheden kan toediening van natriumedetaat de dood tot gevolg hebben.

### 3.5 Edetaat-chelatiebehandelingen

De edetaat-chelatiebehandeling wordt sinds een jaar of vijftwintig gepropageerd door onder meer the American Academy of Medical Preventics (47-53, 80). In Nederland wordt sinds kort aan deze behandeling aandacht besteed, zij het vooral via de populaire pers.

De behandeling is gebaseerd op de veronderstelling dat chelatie van calciumionen, gevolgd door uitscheiding van calciumedetaat, leidt tot verlaging van de calciumspiegel in het bloed. Daardoor zou de bijnierschilddklier gestimuleerd worden tot afgifte van parathormoon, met als gevolg een mobilisering van calcium om de calciumspiegels in het bloed te kunnen normaliseren (47-53). Deze mobilisering zou alleen betrekking hebben op pathologische afzettingen van calcium in bijvoorbeeld de bloedvaten, de huid, de gewrichten en de nieren, en dus ook uit de atheromateuze plaques, die hierdoor zouden slinken of verdwijnen. Botten en tanden zouden gespaard worden. Een en ander wordt verondersteld te leiden tot een verbetering van de bloeddorstromingen in de grote vaten en van de weefselperfusie (47, 53).

De edetaat-chelatiebehandeling beroept zich op een groot aantal indicaties, zoals atherosclerose, sclerotiserende hartkleppen, angina pectoris, hartverlammingen, seniliteit, claudicatio, sclerodermie ( 1, 21, 22, 24, 25, 29, 44, 47-53, 61, 80, 83),

In het algemeen betreft het ziekten die het gevolg zijn van een slechte bloeddorstrooming of veroorzaakt worden door een "verkalking" van de slagaderen of een overvloedige kalkvorming (47-53). De edetaat-chelatiebehandeling zou resulteren in een verbetering van de coronaire bloeddorstrooming, in een normalisering van de nierfunctie, in een afname van de hoeveelheid benodigde insuline bij diabetici en in een herstel van de ademhaling bij patiënten met emfyseem ( 29, 47, 52, 53). Daarnaast wordt van de edetaat-chelatiebehandeling een gunstige werking verondersteld bij de behandeling van de ziekte van Parkinson, multipole sclerose, collageenziekten, hypertensie, retinopathie, mongolisme (syndroom van Down) en kanker (47-53, 80, 83),

Ook wordt het wel aangeraden om "aderverkalking" op oudere leeftijd te voorkomen (52, 53).

Het betreft voor een deel suggesties die bij de mens niet of nauwelijks op hun waarde zijn getoetst.. Niet duidelijk is hoe de aandoeningen van het centrale zenuwstelsel behandeld kunnen worden met edetaat, waarvan bekend is dat het slechts moeizaam de zogeheten bloed-hersenbarrière passeert (83).

Naast het verwijderen van calcium uit de atheromateuze plaques wordt voor natriumedetaat nog een aantal andere werkingen geclaimd (47, 48, 52, 53, 80). Edetaat zou een remmend effect bezitten op het enzym fosfodiesterase, en daardoor de concentratie van cyclisch AMP en de AIP-productie in de mitochondriën doen toenemen (47). Van edetaat wordt voorts verwacht dat het in de cel de zware metalen wegvangt, die daar allerlei biochemische processen zouden beschermen door het vertragen van bepaalde degeneratieve processen, in het bijzonder de "lipid-peroxidatie" (80). Gesteld is dat edetaat een verbetering geeft van de zink/koperverhouding, en daardoor het vetmetabolisme in gunstige zin beïnvloedt. Via verschillende processen zou de bloeddruk verlaagd worden en de flexibiliteit van erythrocyten toenemen, Ook wordt aan edetaat toegeschreven dat het de samenklontering (aggregatie) van bloedplaatjes vermindert. Het zou in de cel in gunstige zin de verhouding tussen calcium en magnesium beïnvloeden (47, 54). Ook denkt men aan een verwantschap met de werking van calciumantagonisten (48, 56). Verder is gemeld dat edetaat via stimulering van de bijnierschilddklier de omzetting van collageen bevordert (42, 47). De edetaat-chelatiebehandeling bezit volgens Gordon en Vance (47) ook een psychologisch effect. Als een effectieve benadering van de last van een ziekte te verlichten of weg te nemen ontbreekt, zou volgens deze auteurs de edetaat-chelatiebehandeling een behandelingswijze bieden "die aanvaardbaar is voor de patiënt en anderen schijnt te helpen".

Voorstanders van edetaat-chelatiebehandeling bepleiten het treffen van aanvullende maatregelen, zoals een intensief dieetprogramma (bij voorkeur een anti-atherogeen dieet en het gebruik van lipotrope middelen); hydrotherapie; lichaamsbeweging; het stoppen met roken; gebruik van hyperbare zuurstof en het middel Gerovital (52, 53).

"De chelatietherapie houdt een complete wijziging van de eetgewoonte en de zorg voor zijn gezondheid van de patiënt in, .. Iedereen, die zich niet volkomen inzet voor het ontwikkelen van een goede zorg voor zijn gezondheid kan de chelatietherapie maar beter laten voor wat zij is, De chelatietherapie is geen eindpunt, maar een heel belangrijke maatregel, welke dient te worden aangevuld met een strikt dieet, lichaamsbeweging, een betere levensstijl en "hydrotherapie" (53)".

De behandeling wordt wel ontraden voor patiënten lijdend aan lever- of nieraandoeningen (53).

Als een verbetering geacht wordt te zijn bereikt, dan wordt de patient geadviseerd zich met een bepaalde frequentie te onderwerpen aan "onderhoudsbeurten" van kortere duur (27, 49, 52, 53).

De edetaat-chelatiebehandeling is volgens de voorstanders gewoonlijk veiliger dan chirurgisch ingrijpen (al worden de bijwerkingen die beschreven zijn in § 3.4 over het algemeen erkend), het zou een fundamentele geneeswijze zijn, die het kwaad aan de bron aanpakt en operaties voorkomt, terwijl de kosten slechts een fractie bedragen van de doorsnee hart- en vaatoperatie (51-53).

### 3.6 Wijze van uitvoering van de edetaat-chelatiebehandeling

Bij de edetaat-chelatiebehandeling (1m 24m 29, 49, 52, 53, 61) bestaat de behandeling uit de intraveneuze toediening van 50 mg/kg natriumedetaat, met een maximum van 3,0 gram per keer, in 500 1000 ml infusievloeistof meestal een Hartman-(Ringer-lactaat) oplossing. Volgens een onderzoek, dat is verricht door het Rijksinstituut voor Geneesmiddelenonderzoek kan bij toevoeging van een oplossing van natriumedetaat aan een Hartmann's oplossing en aan een Ringers-lactaatoplossing, afhankelijk van de pH (zuurgraad), een neerslag worden gevormd. Deze neerslag kan soms langzaam ontstaan. Ook door de toevoeging van andere geneesmiddelen kan een neerslag optreden.

Aan de infusie-oplossing wordt een aantal geneesmiddelen toegevoegd, zoals heparine (1000-5000 E) ascorbinezuur (tot 10 g), vitamine B-complex, pyridoxine (tot 100 mg), vitamine B<sub>12</sub> (1 mg), lidocaine (tot 400 mg), magnesiumsulfaat of chloride (tot 10 mmol) en eventueel prednisolon. Lidocaine wordt gegeven om de pijn van het infuus te verminderen, en prednisolon en heparine om thromboflebitis te voorkomen. Overigens zij opgemerkt dat het edetaat in aanwezigheid van calcium wordt toegediend omdat Ringer-lactaat circa 80 mg calcium per liter bevat.

De infusie-oplossing laat men minimaal 3 uur inlopen (meestal ca 4 uur). Een behandeling bestaat gewoonlijk uit 20-4- infusen, enigszins afhankelijk van de aandoening.

Naast het geven van edetaatinfusen wordt er een aantal ondersteunende maatregelen genomen die de veiligheid en effectiviteit van de behandeling ten goede zouden komen. Dit houdt de dagelijkse toediening in van onder meer ascorbinezuur (1-2 mg), ijzer (indien nodig), zink (20-75 mg), mangaan, chroom (100-200 mg), en overige vitamines als foliumzuur, nicotinezuur (tot 400 mg), vitamine A (25.000 IE). Daarnaast vindt toediening plaats van extra pancreasenzymen, extra hormonen (schildklierhormonen, estrogeen en jodium). De levensstijl dient te veranderen en het gebruik van cafeïne, tabak en alcohol moet worden vermeden. Het voedsel moet veel vezel bevatten en weinig vet, suiker en fosfaat.

### 3.7 Evaluatie van de werkzaamheid van de edetaat-chelatiebehandeling

De discussie over de effectiviteit van de edetaat-chelatiebehandeling is even oud als de behandeling zelf. In de Verenigde Staten van Amerika (1, 57, 58, 78), Nieuw Zeeland (55, 50) en Australië (60) menen wetenschappelijke instanties dat een voldoende bewijs voor de effectiviteit van deze behandeling ontbreekt. In Nederland heeft het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde eenzelfde standpunt naar voren gebracht (24).

Voorstanders van de chelatiebehandeling zijn hiertegen in het geweer gekomen (37, 56, 61, 62, 63, 65). De belangrijkste argumenten worden in het navolgende besproken. Een probleem daarbij is dat door voorstanders veel casuïstiek wordt vermeld, met dikwijls onvoldoende informatie. Een aantal artikelen dateert van jaren her en verschaft geen informatie over de behandelingswijzen die thans gangbaar zijn. Tenslotte zijn enkele artikelen gepubliceerd in niet algemeen bekende of moeilijk toegankelijke tijdschriften.

Clarke en medewerkers publiceerden in 1956 een verslag van een open en ongecontroleerd onderzoek bij patiënten met angina pectoris (25). Zij behandelden een twintigtal patiënten met angina pectoris met 5 gram natriumedetaat per dag gedurende 5 dagen, gevolgd door 2 dagen rust. Een behandeling bestond gemiddeld uit 35 (15-60) infusen. Eén patiënt overleed. De auteurs weten dit aan een calciumembolus in de hersenen die afkomstig zou zijn uit een grote arteriële plaque. De behandeling zou bij de overige 19 patiënten een opvallende verlichting van symptomen tot gevolg hebben gehad. De publicatie vermeldt dat het electrocardiogram bij 6 patiënten tijdens de behandeling verbeterde (25).

In 1960 beschreef Clarke in een redactioneel commentaar zijn gunstige ervaringen met chelatiebehandeling bij enige honderden patiënten het hart- en vaatziekten. Hij stelt dat hij de beste resultaten verkreeg bij patiënten met intermitterende claudicatiëklachten. Allen konden na behandeling beter lopen. De huidskleur en huidtemperatuur verbeterden (54). De resultaten bij angina pectoris waren volgens Clarke eveneens goed, hoewel niet vergelijkbaar met de resultaten bij intermitterende claudicatio. Van de patiënten met angina pectoris ondervond 87% een doorgaans

blijvende verlichting van symptomen. De sterfte nam aantoonbaar af, aldus deze auteur (54).

De verhoogde serumcholesterolwaarden bij patiënten met vaatziekten en familiale hypercholesterolemie zouden volgens Clarke gedurende lange tijd kunnen worden verlaagd door toediening van edetaat (54). Hij gebruikte de cholesterolwaarde als controleparameter bij het gebruik van de chelatiebehandeling.

Meltzer en medewerkers (68) behandelden in eerste instantie in een open onderzoek 10 patiënten met 3,5 gram natriumedetaat, 2 tot 4 maal per week. Van deze personen hadden er 6 een hartinfarct doorgemaakt, 9 bezaten een afwijkend electrocardiogram, 3 hadden een vergroting van het hart en 3 claudicatioklachten met angina. Na 20 infusen was er een rustperiode van 10 dagen. Na 3-4 maanden werd de edetaatbehandeling op verzoek van de patiënten gestaakt omdat er geen verbetering was opgetreden. De meeste van hen vermeldden echter 2-3 maanden na het beëindigen van de behandeling alsnog een verbetering. De patiënten werden teruggeroepen en opnieuw onderzocht. Bij 9 personen bleken de angineuze klachten te zijn verminderd. Bij 5 ging dit gepaard met een verbeterd electrocardiogram en een verminderd mitroglycerinegebruik. Het duidelijkste effect trad volgens de auteurs op bij de 3 patiënten met een vergroting van het hart, niet alleen subjectief maar ook objectief in de vorm van een röntgenologisch aantoonbare reductie van de grootte van het hart.

De 3 patiënten met claudicatio vertoonden geen verbetering. De onderhavige publicatie maakt terloops ook melding van een tweetal reumatische patiënten, bij wie de edetaatbehandeling tot een vermindering van klachten zou hebben geleid.

Meltzer en de zijnen (50) stelden vast dat de combinatie van al deze verbeteringen de chelatie tot een effectieve behandeling bij hart- en vaatziekten maakt.

In 1963 herriepen zij echter deze conclusie naar aanleiding van een vervolgonderzoek (69). De 10 patiënten uit hun eerste onderzoek kregen nog meer edetaatinfusies (maximaal 76). Vijf hunner overleden aan een hartinfarct 13-26 maanden na het begin van de chelatietherapie. Bij een drietal werden bij obductie geen aanwijzingen gevonden voor calciumverwijdering uit de coronaire plaques. Bij degenen die nog in leven waren vertoonde het electrocardiogram geen verbetering, al ondervonden 2 patiënten subjectief een verbetering van klachten.

Een tweede groep van 28 patiënten kreeg infusies van edetaat toegediend. Onmiddellijk hierna voelden 2 patiënten zich beter, hetgeen volgens de auteurs onder meer bevestigd werd door het electrocardiogram. Drie maanden later voelden 18 patiënten zich beter dan voorheen. Na 18 maanden bleken evenwel 7 patiënten te zijn overleden, 2 waren slechter, 3 onveranderd en 13 patiënten toonden een verbetering ten opzichte van de toestand vóór het begin van de behandeling.

Het derde onderzoek was opgezet als dubbelblind onderzoek. Het betrof hier 9 patiënten die zowel edetaat als placebo kregen toegediend. Halverwege het onderzoek weigerden 3 patiënten een verdere behandeling wegens het uitblijven van verbetering. Het resterend aantal patiënten was te gering om verantwoord conclusies te kunnen trekken.

De auteurs vatten hundiverse bevindingen als volgt samen (69). De door hen toegepaste vorm van chelatiebehandeling leidt bij circa 60% van de patiënten tot een tijdelijke verbetering van angineuze klachten binnen 3 maanden na de behandelingsperiode. Dergelijke verbeteringen kunnen huns inziens toegeschreven worden aan een placebo-effect, en wellicht aan de intensieve medische zorg tijdens het langdurig onderzoek. Zij concludeerden dat chelatiebehandeling het natuurlijk verloop van de ziekte niet wezenlijk wijzigt, en geen bescherming biedt tegen nieuwe infarcten en tegen de dood. Bij obductie bleek er geen sprake te zijn van een afdoende ontkalking van coronaire plaques.

In 1964 vermeldde Lamar de resultaten van obductie bij 2 diabetici die met edetaat behandeld waren. Er viel geen schade aan milt, lever en nieren te constateren (27). Twee jaar later beschreef hij 3 ziektegevallen, doch geen gegevens die een wetenschappelijk verantwoorde beoordeling van de werkzaamheid van de edetaatbehandeling mogelijk maken (29).

Leipzig en medewerkers (42) dienden in een ongecontroleerd onderzoek natriumedetaat toe aan 32 patiënten met reumatoïde arthritis of, indien dit niet verdragen werd, magnesiumedetaat. Na 30-40 infusies werd de behandeling geëvalueerd en, indien werkzaam, voortgezet.

Van de patiënten reageerde 84% in meer of mindere mate op de edetaatbehandeling. Deze groep onderzoekers meent dat de gunstige resultaten terug te voeren zijn op een door edetaat opgewekte stimulering van de bijnierschors en zodoende op een normalisering van het bindweefselmetabolisme.

Nikitina en Abramova (70) vermeldden een ongecontroleerd onderzoek met 5 gram natriumedetaat bij 25 patiënten met hartziekten, 8 met cerebrovasculaire ziekten en 7 met perifere vaatziekten. Twaalf hunner leden ook aan te hoge bloeddruk. De behandeling bestond uit het toedienen van 10-25 infusies. Bij 36 van de 40 patiënten werd een verbetering vastgesteld. Bijwerkingen werden niet waargenomen.

Brucknerova en Tulacek (72) verrichtten een ongecontroleerd onderzoek bij 31 patiënten met atherosclerose in de benen. In dit geval werd 3 gram natriumedetaat toegediend gedurende 35 chelatiebehandelingen. Zij concludeerden uit hun onderzoek dat chelatie de aangewezen behandelingsmethode is bij slagaderlijke vaatafsluitingen en claudicatio (zonder gangreen).

Casdorph (21) beschreef een ongecontroleerd onderzoek bij 18 patiënten met atherosclerotische hartziekten. Hij gebruikte hartscintigrafie ( $^{99m}\text{Tc}$ ) om de linker ventriculaire ejection fractie voor en na de toediening van in totaal 20 infusies met 3 gram natriumedetaat te bepalen. De onderzoekers meldden dat alle patiënten klinisch verbeterden en dat bij 16 patiënten de angina verdween en de linker ventriculaire ejection fractie toenam met bijna 6%.

Casdorph (22) heeft een soortgelijk onderzoek uitgevoerd bij patiënten met uiteenlopende hersenaandoeningen. Bij 15 patiënten werd voor en na toediening van

ongeveer 20 infusies met 3 gram natriumedetaat, de bloeddorstrooming in de hersenen met behulp van <sup>99m</sup>Tc bepaald. Voor 14 patiënten werd een verbetering van de bloeddorstrooming en voor alle 15 patiënten een klinische verbetering beschreven (22).

In beide onderzoeken traden geen ernstige bijwerkingen op.

Wel kwamen lokale pijn, misselijkheid en braken, droge mond, tintelingen en paresthesieën voor. Bij één patiënt trad hematurie en proteïnurie op, echter zonder tekenen van nierfunctiestoornis (21, 22).

McDonagh en medewerkers (72) onderzochten bij 57 patiënten met cerebrovasculaire afsluiting het effect van natriumedetaat (zonder opgave van dosering), aangevuld met vitaminen en mineralen. Om de mate van afsluiting te bepalen werd een methode genaamd oculocerebrovasculometrie gebruikt. Zij vonden dat na gemiddeld 28 kinfusies de cerebrale doorbloeding bij 88% van de patiënten verbeterde.

Van der Schaar (85) heeft onlangs een open, ongecontroleerd onderzoek besproken bij 111 patiënten. Van deze patiënten leden er 50 voornamelijk aan perifere vaataandoeningen, 10 aan cerebrovasculaire stoornissen, en 11 hadden andere ziektebeelden. Volgens de onderzoeker werden door toediening van natriumedetaat de beste resultaten geboekt bij patiënten met perifeer vaatlijden. Beschrijving van patiënten, gebruikte methoden en getalsmatige gegevens ontbreken volledig.

Hij vermeldt (85) dat natriumedetaat relatief het nuttigst zou zijn voor de behandeling van niet te opereren patiënten.

Bij de ernstigste gevallen van coronairlijden zou toediening van natriumedetaat relatief het beste effect sorteren. Van de 40 personen uit deze groep overleden er 4 tijdens de vier maanden die de studie in beslag nam. Van der Schaar stelt dat dit aantal niet wezenlijk afwijkt van wat bij conventionele therapie zou mogen worden verwacht; hij voegt daaraan toe dat de kenmerken van patiënten die de edetaat-chelatiebehandeling ondergaan niet representatief zijn voor de doorsnee persoon met coronairlijden.

Bij de overige groepen patiënten werd geen of een althans minder duidelijke verbetering van de gezondheidstoestand bereikt.

Naast onderzoek bij de mens zou ook onderzoek bij dieren aanwijzingen kunnen opleveren voor een eventuele therapeutische werkzaamheid van natriumedetaat. De Commissie zijn evenwel geen gegevens bekend van studies waarin adequate diermodellen van atherosclerose (zoals de erfelijk met atherosclerose belaste Watanabe-konijnen) zijn gebruikt. Wel is edetaat getest in een diermodel voor ischemie van de hartspier (86).

Bij varkens werd gedurende 2 uur een kransslagader afgesloten, waardoor de bloedvoorziening van de hartspier verminderde (ischemie). De dieren werden vervolgens gedood, en de hartspier werd verwijderd voor nader onderzoek. Uit de spiercellen werden de zogeheten mitochondriën geïsoleerd. Het functioneren van deze celstructuren werd in vitro bestudeerd, al dan niet na toevoeging van edetaat. Edetaat

leidde tot een vrijwel volledig herstel van onder meer de productie van ATP, al blijft het tempo van deze celprocessen vertraagd.

Het hier beschreven onderzoek werpt enig licht op de mogelijke rol van calciumionen na een acute verstoring van de hartfunctie, maar is overigens niet relevant voor een beoordeling van de betrokkenheid van calcium, en de werkzaamheid van natriumedetaat, bij (chronische) aandoeningen als atherosclerose.

### 3.8. Kritieken op de edetaat-chelatiebehandeling

Een groot aantal auteur heeft de in de vorige paragraaf besproken artikelen van commentaar voorzien. Dit commentaar is van tweeërlei aard. Allereerst wordt een overzicht gegeven van de kritiek die betrekking heeft op de uitvoering van het onderzoek en de interpretatie van de gegevens.

Vervolgens wordt de kritiek besproken die zich richt op het bewijsmateriaal in totaliteit. Deze laatste kritiek heeft als kern dat het ongecontroleerde onderzoek met betrekking tot de edetaat-chelatiebehandeling niet of nauwelijks gevolgd is door gecontroleerd onderzoek, dat wil zeggen experimenten waarin de effectiviteit van de edetaatbehandeling in een zogeheten dubbelblind opzet vergeleken wordt met een controleconditie (het liefst een placebo-behandeling).

De kritiek op de wijze van uitvoering van het onderzoek naar de edetaat-chelatiebehandeling is bondig samengevat door Scott (55). Deze auteur (55) wijst erop dat de door Lamar (27) beschreven resultaten van een obductie bij een tweetal diabetici met ernstige vaatziekten die succesvol met edetaat behandeld zouden zijn, niettemin de aanwezigheid van ernstige atheromateuze ziekten aantonen. Scott verwijt voorts Clarke en diens medewerkers (60) dat zij waarnemingen met betrekking tot de calciumverwijdering in een geval van nefrocalci8nosis, zonder bewijs van toepassing verklaren op wat er zou kunnen gebeuren in de arteriële bloedsomloop. Het andere artikel van Clarke (25) voldoet volgens Scott niet aan de huidige wetenschappelijke maatstaven. Zo wordt er in dat artikel beweerd dat bij 6 patiënten het electrocardiogram verbeterde. De gepubliceerde afbeeldingen zijn echter niet geschikt om dit te bevestigen. Ook wordt er door Clarke c.s. (25) een obductie beschreven waarvan de bevindingen niet correleren met et concept van calciumverwijdering uit de atheromateuze plaques, aldus Scott (55).

De vaak in het voordeel van edetaat-chelatiebehandeling geciteerde artikelen vfan Wilder (73) en Bolick (74) suggereren, op grond van in vitro onderzoek van arteriën, dat calcium uit atheromateuze plaques verwijderd kan worden met 5% natriumedetaat (73) of 10% ammoniumedetaat (74). Wilder (73) veronderstelt dat de calciumafzetting in plaques in vivo in evenwicht is met calcium in het bloed en dat verlaging van het calciumgehalte in het bloed zal leiden tot een mobilisering van calcium uit de plaques. Scott (55) merkt echter op dat de logische stap om deze theorie in vivo te testen door Wilder niet is uitgevoerd. Scott besluit met te stellen dat, zo er al sprake is van een verbetering van symptomen bij patiënten, het verrichte onderzoek niet duidelijk maakt

of deze het gevolg zijn van de edetaat-chelatiebehandeling op zich of van de aandacht voor de patiënt en van een verandering in diens leefwijze.

De algemene kritiek is onder meer verwoord door instanties in de Verenigde Staten van Amerika, Nieuw-Zeeland en Australië.

Soffer (57, 58) wijst op het standpunt van de American Medical Association en de Californian Medical Association dat bij het vooralsnog ontbreken van voldoende bewijs de waarde van de edetaat-chelatiebehandeling voor de behandeling van atherosclerose met scepisis bekeken dient te worden. Uit uitgebreid eigen onderzoek trekt Soffer (57) de conclusie dat natriumedetaat voor de vaststelling van digitalisvergiftiging van geen waarde is, en dat voor de behandeling van ritmestoornissen die veroorzaakt zijn door digitalis, effectievere middelen voorhanden zijn. Hij besluit met te stellen: "Wij kunnen de chelatietherapie niet aanbevelen voor de behandeling van atherosclerose aangezien er geen gegevens zijn van gecontroleerde onderzoeken die de effectiviteit ervan aantonen" (57).

Craven en Morrelli (75) concluderen dat wegens het risico van ernstige niertoxiciteit en het gebrek aan bewijs voor de therapeutische waarde van edetaat deze behandeling als experimenteel beschouwd dient te worden. Dit houdt in dat toepassing ervan slechts onder zorgvuldige controle kan plaatsvinden in specialistische centra en dat de behandeling gegeven dient te worden door ervaren onderzoekers (75).

Ook volgens anderen (1. 76, 78) is er geen afdoend bewijs dat de edetaat-chelatiebehandeling effectief is bij atherosclerose; bovendien kunnen de bijwerkingen van dit middel fataal zijn. Het in 1981 verschenen rapport van de US Department of Health and Hyman Services (1) concludeert dat de edetaat-chelatiebehandeling voor de behandeling en preventie van atherosclerosis omstreden is, en dat er geen algemeen aanvaarde verklaring is voor de eventuele gunstige effecten van edetaat (1). De veiligheid ervan wordt in twijfel getrokken en de werkzaamheid bij patiënten is nooit met een goed uitgevoerd gecontroleerd onderzoek bevestigd.

In een recente uitgave van de Journal of the American Medical Association (78) wordt het standpunt medegedeeld van een groot aantal organisaties in de Verenigde Staten: American College of Physicians, the American Academy of Family Practice, the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, the American College of Cardiology en the American Osteopathic Association. Men is het erover eens dat de edetaat-chelatiebehandeling niet beschouwd kan worden als een acceptabele behandeling voor coronaire of andere arteriële atherosclerosis (78).

Scott (55) en Cole (59) vermelden het standpunt van de Medical Association of New Zealand. Deze organisatie heeft in de literatuur geen overtuigend bewijs kunnen vinden dat de edetaat-chelatiebehandeling effectief is bij hart- en vaatziekten en doet dan ook de aanbeveling deze behandelingswijze niet toe te passen. Cole (59) geeft naar aanleiding van een aantal ingezonden brieven (56, 63-66) op de publicatie van

Scott (56) het volgende commentaar. Hij heeft uitgebreid literatuuronderzoek verricht en tevens gecorrespondeerd met collegae in Engeland en de Verenigde Staten. Volgens hem bestaat er geen enkel Engelstalig artikel met betrouwbare aanwijzingen voor de werkzaamheid van de edetaat-chelatiebehandeling. De voorstanders verwijzen voortdurend naar onderzoeken waarvan later blijkt dat deze nooit in algemeen geaccepteerde wetenschappelijke bladen zijn beschreven (59).

Tenslotte heeft onlangs de geneesmiddelencommissie van Australië uitgesproken dat de beschikbare literatuur geen bewijs bevat voor de effectiviteit van de edetaat-chelatiebehandeling bij de behandeling van atherosclerose of degeneratieve vaatziekten, en dat de bijwerkingen van een dergelijke behandeling ernstig kunnen zijn (60).

"Vijfentwintig jaar na de introductie van de chelatiebehandeling, hebben de voornaamste pleitbezorgers ervan nog steeds geen grootschalig objectief onderzoek opgezet, ondanks het feit dat er enorme bedragen zijn binnengekomen bij de chelatieklinieken in Noord Amerika. Op de voorstanders rust de last om een onderzoeksprotocol voor te bereiden dat een onafhankelijke toets der kritiek kan weerstaan, om de gelden voor zo'n onderzoek te verschaffen, en te verzekeren dat er een onafhankelijke beoordeling komt van de resultaten" (55).

### 3.9 Samenvatting van hoofdstuk 4

Natrium- en calciumedetaat zijn vanaf 1950 in de geneeskunde toegepast, maar voor praktisch alle indicaties op goede gronden in onbruik geraakt. Niettemin is natriumedetaat opnieuw in de belangstelling komen te staan door toepassing in de zogeheten edetaat-chelatiebehandeling. Deze behandeling berust op de veronderstelling dat chelatie van calcium uiteindelijk leidt tot een tijdelijke verlaging van de calciumspiegel in het bloed. Om het evenwicht te herstellen, zou calcium vervolgens onder meer uit de atheromateuze plaques worden gemobiliseerd, die hierdoor zouden slinken of verdwijnen.

De edetaat-chelatiebehandeling zou een effectieve behandeling zijn voor een groot aantal aandoeningen die worden geweten aan een slechte bloedsomloop, ten gevolge van een verkalking van de arteriën of een overvloedige kalkvorming in het algemeen.

Naast een chelatie met calcium worden nog andere verklaringen voor de werkzaamheid van edetaat gesuggereerd.

De behandeling bestaat uit de langzame intraveneuze toediening van 50 mg/kg natriumedetaat per keer (maximaal 2,0 gram), waarbij een groot aantal middelen aan het infuus wordt toegevoegd (magnesium, calcium, vitamines, lidocaine, heparine). Het slagen van de behandeling zou mede afhangen van het treffen van aanvullende maatregelen, zoals de toediening van suppletiepreparaten; het volgen van een dieet;

het stoppen met roken; een beperking van het gebruik van alcohol en koffie; en veel lichaamsbeweging. De bijwerkingen blijken bij de gebruikte dosering over het algemeen mee te vallen, mits de juiste voorzorgen in acht worden genomen en de patiënt door deskundigen begeleid wordt. In de literatuur zijn echter tenminste 10 gevallen vermeld van een dodelijk verlopende bijwerking, vooral hypocalciëmie en ernstige nierbeschadigingen.

De discussie over de zinvolheid van de edetaat-chelatiebehandeling is net zo oud als de behandeling zelf.

Instanties in de Verenigde Staten, Nieuw Zeeland en Australië achten de bewijzen voor de effectiviteit van deze behandeling volstrekt onvoldoende.

De weinige artikelen die de edetaat-chelatiebehandeling tot onderwerp hebben, blijken onderzoek te beschrijven dat zelden voldoet aan gangbare wetenschappelijke maatstaven. Er is tot nu toe geen algemeen aanvaarde verklaring voor de veronderstelde gunstige werking van de edetaatbehandeling.

Uit het literatuuroverzicht kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

1. edetaat-chelatiebehandeling is een behandeling die bestaat uit de toediening van natriumedetaat met een groot aantal additiva.
2. De intensieve en voor de patiënt belastende behandeling is niet vrij van bijwerkingen, die echter bij een goede medische zorg en begeleiding niet levensbedreigend behoeven te zijn.
3. Voor iedere toediening dient men inzicht te hebben in de algemene conditie en de nier-, lever- en hartfunctie van de patiënt, middels onder meer de bepaling van ureum- of kreatiniewaarden en het maken van een electrocardiogram.
4. De edetaat-chelatiebehandeling wordt gecombineerd met het treffen van aanvullende maatregelen, zoals dieet, lichaamsbeweging, stoppen met roken, beperking van het gebruik van koffie en alcohol en de toediening van een groot aantal vitaminen en mineralen.
5. Ondanks een geweldig patiëntenaanbod is er tot nu toe geen wetenschappelijk bewijs dat de edetaat-chelatiebehandeling effectief is bij atherosclerose en de vele andere indicaties.
6. Er is tot nu toe geen algemeen aanvaarde verklaring voor de wijze waarop de edetaat-chelatiebehandeling effect zou kunnen hebben.

#### 4. STANDPUNT VAN DE COMMISSIE

De adviesaanvraag kan als volgt worden samengevat:

- a. welke zijn de indicaties voor chelatiebehandeling?
- b. welke zijn de contra-indicaties voor chelatiebehandeling?
- c. wat is de betekenis van haaranalyse?
- d. onder welke omstandigheden kan de behandeling met chelerende stoffen op verantwoorde wijze plaatsvinden?

Alvorens nader op de adviesaanvraag in te gaan, maakt de Commissie drie opmerkingen.

Het is pas dan terecht van chelatietherapie te spreken, als van toediening van chelerende stoffen een genezende werking bewezen is. Aangezien juist deze vraag thans ter discussie staat, zal de Commissie ofwel spreken van "edetaat-chelatiebehandeling" ofwel van toediening van natriumedetaat"<sup>3</sup>)

Haaranalyse kan op verschillende gronden worden toegepast. De commissie beperkt de beantwoording van vraag c tot haaranalyse voor zover aangewend hetzij als argument om natriumedetaat toe te dienen, hetzij voor de begeleiding van de behandeling.

Vraag c e d zijn alleen relevant voor de indicaties bedoeld onder d.

##### 4.1. Indicaties

Gezien de huidige stand van wetenschap is er één indicatie voor het aan de mens intraveneus toedienen van chelerende stoffen: het verwijderen van zware metalen (bijvoorbeeld lood) en radioactieve elementen (bijvoorbeeld plutonium) uit het lichaam, bij met aanvaarde methoden vastgestelde vergiftigingen of besmetting met deze stoffen (zie voor de details hoofdstuk 3).

De toediening van natriumedetaat voor het verlagen van de geïoniseerde calciumspiegels als diagnostische of therapeutische ingreep is achterhaald, omdat er thans betere methoden voorhanden zijn. Voor de therapie van hypercalciëmie, hoe dan ook veroorzaakt, en voor de behandeling van hartritmestoornissen, al of niet het gevolg van vergiftiging met digitalis, zijn effectievere middelen beschikbaar.

---

<sup>3</sup> Door in vitro toevoeging van andere cationen, zoals calcium en magnesium, is niet zeker dat bij toediening uitsluitend natriumedetaat wordt gegeven.

#### 4.2. Contra-indicaties

Het is gecontra-indiceerd chelerende stoffen intraveneus toe te dienen bij aandoeningen anders dan vergiftigingen met zware metalen of radioactieve besmetting, omdat aan het toedienen ernstige bijwerkingen verbonden kunnen zijn.

#### 4.3. Haaranalyse

Haaranalyse kan worden gebruikt om bij personen – en vooral groepen van personen – overmatige blootstelling aan spoorelementen en mineralen te ontdekken. Beide componenten kunnen het haar van buitenaf bereiken – de zogeheten exogene opname (besmetting) – of vanuit het lichaam - de zogeheten endogene opname. Beide routes zijn veelal niet of niet goed van elkaar te onderscheiden, zodat onzeker is of, en in hoeverre, de gemeten gehalten in het haar een directe relatie hebben met het interne milieu van het individu (lichaamsstatus, lichaamsbelasting, etc.) In ieder geval zal altijd aanvullend onderzoek noodzakelijk zijn. Voor haaranalyse als indicator voor blootstelling dient de procedure bemonstering en wassing van het haar, alsmede de analyse van de elementen erin, op nauwkeurige en gestandaardiseerde wijze plaats te vinden.

Haaranalyse wordt ook gepropageerd bij toediening van natriumedetaat als indicator voor het effect van de behandeling op de status van de spoorelementen en mineralen in het lichaam van de individuele patiënt (49, 51, 52). De commissie is geen literatuur bekend waarin de basis voor laatstgenoemde toepassing van haaranalyse wetenschappelijk is vastgesteld. In een recent artikel (79) betreffende haaranalyse worden de diverse problemen op dit gebied uiteengezet. De conclusie is onder meer dat "het van weinig of geen waarde is om willekeurig haaronderzoek als de enige procedure voor het vaststellen van het interne milieu bij het individu te gebruiken".

#### 4.4. Voorwaarden

Met het oog op de ernstige bijwerkingen van intraveneus toegediende chelerende stoffen, die acuut medisch ingrijpen nodig kunnen maken (zie hoofdstuk 3), dient toediening uitsluitend plaats te vinden in ziekenhuizen met voldoende diagnostische (o.a. 24-uurs klinisch-chemisch laboratorium, electrocardiografie, radiodiagnostische afdeling) en therapeutische voorzieningen (o.a. verpleegafdeling en 24-uurs intensive care afdeling). Er moet bij de toediening gehouden worden met de totale dosis en de toedieningssnelheid (zie hoofdstuk 3).

#### 4.5. Toediening van chelerende stoffen bij atherosclerose en andere aandoeningen anders dan de onder 4.1. genoemde intoxicaties

De belangrijkste reden waarom aan de Gezondheidsraad advies is gevraagd, is het verschijnsel dat in circa 10 centra in Nederland, los van de reguliere gezondheidszorginstellingen, natriumedetaat intraveneus wordt toegediend als

onderdeel van een behandelingsprogramma voor patiënten met atherosclerose, zonder dat duidelijkheid over de werkzaamheid en de schadelijkheid van deze behandeling bestaat.

Zoals uit de literatuurstudie blijkt, is er geen andere bewezen indicatie dan de behandeling van intoxicaties.

De gebruikelijke stappen voordat tot het testen van de werkzaamheid bij de mens wordt overgegaan, zoals het formuleren van een hypothese, het testen van het middel op toxiciteit en werkzaamheid in een geschikt proefdiermodel, zijn deels genomen, maar zijn naar het inzicht van de Commissie onvoldoende om tot onderzoek naar de werkzaamheid bij de mens te kunnen besluiten.

Aan de vereiste methoden om tot de indicatie voor een bepaald (genees)middel te komen, te weten het testen van de werkzaamheid bij de mens met inachtneming van daarvoor gebruikelijke regels (prospectief geprotocolleerd en gecontroleerd onderzoek), is niet voldaan.

#### 4.5.1. Pathogenese van atherosclerose

Atherosclerose is een aandoening van het arteriële vaatstelsel, waarvan de oorzaak geenszins is opgehelderd. Men treft in het pathologisch beeld zowel degeneratieve als reparatieve elementen aan. De aandoening ontstaat waarschijnlijk door herhaalde mechanische of toxische beschadiging van het endotheel, gevolgd door aanhechting van bloedplaatjes aan het subendotheel en woekering van bindweefsel- en gladde spiercellen. Door deze woekering ontstaan vernauwing en tenslotte afsluiting van de slagader. Als bijverschijnsel bij het destructie- en reparatieproces slaan in de beschadigde vaatwand calciumzouten neer. Risicofactoren voor een versneld beloop van de aandoening, met als klinische beelden angina pectoris, hartinfarct, claudicatio en cerebrovasculair accident, zijn onder meer manlijk geslacht, leeftijd, positieve familie-anamnese, roken, te hoge bloeddruk, suikerziekte en hyperlipoproteïnemie.

Aanwijzingen voor een functionele verbetering van de bloedsomloop kunnen worden verkregen met methoden als inspanningstolerantie, inspanningselectrocardiogram, pletysmografie, Doppler-metingen en nucleair-geneeskundige technieken.

De vermindering van atherosclerose is bij de mens objectief alleen aan te tonen door middel van (gestandaardiseerde) sequentiële angiogrammen van coronaire of perifere arteriën; deze techniek is moeilijk en vergt grote deskundigheid bij de interpretatie van de gegevens.

#### 4.5.2. Hypothese betreffende de werking van natriumedetaat bij atherosclerose

De behandeling is gebaseerd op de veronderstelling dat chelatie van calciumionen, gevolgd door uitscheiding van calciumedetaat, leidt tot verlaging van de calciumspiegel in het bloed. Daardoor zou de bij schildklier gestimuleerd worden tot afgifte van parathormoon, met als gevolg een mobilisering van calcium om de calciumspiegels in

het bloed te kunnen normaliseren. Deze mobilisering zou alleen betrekking hebben op pathologische afzettingen van calcium in bijvoorbeeld de bloedvaten, de huid, de gewrichten en de nieren; en dus ook uit de atheromateuze plaques, die hierdoor zouden slinken of verdwijnen. Botten en tanden zouden gespaard worden. Een en ander wordt verondersteld te leiden tot een verbetering van bloeddorstromingen in de grote vaten en de weefselperfusie.

Het is hoogst onwaarschijnlijk dat er door het verwijderen van calciumionen uit de bloedsomloop ook calciumionen uit de atherosclerotische lesie worden verwijderd. Afgezien daarvan, is de hypothese dat door het verwijderen van calciumionen uit de atherosclerotische lesie een vermindering van atherosclerose zou optreden, volgens huidige wetenschappelijke inzichten evenzeer onwaarschijnlijk. Voorts is er geen grond voor de veronderstelling dat de werking van natriumedetaatinfusen overeenkomt met die van de zogeheten calciumantagonisten (82).

Natriumedetaat bindt zich door complexvorming aan geïoniseerd calcium in het bloed, zonder daarbij invloed uit te oefenen op de doorlaatbaarheid van de specifieke calciumkanalen in de celmembraan voor calcium. Het is derhalve onjuist om natriumedetaat tot de calciumantagonisten te rekenen. De fundamentele werking van calciumantagonisten berust immers op een dosisafhankelijke remming van de beweging van het calcium van buiten de cel via specifieke calciumkanalen in de membraan naar de ruimte binnen de cel; de concentratie van geïoniseerd calcium in het bloed verandert daarbij niet.

#### 4.5.3. Waarnemingen bij de mens

Er zijn, ook uit Nederland, hoofdzakelijk casuïstische, beschrijvingen van een verbetering van angina pectoris in claudicatio en van een vermindering van atherosclerose.

Ook wordt in een enkele publicatie een verbetering van de cerebrale doorbloeding en een vergroting van het hartslagvolume beschreven.

Naar de mening van de Commissie wettigen de methoden die in al dit ongecontroleerde onderzoek zijn gebruikt, niet de conclusie dat natriumedetaat een effectieve behandeling voor de genoemde aandoeningen is.

#### 4.5.4. Toxiciteit

De toxiciteit van toediening van natriumedetaat is bij proefdieren redelijk gedocumenteerd. Bij de mens is onder bepaalde omstandigheden toxiciteit geconstateerd, op grond waarvan aanbevelingen zijn gedaan betreffende dosis en toedieningssnelheid (zie hoofdstuk 3).

#### 4.5.5. Testen van werkzaamheid bij proefdier en mens

Experimenten bij proefdieren lijdende aan het equivalent van humane atherosclerose, zoals het Watanabe-konijn, ontbreken. Er zijn in vitro incubatiestudies gedaan met atherosclerotisch veranderde arteriesegmenten. De daarbij gebruikte edetaatconcentraties van 5% en 10% zijn buitensporig hoog en staan in geen verhouding tot de in vivo bereikte concentraties. Als natriumedetaat in genoemde concentraties aan mens of dier zou worden toegediend, zou dit niet met het leven verenigbaar zijn.

Beschrijvingen van prospectief, gecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij de mens zijn niet voorhanden, ondanks de al sinds 25 jaar bekende casuïstiek (zie 4.5.3.).

De Commissie meent dat bij de beoordeling van de therapeutische waarde van natriumedetaat dezelfde eisen gesteld dienen te worden als welke bij de toelating van (andere) nieuwe geneesmiddelen gelden. Derhalve acht de Commissie casuïstische beschrijvingen van subjectief ervaren veranderingen, bij wel aantal patiënten dan ook, van geen waarde om de toediening van natriumedetaat bij atherosclerose aan te bevelen.

Dat geldt ook voor objectief meetbare veranderingen (bijvoorbeeld in serumcholesterol) die zijn gevonden in ongecontroleerd onderzoek, waarbij naast toediening van natriumedetaat vele omstandigheden gewijzigd worden (toediening van andere stoffen dan natriumedetaat, verandering in voedingspatroon, verandering in leefwijze).

#### 4.6. Slotopmerkingen

De Commissie adviseert om intraveneuze toediening van chelerende stoffen, inclusief natriumedetaat, toe te staan voor de behandeling van adequaate vastgestelde vergiftiging met zware metalen of radioactieve elementen, doch uitsluitend wanneer deze behandeling geschiedt in ziekenhuizen waar over voorzieningen beschikt kan worden om eventuele bijwerkingen afdoende te behandelen.

De Commissie concludeert dat volgens de huidige wetenschappelijke inzichten de intraveneuze toediening van natriumedetaat als onderdeel van een behandelingsprogramma voor aandoeningen als atherosclerose of voor vermeende intoxicatie met zware metalen, beschouwd moet worden als medisch ongefundeerd handelen, dat bovendien voor de patient belastend is en risico's kan inhouden.

Zolang gebruikelijk vooronderzoek niet of onvoldoende is verricht en beschreven, ziet de Commissie geen reden voor het entameren van verder onderzoek bij patiënten. Voor dat vooronderzoek zijn geschikte diermodellen beschikbaar.

De Secretaris van de Commissie

De Voorzitter van de Commissie

was getekend: dr. H. Rigter

was getekend: Prof. dr. D.W. Erkelens

was getekend: dr. H.A. Ariman-Hoeke

## LITERATUUR

1. EDTA Chelation Therapy for Atherosclerosis, HRST Assesnebt Report Series volume 1, no. 18. Department of Health and Human Sevices USA (1981)
2. Heavy Metal Antagonists 64:00. Edetate calcium disodium and Edetate disodium in American Hospital formulary Services. American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda (1977)
3. Popovici A, Geschickter CF, Reinovsky A, Rubin M. Experimental control of serum calcium levels in vivo. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74,415-417 (1950)
4. Rubin M, Gignac Sm Vessnmab SP, Belknap EL. Enhancement of lead excretion in humans by disodiumcalcium ethylenediametraacetate. Science 117,659-550 (1953)
5. Jones MM, Pratt TH. Therapeutic chelating agents. J. Chem. Educ. 53,342-347 (1976)
6. Hoeschlin S. In: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1980)
7. Foremen H, Finnegan C, Lushbaugh CC. Nephrotoxic hazard from uncontrolled edathamil calcium-disodium therapy. JAMA 1960,1042-1046 (1956)
8. Holland JF, Danielson E, Sahagian-Edwards A. Use of ethylene diamine tetra acetic in hypercalcemic patients. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 84,359-364 (1953)
9. Surawicz B, McDonald MG, Kaljot V, Bettinger JC. The effect of intravenous administration of sodium and potassium EDTA on cardiac arrhythmias. In: Metal-Binding in Medicine, Seven MJ en Johnson LA (eds), B. Lippincott, Philadelphia, blz. 121-131 (1960)
10. Soffer A, Toribara T, Moore-Jones D. Clinical applications and untoward reactions of chelation in cardiac arrhythmias. Arch. Intern. Med. 106,824-830 (1960)
11. Stowers JM, Michie W, Frazer SC. A critical evaluation of the trisodiumedetate test for hypoparathyroidisme after thyroidectomy. Lancet 1,124-127 (1967)
12. Proescher F. Anticoagulant properties of athylenediamine tetra-acetic acid. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76,619-620 (1951).
13. Skala E, Pospisil J. Acute toxicity of sodium EDTA in rapid transfusions in dogs. Physiol. Behemoslov. 17.289-295 (1968)
14. Buntrock P, Friedel W. Das Verhalten einiger Serumparameter der Ratte nach Behandlung mit CaNa<sub>2</sub>EDTA im subchronischen Toxizitätsversuch. Zschr. inn. Med. 27,266-269 (1972)
15. Timmerman A, Kallistrtos G. Modern aspects of chemical dissolution of human renal calcu;i by irrigation. J. Urol. 95,469-475 (1966)
16. Truss F. Die klinische Bedeutung der instrumentellen Nierensteinchemolyse. Med. Welt. 7,238-242 (1971)
17. Laethen A van, Lambert A, Musin L. Dissolution of main duct gall stones ny means of common bile duct infusion of Na-EDTA solutions. Clinical atteps, results and benefit of peroral chenodeoxycholic acid. Scand. J. Gastoenterol. 17,578 (1982)
18. Spencer H. The use of chelating agents in the study of mineral metabolism of man. In: Metal-Binding in Medicine, Seven MJ and Johnson LA (eds). BI Lippincott, Philadelphia, blz. 104-114 (1960)
19. Foreman H. The pharmacology of some useful chelating agents. In: Metal-Binding in Medicine, Seven MJ and Johnson LA (eds). BI Lippincott, Philadelphia, blz. 82-94 (1960)

20. Seven MJ. Observations on the toxicity of intravenous chelating agents. In: Metal-Binding in Medicine, Seven MJ and Johnson LA (eds). BI Lippincott, Philadelphia, blz. 95-103 (1960)
21. Cashdorph HR. EDTA chelation therapy, efficacy in arteriosclerotic heart disease. J. Hollistic Med. 3, 53-59 (1981)
22. Cashdorph HR. EDTA chelation therapy, efficacy in brain disorders. J. Hollistic Med. 3, 101-117 (1981)
23. Boersma MJ, Beyer T. Tijdelijke nierbeschadiging gedurende behandeling met acalcium-EDTA wegens loodvergiftiging. Ned. T, Geneesk. 104, 1152-1164 (1960)
24. Chelation therapy, Vraag en Antwoord NTvG nr 20, Ned. T. Geneesk. 126, 781-782, 1325-1327 en 1883-1884 (1982)
25. Clarke NE, Clarke CN, Mosher RE. Treatment of angina pectoris with disodium ethylene diamine tetraacetic acid. Am. J. Med. Sci. 232, 654-666 (1956)
26. Perry HM, Schroeder HA. Lesions resembling vitamine B complex deficiency and urinary loss of zinc produced by ethylene diamine tetra acetate. Am. J. Med. 22, 168-172 (1957)
27. Lamar CP Chelation therapy f occlusive arteriosclerosis in diabetic patients. Angiology 15, 379-395 (1964)
28. Schroeder HA, Perry HM. Antihypertensive effects of metal binnding agents. J. Lab. Clin. Med. U46U, 416-422 (1955)
29. Lamar CP. Chelation endarterectomy for occlusive atherosclerosis. J. Am. Geriatr. Soc. 14, 272-294 (1966)
30. Dudley HR, Ritchie AC, Schilling A, Baker WH. Pathologic changes associated with the use of sodium ethylene diamine tetra-acetate in the treatment of hypercalcemia. New Engl. J. Med. 252, 331-337 (1955)
31. Vogt W, Cottier H. Nekrotisierende Nephrose nach Behandlung einer subakut-chronischen Bleivergiftung mit Versenat im hohn Dosen. Schweiz. Med. Wchnschr. 87, 665-667 (1957).
32. Hoeschlin S. Zur Klinik und Therapie der Bleivergiftung mit Bericht über eine tödliche toxische Nephrose durch Ca-EDTA (Calcium Versenate). Schweiz. Med. Wchnschr. 87, 1091-1096 (1957)
33. Weinig E, Schwerd W. Nil Nocere! Gefahren bei der Behandlung der Bleiintoxikation mit Calciumversenat (Mosatil, Komplextion). Münch. Wchnschr. 100, 1788-1789 (1957)
34. Reuber MD, Bradley JE. Acute versenate Nephrosis, JAMA 174, 262-268 (1960)
35. Schwartz SL, Hayes JR, Ide RS, Johnson CB, Doolan PD. Studies of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetic acid. Biochem. Pharmacol. 15, 377-389 (1966).
36. Doolan PD, Schwartz SL, Hayes JR, Muller JC, Cummkngs NB. An evaluation of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetate and diethylenetriaminepentaacetate in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 10, 481-500 (1967)
37. Linnemans WAM. Chelation therapy, ingezonden brief, Ned. T. Geneesk. 126, 1325 (1982)
38. Anoniem. Chelation therapy, Kidney damage, Legal action. Clin. Alert. no. 167 (1982)
39. Bellin J, Laszlo D. Metabolism and removal of Ca<sup>45</sup> in man. Science 117, 331-334 (1953)
40. Wynn JE, Riet B van 't, Borzelleca JF. The toxicity and pharmacodynamics of EGTA: oral administration to rats and comparisons with EDTA. Toxicol. Appl. Pharmacol. 16, 807-816 (1970)
41. Meltzer LE, Palmon FP, Kitchell JR. Hypoglycaemia induced by disodium ethylene diamine tetraacetic acid. Lancet 2, 637-638 (1961)
42. Leipzig LJ, Boyle AJ, McCann DS. Case histories of rheumatoid arthritis treated with sodium or magnesium EDTA. J. Chron. Dis. 22, 553-563 (1970)

43. Perry HM, Camel GH. Some effects of CaNa<sub>2</sub>EDTA on plasma cholesterol and urinary zinc in man. In: Metal-Binding in Medicine, Seven MJ and Johnson LA (eds). B. Lippincott, Philadelphia, blz 209-215 (1960)
44. Clarke NE, Clarke NE Jr, Mosher RE. Treatment of occlusive vascular disease with ethylene diamine tetraacetic acid. Am. J. Med. Sci. 239, 732-744 (1960)
45. Kimmel CA. Effect of route of administration on the toxicity and teratogenicity of EDTA in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 40, 299-306 (1977)
46. Swenerton H, Hurley LS. Teratogenic effects of a chelating agent and their prevention by zinc. Science 173, 62-62 (1971)
47. Gordon GB, Vance RB. EDTA chelation therapy for arteriosclerosis: History and mechanism of action. Osteopathic Annals 4, 38-62 (1976)
48. Cranton EM, Frackelton JP. Current status of EDTA chelation therapy in occlusive arterial disease. J. Holistic Med. 4, 24-33 (1982)
40. Protocol for EDTA chelation therapy, American Academy of Medical Preventives, blz. 57. (1982). Alsmede: gereviseerde uitgave (1983)
50. Kunst L. (ed). Chelatietherapie. Eigen uitgave (Arkel) (1983)
51. JJ Julian. Bewerkt door VWBM Keulen. Chelatie Therapie, ter verbetering van uw gezondheid. Chelatie International, Tilburg, blz. 88 (1983)
52. Moreton Walker DPM, Cordon C. The Chelation Answer. How to prevent hardening of the arteries and rejuvenate your cardiovascular system. Evans & Comp. Inc. New York, blz. 288 (1982)
53. Uitgebreide Folder Chelation Therapie (1981-1982), zonder bronvermelding.
54. Clarke NE. Editorial. Atherosclerosis, occlusive vascular disease and EDTA. Am. J. Cardiol. 6, 233-236 (1960)
55. Scott PJ. (Leading article) Chelation therapy for degenerative vascular disease. NZ Med. J. 95m 538-539 (1982)
56. Casdorff HR. Chelation therapy a reappraisal (correspondance). Nz. Med. J. 96, 66-67 1983)
57. Soffer A. (Editorial). Chelation therapy for arteriosclerosis, JAMA 233, 1206-1207 (1975)
58. Soffer A. (Editorial) Chihuashuas and laetrile, chelation therapy, and honey from Boulder, Colo. Arch. Intern. Med. 136, 865-866 (1976)
59. Cole DS. Chelation therapy (correspondance) NZ. Med. J. 95, 896 1982
60. Australian Drug Evaluation Committee, 107<sup>e</sup> verg., item 14, EDTA Chelation Therapy (4-03-83)
61. Kunst L. Chelation Therapy (ingezonden brief). Ned. T. Geneesk. 126 1326-1327 (1982)
62. Defares JG. Chelation Therapy (ingezonden brief). Ned. T. Geneesk. 126, 1883-1884 (1982)
63. Baily-Gibson TJ. Chelation Therapy (correspondance). NZ. Med. J. 95, 54-55 (1982)
64. idem 863-674
65. Robinson DM. Chelation Therapy (correspondance). NZ. Med. J. 95, 750 (1982)
66. Shaw D. Chelation Therapy (correspondance). NZ. Med. J. 96, 144-145 (1982)
67. Clarke NE, Clarke CN, Mosher RE. The "In vivo" dissolution of metastatic calcium. An approach to atherosclerosis. Am. J. Med. Sci. 229, 142-149 (1055)
68. Meltzer LE, Ural ME, Kitchell JR. The treatment of coronary artery disease with sodium EDTA. In: Metal-Binding in Medicine, Seven MJ en Johnson LA (eds). B Lippincott, Philadelphia, blz. 132-136 (1960)
69. Kitchell JR, Palmon F, Aytan N, Meltzer LE. The treatment of coronary artery disease with sodium EDTA, a reappraisal. Am. J. Cardiol. 11, 501-506 (1963)
70. Nikitina EK, Abramova MA. The treatment of atherosclerosis with Trilon B. Kardiologija 12, 137-139 (1972) (in het Russisch)
71. Bruekerov'a O, Tulacek H. Chelates in the treatment of occlusive arteric sclerosis. Vnitr. Lek. 18, 729-736 (1972) (Engelse samenvatting)
72. McDonagh EW, Rudolph CJ, Cheraskin E. An oculocerebrovasculometric analysis of the improvement in arterial stenosis following EDTA chelation therapy. J. Holistic Med. 4, 21-23 (1982)

73. Wilder LW, De Jode LR, Milstein SW, Howard JM. Mobilization of atherosclerotic plaque calcium with EDTA utilizing the isolation-perfusion principle. *Surgery* 53, 793-795 (1962)
74. Bolick LE, Blankenhorn DH. A quantitative study of coronary arterial calcification. *Am. J. Pathol.* 39, 511-517 (1961)
75. Craven PC, Morrelli HF. Chelation Therapy. *West. J. Med.* 1222, 277-278 (1975)
76. Stevenson JG, Covington TR. Chelation Therapy in atherosclerosis (letters) *Ann. Intern. Med.* 97, 789-790 (1982)
77. Anoniem. EDTA Chelation Therapy for arteriosclerotic heart disease. *Medical Letter* 23, 51 (1981)
78. Chelation Therapy (questions and answers). *JAMA* 250, 672 (1983)
79. Rivlin RS. Misuse of hair analysis for nutritional assessment. *Am. J. Med.* 75, 489-403 (1983)
80. Halstead BW. The scientific basis of EDTA chelation therapy. Golden Quill Publishers Inc., Colton (1979)
81. Peterson GR. Adverse effects of chelation therapy. *JAMA* 250, 2926 (1983)
82. Hochrein H. Edetinsäure bei koronarer Herzkrankheit. *Deutsch. Med. Wchnschr.* 108, 1734 (1983)
83. Bjorksten J. Possibilities and limitations of chelation as a means for life extension. *Rejuvenation* 8, 63-72 (1980)
84. Meltzer LE, Kitchell JR, Palmon Jr.F. The long-term use, side effects, and toxicity of disodium ethylenediamine tetracetic acid (EDTA). *Am. J. Med. Sci.* 242, 51-57 (1961)
85. Van der Schaar PJ. A cardiovascular surgeon looks at chelation therapy. *Lezing tijdens het congres van American Academy of Medical Preventics*. Los Angeles (1983)
86. Peng CF, Kane JJ, Murphy ML, Straub KD. Abnormal mitochondrial oxidative phosphorylation of ischemic myocardium reversed by Ca<sup>2+</sup>-chelating agents. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 8, 897-908 (1977)

## BEGRIPPENLIJST

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Absorptie                | Opname van een in oplossing aanwezige substantie door lichaamsvloeistoffen   |
| Affiniteit               | Wederzijdse aantrekking van scheikundige substanties   |
| Albuminurie              | Aanwezigheid van eiwit (albumine) in de urine  |
| Anamnese                 | De voorgeschiedenis van een ziekte, zoals die uit mededelingen van de patiënt of van anderen is te construeren.                    |
| Anemie                   | Te laag hemoglobinegehalte in het bloed  |
| Angina pectoris          | Hartkramp, meestal als gevolg van een zuurstoftekort van de hartspier  |
| Angiogram                | Röntgenfoto waarop de vaten zichtbaar zijn   |
| Antagoneren              | Opheffen, onschadelijk maken   |
| Aritmie                  | Stoornis in het hartritme  |
| Arterie                  | Slagader   |
| Atheromateuze plaque     | Afzetting van onder andere vetachtige stoffen op de intima (binnenwand) van de slagader  |
| Atherosclerose           | Verharding en verdikking van de slagaderwand; een vaatziekte   |
| ATP                      | Adenosine – trifosfoaat  |
| Bradycardie              | Vetraging van de hartwerking   |
| Casuïstiek               | Beschrijving van een afzonderlijk ziektegeval  |
| Cerebrovasculair         | De hersenen betreffend   |
| Chronotroop              | Het tempo van de hartslag beïnvloedend   |
| Claudicatio intermittens | Het met tussenpozen mank lopen, veroorzaakt door een zuurstoftekort van de beenspier   |
| Collageen                | Eiwitachtige stof in bindweefsel   |
| Coronair                 | De kransslagaders betreffend   |
| Cyclisch AMP             | Een zogeheten nucleotide die in de cel allerlei processen bestuurt (AMP = adenosine-monofosfaat)                                   |
| Digitalis                | Vingerhoedkruid, in gebruik als geneesmiddel   |
| Diurese                  | Urine-uitscheiding   |
| Doppler-metingen         | Onderzoek met behulp van ultrageluid om de bloedsomloop te beoordelen en eventuele afsluitingen van de slagaders vast te stellen   |
| Dubbelblind onderzoek    | Onderzoek waarbij, omwille van de objectiviteit, noch de patiënt noch de behandelend arts de aard van de behandeling kent          |
| Dysurie                  | Pijnlijke urinedrang   |
| Eliminatie               | Verwijdering; onschadelijk maken   |
| Embolus                  | Een met bloed- of lymfebaan meegevoerd brokstuk (bijvoorbeeld weefsel of stolsel) dat zich elders in de stroombaan heeft vastgezet |
| Emfyseem                 | Een longziekte   |
| Endotheel                | Weefsel dat de binnenzijde van hart en vaten bekleedt  |
| Erytrocyt                | Rood bloedlichaampje   |
| Extravasatie             | Het uit treden van de injectievloeistof uit het bloedvat   |
| Gangreen                 | Aandoening gekenmerkt door afsterving en rotting van weefsels  |
| Glomerulus               | Kluwen van haarvaten in de nier  |
| Glucosurie               | Aanwezigheid van glucose in de urine   |

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Hematurie               | Aanwezigheid van bloed in de urine   |
| Hypercalciëmie          | Te hoog calciumgehalte in het bloed  |
| Hypercholesterolemie    | Te hoog cholesterolgehalte in het bloed  |
| Hyperlipoproteïnemie    | Te hoog gehalte aan lipoproteïnen (verbindingen bestaande uit vetten en eiwitten) in het bloed   |
| Hyperparathyreoïdie     | Overmatig functioneren van de bij schildklier  |
| Hypotensie              | Te lage bloeddruk  |
| Hyperuricemie           | Te hoog gehalte van urinezuur in het bloed   |
| Hypocalciëmie           | Te laag calciumgehalte in het bloed  |
| Hypoglykemie            | Te laag glucosegehalte in het bloed  |
| Hypoparathyreoïdie      | Onvoldoende functioneren van de bij schildklier  |
| Hypotensie              | Te lage bloeddruk  |
| In vitro                | Methode van onderzoek buiten het levende organisme, in het laboratorium, in een reageerbuis  |
| In vivo                 | In het levende organisme   |
| Inotrop                 | Invloed uitoefenend op de samentrekking van de hartspier   |
| Intoxicatie             | Vergiftiging   |
| Intramusculair          | In de spier  |
| Intraveneuze toediening | Toediening via een ader  |
| Ion                     | Electrisch geladen deeltje (atoom of atoomgroep)   |
| Ischemie                | Tekort aan bloed   |
| Lesie                   | Kwetsuur, letsel   |
| Lipotrop                | Met affiniteit tot vet   |
| Metabolisme             | Stofwisseling, omzetting van de ene substantie in de andere  |
| Mitochondriën           | Draad- of korrelvormige structuren in de cel   |
| Multipale sclerose      | Ziekte van het zenuwstelsel, onder meer gekenmerkt door spierzwakte en bewegingsstoornissen  |
| Nefrocalcinosis         | Afzetting van kalkzouten in de nier  |
| Nefrotoxiciteit         | Schadelijke werking op de nier   |
| Obductie                | Lijkschouwing, sectie  |
| Oraal                   | Via de mond  |
| Parathormoon            | Hormoon van de bij schildklier, dat de calciumspiegel in het bloed regelt  |
| Paresthesie             | Stoornis in de gewaarwording van (huid)prikkels als pijn, druk, warmte en koude  |
| Parkinsonisme           | Een naar James Parkinson genoemde ziekte van het zenuwstelsel, onder meer gekenmerkt door spierstijfheid, en een verlies aan controle over de bewegingen   |
| Pyridoxine              | Vitamine B <sub>6</sub>  |
| Renaal;                 | De nier betreffend   |
| Retinopathie            | Netvliesandoening  |
| Reumatoïde artritis     | Reumatische gewrichtsontsteking  |
| Scintigrafie            | Het opvangen en vastleggen van radioactieve straling, die tevoren in een bepaalde verbinding is vastgelegd, met als doel om anatomische of functionele afwijkingen van organen of lichaamsdelen aan te tonen |

|                 |  |
|-----------------|--|
| Sclerodermie    | Aandoening onder meer gekenmerkt door verharding, verdikking en verstrakking van de huid                       |
| Subcutaan       | Onderhuids   |
| Tachycardie     | Versnelling van de hartwerking   |
| Teratogeen      | Misvormingen veroorzakend  |
| Terugpresorptie | Het weer opnemen van een tevoren uitgescheiden substantie  |
| Tetanie         | Aandoening gekenmerkt door spierkrampen  |
| Thromboflebitis | Afsluiting van een ader door een bloedstolsel, gepaard gaand met een ontsteking van de vaatwand en de omgeving |
| Toxiciteit      | Giftigheid; schadelijkheid   |
| Tubulus         | Nierkanaaltje  |
| Vacuolisatie    | Vorming van holtes   |
| Ventriculair    | De hartkamer betreffend  |



GERAADPLEEGDE "CHELATIE"-ARTSEN C.O. CENTRA

1. Dr. R.B. Nauta  
Schapendrift 6  
9442 PE ELP
2. Chelation International  
Locatellikade 1  
AMSTERDAM-ZUID
3. Dr. Defares kliniek  
Uilensteede 473  
1183 AG AMSTELVEEN
4. Dr. L.  
Kerkeind 30  
4241 XC ARKEL
5. Dr. F.L.L.M. Merkelbach  
Zoutmanstraat 4, doktershuis  
3012 EV ROTTERDAM
6. Dr. F.L.L.M. Merkelbach  
Kornalijnhorst 124  
2582 HZ DEN HAAG
7. Dr. J.F. van Nieuwkerk  
Monsterrseweg 93  
2553 RJ DEN HAAG
8. Dr. J.G. Defares  
Boerhaavelaan 8  
2334 EN LEIDEN
9. Dr. Keulen Kliniek  
Enthovenseweg 65  
5017 JP TILBURG
10. Dr. P.J. van der Schaar  
Renheide 2  
5595 XJ LEENDE