

GENEESMIDDELENBULLETIN

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

Jaargang 9, nr 11

6 juni 1975

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

VOORSCHRIJVEN EN INNEMEN ZIJN TWEE

Bij het instellen van een medicamenteuze behandeling gaat men ervan uit dat de patiënt de geneesmiddelen zal innemen zoals wordt voorgeschreven; dat dit niet altijd gebeurt weet iedere arts. De laatste tijd is door gericht onderzoek pas duidelijk geworden, hoe vaak onjuist gebruik voorkomt en dat dit dikwijls de oorzaak zal zijn geweest van een onbevredigend therapeutisch resultaat, of van onjuiste uitkomsten en foutieve conclusies bij klinische onderzoekingen.

Het gaat zowel om onregelmatig innemen - niet in de juiste dosering, de juiste volgorde of op het voorgeschreven tijdstip - als om het gebruik van geneesmiddelen voor doeleinden waarvoor zij niet bestemd zijn. Ook gingen patiënten na het afsluiten van de behandeling dóór met het innemen van overgebleven geneesmiddelen, of staakten zij het gebruik voortijdig. Vrij veel patiënten bleken de voorgeschreven geneesmiddelen geheel niet te hebben ingenomen, of zelfs niet te hebben afgehaald bij de apotheek!

HET VRAAGSTUK

De frequentie waarin geneesmiddelen niet op de juiste wijze worden gebruikt is bij verschillende onderzoekingen nagegaan. Deze onderzoekingen hadden betrekking op ongelijksoortige situaties (wel of niet tijdens hospitalisatie), onvergelykbare groepen van patiënten en verschillende voorschriften en bovendien werden zeer uiteenlopende criteria gebruikt. Er werden dan ook wel zeer verschillende percentages gevonden, maar deze liggen alle toch vrij hoog: 30% tot 50%! Hierin zijn weliswaar ook de kleinere en minder ernstige 'aberraties' begrepen.

Het voorzien welke patiënten de geneesmiddelen niet op de juiste wijze zullen innemen is moeilijk; dit wordt bevestigd door de uitkomsten van enkele onderzoekingen waarbij werd nagegaan wat artsen meenden te kunnen verwachten van de wijze waarop

hun patiënten de voorgeschreven geneesmiddelen gebruiken.

Het vaststellen dat de patiënt de geneesmiddelen niet op de juiste wijze inneemt, is eveneens een moeilijke opgave; geen van de gebezigde methoden biedt voldoende zekerheid.

Informeren bij de patiënt zelf, is de eenvoudigste, maar ook de minst betrouwbare methode. Meestal wordt een te gunstige indruk verkregen, doordat vooral de vele kleinere aberraties niet gaarne worden toegegeven.

Het tellen van de resterende geneesmiddelen lijkt nauwkeuriger, maar ook op deze wijze wordt onvoldoende uitsluitsel verkregen, omdat de niet-teruggegeven medicijnen niet noodzakelijkerwijs door de patiënt zijn ingenomen.

Bepaling van de concentraties van het geneesmiddel, van metabolieten, of van een aan het geneesmiddel toegevoegde 'label'-substantie in urine, bloed of faeces, is de meest betrouwbare methode. Maar ook deze geeft niet altijd de gewenste informatie; de patiënt kan kort vóór het onderzoek het geneesmiddel weer hebben ingenomen, waardoor de indruk kan worden verkregen dat het innemen regelmatig heeft plaatsgevonden.

Soms kan het geneesmiddelengebruik worden nagegaan aan de hand van het biologische effect; bij voorbeeld geeft de bepaling van de stolbaarheid van het bloed betrouwbare informatie over het gebruik van coumarinderivaten - althans mits niet ook andere farmaca worden gebruikt, die door interacties de uitkomsten van de bepaling verstoren.

FACTOREN DIE VAN INVLOED ZIJN OP HET AL DAN NIET JUISTE GEBRUIK VAN GENEESMIDDELEN

Afgezien van vergissingen (in de apotheek) bij de aflevering van geneesmiddelen en

fouten in het voorschrift op de verpakking, die - buiten patiënt en arts om - uiteraard aanleiding geven tot een verkeerd gebruik, is bij de onderzoeken een aantal factoren naar voren gekomen die een rol spelen bij de wijze waarop de patiënt met de hem voorgeschreven medicamenten omgaat.

De voorschriften

De aard van de voorschriften is van invloed op de nauwgezetheid waarmee die worden opgevolgd. Minder nauwgezet naleven van de voorschriften bleek voor te komen ingeval meer dan één geneesmiddel werd voorgeschreven of verschillende doseringen moesten worden aangehouden, dan wel aan het gebruiksvoorschrift andere instructies (b.v. een dieet of een bepaalde leefregel) waren toegevoegd. Ook werd bevestigd dat vooral slecht de hand wordt gehouden aan het voorschrift 'viermaal daags innemen'. Voorschriften die ingrijpen in de leefgewoonten van de patiënt worden het vaakst nagelaten.

Het geneesmiddel

Nalatigheid bij het innemen kan ook samenhangen met het feit dat het voorgeschreven geneesmiddel onaangename bijwerkingen heeft of bepaalde functies verstoort (impotentie, anorexie, slaapstoornissen).

De patiënt en zijn ziekte

Er is een verhoogde kans op fouten bij oude mensen, door vergeetachtigheid, verwardheid, doofheid of slechtziendheid; ook bij kleine kinderen, maar dan doordat zij zich vaak verzetten tegen de toediening van een geneesmiddel.

Bij ernstige ziekte en bij verminderde vitaliteit bestond doorgaans meer geneigdheid tot het opvolgen van medische adviezen, tenzij die ingewikkeld waren. Hierbij gaf de doorslag op welke wijze de patiënt zijn ziekte toestand beleefde.

Bij langdurige ziekte neemt de nalatigheid meestal toe, vooral als het innemen niet direct een verlichting van de klachten geeft, dan wel niet-innemen geen dadelijk waarneembare nadelige gevolgen heeft. Dit komt voor bij de tuberculosebehandeling en bij de ijzertherapie; ook blijken vele patiënten de hen voorgeschreven kuur met antibiotica voortijdig af te breken zodra de symptomen zijn verdwenen.

Bij de ziekten die gepaard gaan met een gebrekkig ziekte-inzicht, zoals psychosen, komt onjuist gebruik van geneesmiddelen uiteraard vaak voor.

Slecht naleven van medische adviezen bleek nogal eens voor te komen bij mensen in een lagere maatschappelijke positie of met een laag opleidingsniveau en bij alleenwonenden. Ook de patiënt die 'niet ziek wil zijn' of weinig vertrouwen stelt in het effect van een geneeskundige behandeling, volgt de medische adviezen slecht op. Een zekere mate van bezorgdheid over de eigen ziekte toestand bevordert de nauw-

keurigheid bij het innemen; hevige angst heeft daarentegen een negatief effect, onder meer doordat daarbij het herinneringsvermogen van de patiënt is verzwakt.

Van patiënten die blijk geven van hun bereidheid tot medewerking en hun gedachten duidelijk onder woorden brengen, kan eerder worden verwacht dat zij de adviezen van de arts opvolgen, dan van degenen die zich tijdens het consult eisend, aanmatigend of afwerend gedragen.

Arts en patiënt

Uit hetgeen door onderzoeken aan het licht werd gebracht of bevestigd blijkt dat 'niet innemen volgens voorschrift' veelal voorkomt uit het feit dat de patiënt weinig belangstelling heeft voor of zelfs afwijzend staat tegenover het gebruik van de voorgeschreven geneesmiddelen.

Soms heeft dit te maken met een moeilijk te beïnvloeden instelling van de zieke, maar vaak werd belangstelling niet gewekt en werd tegenzin niet weggenomen doordat het contact tussen arts en patiënt gebrekkig was.

Gehaaste, onduidelijke en onzorgvuldig gegeven voorschriften en slordige recepten geven aanleiding tot misverstand.

Ingeval de arts vragen stelt, maar zelf nauwelijks informatie geeft, of wanneer de patiënt alleen komt om te worden gerustgesteld en dan een recept meekrijgt, is de kans groot dat de geneesmiddelen niet op de juiste wijze of geheel niet worden ingenomen.

Waar de arts goede verwachtingen had van de medicamenteuze behandeling en dit vertrouwen wist over te brengen op de patiënt, en waar de arts de patiënt en diens gezin reeds lang kende, bleken de voorgeschreven geneesmiddelen meer nauwgezet te zijn gebruikt.

AANBEVELINGEN

Wil een behandeling met geneesmiddelen het resultaat geven dat ervan mag worden verwacht, dan is medewerking van de patiënt onontbeerlijk.

Of de medewerking van de patiënt wordt verkregen hangt, niet geheel maar wel grotendeels, af van hetgeen hem aan informatie bereikt; het is duidelijk dat het instrueren en motiveren van de patiënt een soms veel aandacht en tijd vergend maar onmisbaar onderdeel van de farmacotherapie is geworden. Daarbij moet onder ogen worden gezien dat de patiënt een onuitgesproken weerstand kan hebben tegen het innemen van de geneesmiddelen die de arts hem voorschrijft.

Het is dan ook van belang dat de patiënt voor zover mogelijk uitleg krijgt over de aard van het geneesmiddel dat wordt voorgeschreven en het te verwachten effect, over mogelijke bijwerkingen waarop moet worden gelet, en dat nauwkeurig wordt aan-

gegeven hoe het geneesmiddel dient te worden gebruikt.

Bij voorbeeld moet niet alleen worden vermeld of de totale dosis geldt voor een dag of voor een etmaal, maar ook dat deze dosis in porties moet worden gebruikt; dit om te voorkómen dat de patiënt die één of meer malen het innemen verzuimde, dit 'inhaalt' door de totale hoeveelheid in één keer in te nemen. Zoveel mogelijk dient gebruik te worden gemaakt van geschreven instructies.

Ingeval het effect van de medicamenteuze therapie uitblijft dient in de eerste

plaats te worden gepoogd na te gaan of het geneesmiddel wel is ingenomen, en zo niet, waarom. In het verloop van de behandeling moet de patiënt steeds tot het stellen van vragen worden aangemoedigd.

Soms is het noodzakelijk zijn toevlucht te nemen tot preparaten voor parenterale toepassing of het toedienen van depot-preparaten.

De afleverende apotheker bevordert dat geneesmiddelen volgens voorschrift worden gebruikt, door de *praktische* aanwijzingen die de arts heeft gegeven te herhalen en waar nodig aan te vullen.

MEDICAMENTEUZE THERAPIE BIJ PROSTAATCARCINOOM

Adenocarcinoom van de prostaat is de meest voorkomende kwaadaardige nieuwvorming bij mannen boven de leeftijd van 65 jaar. Bij postmortaal onderzoek is gebleken dat prostaatcarcinoom aanwezig is bij ongeveer 15% van de mannen boven 50 jaar; de frequentie neemt toe met de leeftijd.

Vrijwel steeds wordt een adenocarcinoom gevonden; plaveiselcelcarcinoom en sarcoom zijn zeer zeldzaam. De etiologie is onbekend; er kon geen verband worden aangetoond met hormonale factoren ('evenwicht' tussen androgene en oestrogene hormonen), carcinogene stoffen, infecties of geslachtelijke activiteit. Het carcinoom kan in de omgeving doorgroeien en voorts metastaseren naar botten, longen en centraal zenuwstelsel en ten slotte naar vrijwel elk orgaan.

In een vroeg stadium zijn er meestal nog geen symptomen die wijzen op de aanwezigheid van het carcinoom. De meeste tumoren ontstaan perifeer in de prostaat; dit houdt in dat groei naar de urethra pas na geruime tijd plaatsvindt en dat klachten over de urinewegen pas in een laat stadium ontstaan. Vaak wordt voordien al geklaagd over botpijn; dit wijst op metastasering. Weliswaar moet prostaatcarcinoom naar schatting twee tot vijf jaar hebben bestaan voordat het bij rectaal toucher voelbaar wordt, maar het rectale onderzoek is de enige goed bruikbare methode waarmee de afwijking kan worden gevonden.

Ook zelfs de geringste verandering in consistentie van de prostaat roept verdenking op; dan is (naald-)biopsie noodzakelijk. In sommige landen propageert men voor het opsporen van prostaat- en rectumcarcinoom een jaarlijks rectaal toucher bij alle mannen boven de 45 jaar.

De *therapie van prostaatcarcinoom* is een specialistische aangelegenheid. Totale prostatectomie leidt slechts bij uitzondering tot genezing. Wel staan wegen open waarlangs althans de klachten grotendeels kunnen worden weggenomen; onder meer kan een aanzienlijke verlichting van pijn worden bereikt.

Lange tijd gold de regel dat bij een prostaatcarcinoom met doorgroei in de omgeving of met metastasering, dubbelzijdige orchidectomie (castratie) en toediening van oestrogene stoffen nodig waren; thans is de wijze van behandelen meer gedifferentieerd. Is het carcinoom beperkt tot het prostaatweefsel zelf, dan bestaat de therapie uit operatieve, zo mogelijk radicale, verwijdering van het orgaan; dit leidt bij hoogstens 5% van de aldus gelokaliseerde carcinoomen tot succes. Bij doorgroei in kapsel of vesiculae en bij metastasering moet niet worden geopereerd. Dan valt te denken aan ingrijpen in het hormonale stelsel. Mogelijkheden daartoe zijn: toediening van oestrogenen, orchidectomie, of een combinatie van deze. Dat deze drie mogelijkheden leiden tot een duidelijk verschil wat betreft de drie of vijf jaar-overleving, is echter nog niet aangetoond. De behandeling heeft voornamelijk een palliatief effect. Over radiotherapie bestaan te veel onzekerheden om er hier op in te gaan.

HORMOONTHERAPIE

Met deze - geheel empirische - methode wordt beoogd androgene effecten terug te dringen, bij voorbeeld door de testosteronspiegel van het plasma te doen dalen. De uitwerking van de therapie met oestrogenen berust vermoedelijk op remming van de go-

nadotrofe functie van de hypofyse-voorkwab, en afnemen van de produktie van androgene stoffen. Uitschakelen van de androgene functies is te bereiken met destructie van de hypofyse, maar ook met dubbelzijdige adrenalectomie omdat de bijnieren een aanzienlijk deel van de androgene stoffen in het lichaam produceren. Een rechtstreeks effect van oestrogenen op het prostaatacarcinoom buiten de hypofyse om valt zeker niet uit te sluiten en is zelfs waarschijnlijk.

Oestrogene stoffen

De toepassing van oestrogene stoffen veroorzaakt zout- en waterretentie; dit kan leiden tot decompensatio cordis. De toepassing van hoge doses kan een belangrijke extra sterfte aan hartcomplicaties geven. Het is echter waarschijnlijk dat ook met lage doses oestrogenen het doel kan worden bereikt (b.v. 1 mg in plaats van 5 mg stilbestrol), waarbij de kans op cardiovasculaire complicaties geringer is. Overigens kan het optreden van deze complicaties door een nauwkeurige internistische begeleiding worden tegengegaan. Oestrogene stoffen verhogen mogelijk de kans op trombo-embolische complicaties. Een andere bijwerking is gynaecomastie. Het drukkijnlijk worden van de tepels is een belangrijke aanwijzing dat de oestrogenen voldoende hoog zijn gedoseerd.

Hoewel alle bekende oestrogene preparaten bruikbaar zijn, wordt met name diethylstilbestrol (=stilbestrol) veel toegepast. De begintosis is 0,5 mg per etmaal per os, oplopende tot 1 mg, eventueel tot 3 mg per etmaal. Daarnaast wordt ook ethinylestradiol (Lynoral®) veel gebruikt (2-3 maal daags 50 microgram). Estradurin®, een fosforzuerester van oestradiol (polyestradiolfosfaat) is langdurig werkzaam (depotpreparaat); het wordt bij voorbeeld maandelijks ingespoten. Diethylstilbestroldifosfaat (Honvan®) wordt toegepast in een onderhoudsdosering van 3 dd 120 mg; bij dit preparaat zou stilbestrol vrijkomen ter plaatse waar het weefsel een verhoogd gehalte aan zure fosfatase heeft.

Oestrogeen-cytostaticumcombinatie

Estramustinefosfaat bevat oestradiol, ge-

bonden aan een stikstofmosterdderivaat. (Het preparaat (Estracyt®) is in Nederland niet in de handel.) De oestrogene stof zou rechtstreeks de kern van de carcinoomcel bereiken, waar het aan het oestrogeen gekoppelde cytostaticum werkzaam zou zijn. Bij tevoren tevergeefs met oestrogene stoffen behandelde patiënten zouden enkele kortdurende remissies zijn bereikt. Hierbij moet evenwel worden bedacht dat experimentele behandelingen met cytostatica tot nog toe teleurstellende resultaten hebben opgeleverd.

Progestagenen en anti-androgenen

Progestatieve stoffen remmen de produktie van gonadotrofinen in de hypofyse; zij kunnen daardoor anti-androgeen werken. Er zijn aanwijzingen dat ook het anti-androgeen cyproteronacetaat (Androcur®) bruikbaar zou kunnen zijn. Cyproteron en de progestatieve stoffen hebben weliswaar geen oestrogene bijwerkingen, maar de ervaring van de werkzaamheid bij prostaatacarcinoom is nog gering, zeker in vergelijking met hetgeen bekend is van de oestrogenen. Er zijn aanwijzingen dat cyproteron carcinogeen is.

Voor *adrenalectomie* is er vrijwel geen indicatie. Het is niet waarschijnlijk dat een 'medicamenteuze adrenalectomie' tot stand kan worden gebracht door de endogene bijnierwerking te onderdrukken door het toedienen van hydrocortison(derivaten). Wel leidt de toediening tot een toename van de eetlust en tot subjectief welbevinden.

CONCLUSIE

Medicamenteuze therapie bij prostaatacarcinoom wordt toegepast als onderdeel van een plan dat ook andere vormen van therapie omvat. Voor de therapie wordt vooral gebruik gemaakt van oestrogene stoffen. Het doel van de hormonale behandeling is een remming van de werking van de androgenen tot stand te brengen. Mogelijk kan dit ook door toediening van progestatieve stoffen worden bereikt. Vermoedelijk wordt de prognose voor patiënten met prostaatacarcinoom niet beïnvloed: het accent ligt op het verlichten van de klachten.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
R. Drion, Leidschendam
Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht
S. Flikweert, Nijkerk

Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam
Prof. Dr. T. Huijzinga, Groningen
J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)
Dr. W. de Jong, Utrecht
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
L. Kuenen, Leiden
Dr. Jan van der Meer, Amsterdam
Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht

Dr. F.A. Nelemans, 's-Gravenhage
Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden
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

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

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen