

# GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2337, telex 32362

Jaargang 8, nr 10

31 mei 1974

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

## OVERBODIGE FARMACOTHERAPIE

Nagenoeg elk geneesmiddel vertegenwoordigt een belasting voor het organisme; ook als de behandeling niet leidt tot merkbare complicaties, zoals allergische reacties, leverafwijkingen of bloeddyscrasieën, wordt toch een additionele prestatie van een reeds ziek lichaam geëist; het geneesmiddel moet immers als lichaamsvreemde stof worden geresorbeerd, getransporteerd, gemetaboliseerd en uitgescheiden. Overal in het organisme waar de stof en zijn metaboliëten terecht komen, zal de een of andere aanpassing worden geëist en daardoor zal een fysiologisch evenwicht kunnen worden verstoord.

Het incasseringsvermogen van het lichaam is - ook in dit opzicht - groot, maar niet onbeperkt. Het belasten van het lichaam met een geneesmiddel is alleen verantwoord wanneer daar een reëel voordeel tegenover staat; helaas is dit niet altijd het geval.

Dat geneesmiddelen zo vaak worden toegediend in situaties waarin zij in het geheel niet nodig zijn, vindt mede zijn oorzaak in het aandringen van de patient op een geneesmiddel waar hij oprecht meent niet (meer) buiten te kunnen. Het is wellicht goed eens na te gaan in welk soort situaties overbodige farmacotherapie wordt bedreven, en met welke geneesmiddelen.

De *tranquillizers*, *anxiolytica*, en *sedativa* van uiteenlopend genre komen - bijna vanzelfsprekend - als kampioen te voorschijn. De *slaapmiddelen* kan men hierbij in één adem noemen.

Eén miljoen Nederlanders boven de 15 jaar nemen in de loop van een jaar kalmerende middelen in. Op de nederlandse wegen rijden ongeveer 5 miljoen motorvoertuigen. Tenzij de bestuurders van deze voertuigen anderen zijn dan de gebruikers van de kalmerende middelen - hetgeen niet aannemelijk is - is dit een zorgwekkende situatie, want niet één werkzaam 'kalmerend middel' is zonder invloed op het gedrag in het verkeer. Dit geldt ook voor de nawerking

van vele slaapmiddelen - ook de 'veilige'. Maar tevens wordt het organisme als geheel door dergelijke farmaca geremd en ontwricht; dit komt duidelijk tot uiting in de verstoring van allerlei primaire functies, zoals voedselopname, mictie, copulatie en spiercoördinatie. De werkelijke behoefte aan deze preparaten voor de therapie verklaart ongetwijfeld slechts voor een fractie het huidige verbruik; voor de rest zijn ze veelal alleen een last. Uiteindelijk zal de arts degene moeten zijn die voor een vermindering zorgt, al zal het voor hem niet gemakkelijk zijn de ban van routine en schijnbehoefte te doorbreken.

De *pijnstillers* nemen onder de 'populaire' geneesmiddelen een analoge plaats in. Het is niet aannemelijk dat pijntjes die therapie behoeven zich zo frequent voordoen als de omzet in deze preparaten zou doen vermoeden. Maagbloeding en melaena veroorzaakt door acetosal, en nierbeschadiging door fenacetine-combinaties, zijn slechts de top van een toxicologische ijsberg waarvan de ware omvang en de uitwerking niet vallen te schatten. De arts zal deze eenvoudige pijnstillers niet zo vaak voorschrijven, maar zowel hij als de apotheker kan veel doen om het publiek te brengen tot een verstandiger benadering van dit soort preparaten.

De *antibiotica* vormen soms het kanon waarmee men een mus beschiet. Het is niet juist deze middelen te gebruiken tegen een alledaagse keelpijn - die gewoonlijk door een virus is veroorzaakt! - en evenmin bij een opkomende otitis media waarbij geen paracentese wordt uitgevoerd.

*Laxeermiddelen* worden door de leek vaak zonder noodzaak gebruikt, maar ook wel door de arts onnodig voorgeschreven. Vooral de irritantia (senna, cascara) leiden tot gewoontevorming. Het ritueel van de dagelijkse inwendige schoonmaak behoort nog niet tot het verleden. Het routinege-

bruik van mikroklysma's bij kleine kinderen wordt zelfs gepropageerd.

Zelfs *orale bloedsuikerverlagende stoffen* dreigen door overmatig gebruik in diskrediet te raken. Niet elke diabeticus heeft een geneesmiddel nodig. Minstens één van de drie suikerzieken zal adequaat kunnen worden ingesteld met alleen een dieet, mits voordien bestaande adipositas is opgeheven; sulfonylureum-derivaten werken wellicht de correctie van de adipositas zelfs tegen! Voor degene die additionele maatregelen nodig heeft zijn deze medicamenten een aanwinst; dat er enige onzekerheid heerst over het effect op langere termijn is geen beletsel deze stoffen toe te passen, maar geeft wel voldoende grond voor terughoudendheid bij de patient die er desnoods buiten kan.

Ook de *diuretica* vinden een ruimere toepassing dan zij verdienen, want zij worden te vaak zonder duidelijke indicatie voorgeschreven. Perifere oedemen zijn dikwijls het gevolg van lokale factoren zoals varices of trombose; ook het consumeren van grote hoeveelheden drop kan (indien hierin glycyrrizinezuur voorkomt) een rol spelen. Diuretica zijn in dergelijke gevallen niet op hun plaats. Dat sommige mensen slechts kunnen urineren na het zien van een flesje met pillen doet aan een Pavlov-reflex denken.

Hoewel *corticosteroiden* terecht toepassing vinden bij tal van indicaties, moeten zij bij vele andere wel worden beschouwd als paardemiddelen, die in aanmerking komen indien men met een meer specifieke of minder ingrijpende therapie niet uitkomt. De rij van 'indicaties' waarbij het maar al te verleidelijk is onmiddellijk naar een corticosteroid te grijpen is lang, en omvat toestanden variërend van acne en allerlei andere huidaandoeningen tot spierstijfheid en astma.

De *oestrogenen* - vooral de zwakkere verbindingen die het endometrium minder beïnvloeden - zijn voor menige vrouw in de postmenopauze een zegen. De individuele behoefte moet echter eerst zijn aange-toond; niet elke vrouw in deze levensfase mag als een 'fysiologische castrate' worden beschouwd, en waar zich wel symptomen voordoen zijn deze soms eerder psychogeen dan endocrien van origine.

De *anticoagulantia* worden niet zo zeer te vaak voorgeschreven als wel te lang. Niet zelden treft men onder de populatie van een trombosedienst patienten aan bij wie jaren geleden anticoagulantia zijn voorgeschreven ter preventie van veneuze trombose, b.v. na een gynaecologische operatie. Een nauw contact tussen trombosedienst en behandelend geneesheer is hier dringend gewenst.

De *perifere vasodilatoren* vormen een hoofdstuk apart; hun toepassingsgebied is even uitgebreid als omstreten. Indien de arts het werkelijk nodig acht zijn patient op een dergelijk geneesmiddel in te stellen, is het op zijn minst raadzaam na te gaan of die patient er ook baat bij heeft, of slechts een placebo-reactie vertoont, die evengoed met een echt placebo kan worden verkregen.

De *vitaminen en voedingssupplementen* - waaronder ook mineralen, ijzer en aminozuren - sluiten de rij. Vitamine B<sub>12</sub> en leverinjecties kunnen een even nuttig als indrukwekkend placebo zijn.

Het 'populaire' gebruik van multi-vitaminepreparaten overtreft intussen vele malen de werkelijke behoefte. Toxicologisch gezien zou men er nog vrede mee kunnen hebben en misschien ook in dit opzicht, dat het woord 'vitamine' voor velen nog een magische klank heeft; magisch denken en placebotherapie zijn tenslotte niet zo ver van elkaar verwijderd.

## ORALE SPASMOLYTICA VOOR HET MAAGDARMKANAAL

In 1948 gaven Kramer en Ingelfinger in een overzichtsartikel de eigenschappen aan waaraan het ideale spasmolyticum voor maagdarmaandoeningen zou moeten voldoen. Het ideale spasmolyticum moet (1) werkzaam zijn bij orale toediening, (2) langdurig werken, (3) relatief weinig bijwerkingen veroorzaken en (4) geen aanleiding geven tot gewenning.

Het merendeel van de spasmolytica geeft bij parenterale toediening van een ruime dosis een duidelijk spasmolytisch effect. De bruikbaarheid van de talrijke *orale* preparaten die in de handel zijn staat

daarentegen niet vast.

De anticholinergica lijken nog het dichtst bij het gestelde ideaal te komen.

In de meeste preparaten worden belladonna alkaloiden (atropine, scopolamine, hyoscyamine) of stoffen met een overeenkomstig werkingspatroon (tertiaire aminen, kwaternaire ammoniumverbindingen) verwerkt. Vele van deze preparaten bevatten tevens barbituraten, tranquillizers, antihistaminica of analgetica. Gesuggereerd wordt dat deze combinaties speciaal geschikt zijn voor die patienten bij wie maagdarmspasmen aan angst of spanning te wijten zouden zijn;

het ligt echter voor de hand dat men het geringe effect van de anticholinergica heeft trachten te compenseren door toevoeging van andere farmaca, om zo het gestelde doel langs andere weg te bereiken. Deze veronderstelling vindt, wat betreft de kwaternaire ammoniumverbindingen, ruimschoots steun in de resultaten van onderzoeken waarbij werd aangetoond dat deze verbindingen niet of nauwelijks door het maagdarmslijmvlies worden opgenomen, noch na orale noch na rectale toediening. Papaverine (thans in onbruik) en zijn vervangingsmiddelen werken evenals nitroglycerine door een *rechtstreeks* effect op glad spierweefsel.

#### *Orale spasmodolytica: zijn ze werkzaam?*

Gezien de talrijke in gebruik zijnde spasmodolytica, is het tekort aan kennis over de werkzaamheid van deze preparaten opvallend. Ten dele wordt dit verklaard door de altijd nog ontoereikende technieken om een spasmodolytisch effect bij de mens aan te tonen. Desalniettemin wordt toch vaak geïllustreerd aan een spasmodolytische werking, wellicht op grond van de 'ervaring' dat deze stoffen een symptomatisch effect teweegbrengen. Er zijn echter slechts weinig onderzoeken bekend waaruit een dergelijk effect objectief blijkt; de klachten verdwijnen al in 40% van de gevallen na het toedienen van een placebo. Het veelal ontbreken van 'objectieve' ziekteverschijnselen werkt het proberen van het ene spasmodolyticum na het andere in de hand.

#### *Indicaties*

##### *Oesophagus spasmen*

Spasmen van de oesophagus uiteten zich meestal in pijn bij het slikken. De pijn kan worden opgeheven door nitroglycerine sublinguaal. Hierbij wordt een thoracale pijn met niet-cardiale oorzaak door een nitraat opgeheven. Dat de spasmen tegelijkertijd verdwijnen kon met behulp van intra-oesophagale drukmeting worden aangetoond; dit resultaat kon met anticholinergica niet worden bereikt.

##### *Spasmen van de sfincter van Oddi*

Een afname van de experimenteel verhoogde druk in de ductus choledochus kan met aanvaardbare doses atropine, papaverine, scopolamine en nitroglycerine niet worden bereikt.

Butylscopolamine i.v. kan daarentegen een aanhoudende, duidelijke drukvermindering teweegbrengen; dit is in overeenstemming met de ervaring dat butylscopolamine i.v. werkzaam is bij galsteenkoelieken.

##### *Spasmen van het colon*

De symptomen van 'spasmen' van het colon omvatten buikpijn of een 'hinderlijk' gevoel in de buik en veranderde defaecatie-

gewoonten, zonder dat organische afwijkingen kunnen worden aangetoond. Onder bepaalde omstandigheden werd tussen patiënten met spasmen en gezonde personen een verschil aangetoond in de darmassage, intraluminale druk en motiliteit van de darm. Omdat soms ook de dunne darm in het beeld kan zijn betrokken spreekt men wel van 'irritable bowel'-syndroom.

Zelden zijn de patiënten lang vrij van klachten, en de aard van de verschijnselen pleegt over lange tijd beschouwd onveranderd te blijven.

Het effect van spasmodolytica bij 'irritable bowel'-syndroom is niet overtuigend aangetoond.

In geval van afwisselende diarree en obstipatie, maar ook bij obstipatie alléén, is het zeker dat op langere termijn veel meer (en op veiliger wijze) effect kan worden verkregen met zwelmiddelen zoals agar-agar en met middelen die veel onverteerbare vezels (zemelen) bevatten, dan met spasmodolytica en laxantia.

De zogenoemde nerveuze diarree die eveneens tot het 'irritable bowel'-syndroom wordt gerekend kan afdoende worden tegengegaan met codeïne; ook anticholinergica zouden effectief (kunnen) zijn. Het tekort aan klinisch-farmacologisch onderzoek doet zich echter ook hier voelen. Weliswaar werden enkele stoffen dubbelblind onderzocht maar het betrof vaak een combinatiepreparaat waardoor het onduidelijk bleef aan welk bestanddeel het therapeutisch effect moest worden toegeschreven.

##### *Ulcus duodeni*

Het toepassen van anticholinergica ter behandeling van ulcus pepticum lijkt theoretisch juist daar atropine-achtige stoffen het stimulerend effect van de nervus vagus op de zuurproductie verminderen en de ontleding van de maag vertragen. Dit gelukt echter alleen in doseringen die tevens bijwerkingen veroorzaken zoals accommodatiestoornissen en mictieklachten. Weinig patiënten accepteren deze bijwerkingen. Werkzame doses worden nog wel geaccepteerd bij gebruik kort voor de nachtrust, omdat de bijwerkingen dan gedurende de slaap optreden. Er zijn geen betrouwbare onderzoeken bekend waaruit blijkt dat anticholinergica in de gebruikelijke aanbevolen doses de prognose van ulcus pepticum gunstig beïnvloeden; dit kon ook niet worden verwacht omdat ulcus duodeni een typisch voorbeeld is van een 'selflimiting disease'.

#### *Bijwerkingen*

*Anticholinergica.* Droge mond en accommodatiestoornissen zijn bijwerkingen die bij de gebruikelijke dosering altijd optreden; zij zijn alleen te vermijden bij doseringen die slechts een placebo effect geven. Bij doseringen die voldoende hoog zijn om een

spasmolytisch effect te kunnen geven treden niet alleen de genoemde, maar ook andere meer of minder ernstige bijwerkingen op zoals mictieklachten, urineretentie, remming darmperistaltiek en versnelling van de hartactie.

*Papaverine.* Ook papaverine en verwante verbindingen werken slechts spasmolytisch indien hoog wordt gedoseerd; de kans op vasodilatatie en hartritmestoornissen neemt hierdoor toe.

#### *Contra-indicaties anticholinergica*

Acute exacerbatie van ontstekingen in het darmkanaal (zoals colitis ulcerosa), obstructie in het maagdarmkanaal, glaucoom, prostatisme en hartritmestoornissen zijn contra-indicaties.

#### *Conclusie*

Orale spasmolytica voor het maagdarmkanaal worden nog steeds veel gebruikt. Hun toepassing wordt gebaseerd op de waarnemingen

bij in vitro proeven dat deze stoffen de tonus en motiliteit van de darm beïnvloeden. Anticholinergica kunnen bij juist gebruik een analoog effect teweegbrengen bij de mens maar dit is slechts te bereiken door het toepassen van doses die meer of minder ernstige bijwerkingen veroorzaken. Bij doseringen die deze bijwerkingen niet geven is slechts sprake van een placebo-effect.

Papaverine oraal is obsoleet; het spasmolytisch effect van afgeleiden van papaverine is bij oraal gebruik niet overtuigend aangetoond. Nitroglycerine kan oesophagus-spasmen opheffen door een rechtstreeks effect op glad spierweefsel.

De werking van de meeste van bovengenoemde farmaca is klinisch-farmacologisch zelden adequaat onderzocht; het therapeutisch effect is nooit onweerlegbaar vastgesteld. Een juiste beoordeling van combinatiepreparaten is vrijwel onmogelijk; waarschijnlijk is juist de 'spasmolytisch' werkende component de overbodige toevoeging!

spasmolytica voor maag en darm		
<i>groep</i>	<i>stof</i>	<i>merknaam</i>
<i>Anticholinergica</i>		
Belladonna-alkaloiden	Belladonna-preparaten atropine hyoscyamine	Egacene durettes®
Tertiaire aminen	camylofine metixeen oxyfencyclimine	Avacan® Tremaril® Daricon®
Kwaternaire ammoniumverbindingen	butylscopolamine glycopyrronium isopropamide oxyfenonium penthienaat poldine propantheline	Buscopan® Robinul® Priamide-Janssen® Antrenyl® Monodral® Nactate® Neo-Dexabine®, Pro-Banthine®
<i>Perifeer aangrijpende stoffen</i>		
Papaverinegroep	eupaverin mebeverine papaverine	Duspatal®
Nitraten	nitroglycerine	Nitrobaat®, Nitrolingual®
<i>Combinaties van anticholinergica met: barbituraten, tranquillizers, antihistaminica of analgetica</i>	Avafortan®, Baralgin®, Belladanal®, Buscopan comp.®, Enarax®, Librax®, Pathibamate®, Robinul PH®	

gebu© 63'74

#### Geneesmiddelenbulletin

##### *Redactieraad:*

Dr. J. Bijlmer, Deventer

R. Drion, Leidschendam

Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht

Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen

J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)

Dr. K.F. Kerrebijn, Rotterdam

I.Ph.L. Koperberg, Utrecht

L. Kuenen, Leiden

J.B. Lenstra, Rotterdam

Prof. Dr. E. Mandema, Groningen

Dr. Jan van der Meer, Amsterdam

Dr. F.A. Nelemans, 's-Gravenhage

Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden

Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht

Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen

J.H. Pannekoek, Gorinchem

Dr. J. Roos, 's-Gravenhage

Dr. P. Siderius, Leidschendam

Dr. L.I. Swaab, Amsterdam

Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam

Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

*Redactiestaf, Leidschendam:* Dr. M.N.G. Dukés, H. Kortland-Brinkman, H. Olthuis,  
N.J. Westerman-van der Horst

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen