

# GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 14, nr 13

10 december 1980

## VASTE COMBINATIES OP LOSSE SCHROEVEN

Zowel bij de arts als bij de patiënt hebben vaste combinaties nog steeds een zekere populariteit.

Niet al deze preparaten zijn echter rationeel. Nog altijd zijn er vaste combinaties van oudere datum die stammen uit vroegere voorschrijftradities en die soms vijf of meer bestanddelen bevatten. Sommige componenten hebben geen duidelijk therapeutisch doel of zijn in te geringe hoeveelheid aanwezig om therapeutisch werkzaam te kunnen zijn. In hoeverre de werkingsduur van de ene component op die van de andere is afgestemd en interacties kunnen optreden tussen de componenten onderling is vaak nog onvoldoende bekend.

Bij moderne vaste combinaties kan men, zoals bij alle geneesmiddelen van de laatste jaren, ervan uitgaan dat aan de belangrijkste farmacotherapeutische eisen is voldaan. Ook dit wettigt echter nog geen onzorgvuldig gebruik; alle reden dus om vaste combinaties nog eens kritisch te bezien. De argumenten die vóór en tegen vaste combinaties zijn aan te voeren zijn echter grotendeels dezelfde als die bij gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen worden gehanteerd.

### VOORDELEN VAN VASTE COMBINATIES

*De componenten kunnen elkaars werking aanvullen of versterken*

Met de combinatie van oestrogenen en progestagenen bijvoorbeeld wordt een

meer betrouwbare anticonceptie verkregen dan met elk van de componenten afzonderlijk.

Andere bekende voorbeelden, die echter in het licht van recente gegevens vragen oproepen, zijn de combinaties van sulfonamiden en trimethoprim (co-trimazine<sup>1</sup>, co-trimoxazol<sup>2</sup> en trimethoprim-sulfametrol<sup>3</sup>). Beide soorten stoffen verstoren, althans in vitro, het bacteriële foliumzuurmetabolisme op een verschillende wijze. De combinatie zou synergistisch werken. Men kan zich afvragen of alleen trimethoprim<sup>4</sup> in bepaalde situaties niet even werkzaam is en minder bijwerkingen geeft dan de combinatie en daardoor kan worden toegepast bij ongecompliceerde urineweginfecties. In hoeverre eerder resistentie optreedt moet nog worden afgewacht.

*De ene component kan de bijwerkingen van de andere opheffen of verminderen*

De werkzaamheid van levodopa bij patiënten met de ziekte van Parkinson berust hierop dat het door decarboxylering in cerebro wordt omgezet in dopamine. Een groot deel van de bijwerkingen wordt veroorzaakt door dopamine dat buiten het centrale zenuwstelsel wordt gevormd. Deze extra-cerebrale omzetting wordt geremd door de zgn. perifere decarboxylaseremmers

<sup>1</sup>Septuryl®

<sup>2</sup>Bactrimel®, Eusaprim®, Sulfotrim®

<sup>3</sup>Lidatrim®

<sup>4</sup>Monotrim®

zoals carbidopa of benseraside die niet door de bloedhersensbarrière dringen. De combinatie van levodopa met één van deze stoffen<sup>5 6</sup> heeft daardoor minder bijwerkingen dan alleen levodopa. Bovendien is dan meer levodopa beschikbaar voor de hersenen zodat met lagere doses kan worden volstaan.

Voor de meeste patiënten die met thiazidediuretica worden behandeld vormt kaliumverlies geen groot probleem. Bij patiënten bij wie een laag kaliumgehalte in het plasma moet worden vermeden kan het combineren van een thiazide met een kaliumsparend diureticum worden overwogen.<sup>7</sup> Dit is onder meer het geval bij patiënten die met digitalisglycosiden worden behandeld.

*Het doseringsschema kan worden vereenvoudigd*

Voor al bejaarde patiënten raken door een ingewikkeld doseringsschema gemakkelijk in de war. Het gebruik van combinatiepreparaten vereenvoudigt soms het toedieningsschema. Dit kan ertoe leiden dat minder vergissingen worden gemaakt en het regelmatig innemen wordt bevorderd. In sommige gevallen biedt dit voordelen, bijvoorbeeld bij de behandeling van hoge bloeddruk, onder andere met een combinatie van een antihypertensivum en een diureticum.

#### NADELEN VAN VASTE COMBINATIES

*De mogelijkheid van een individuele aanpassing is beperkt*

Van de meeste vaste combinaties liggen de doses binnen de gebruikelijke therapeutische grenzen. Verandering van de dosis van één van de componenten heeft echter een evenredige, soms ongewenste, verandering van die van andere componenten tot gevolg. Dit kan een bezwaar zijn, vooral in situaties waarin een individuele aanpassing van de afzonderlijke stoffen juist noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij de behandeling van reumatoïde artritis, bij het instellen van de therapie bij depressies, bij de aanwezigheid van nier- of leverfunctiestoornissen of bij de toepassing van geneesmiddelen, waarbij de elimina-

tiesnelheid van individu tot individu sterk varieert.

*Ten onrechte kan worden verondersteld dat het toepassingsgebied wordt vergroot*

Met de bedoeling de werking te verbreden en het indicatiegebied te verbreden worden soms bestanddelen toegevoegd. Sommige dermatologische preparaten bevatten zowel antibacteriële en/of antimycotische middelen als corticosteroiden. Het gebruik van zulk een combinatie verdient - voor beperkte duur - alleen overweging bij door infecties gecompliceerd eczeem. In alle andere situaties is dit een hagelschottherapie die slechts leidt tot onzorgvuldige diagnostiek en vertroebeling van het ziektebeeld.

Corticosteroiden kunnen voorts overgevoeligheid maskeren voor een andere component van het preparaat waardoor deze ongewenste bijwerking niet tijdig wordt onderkend. Ook enkele oogpreparaten bevatten behalve antibiotica ook corticosteroiden, op de gevaren waarvan reeds meermalen is gezezen.

*De aard van de samenstelling kan in het vergeetboek raken*

Veel geneesmiddelen, en zo ook combinatiepreparaten, staan voornamelijk bekend onder hun handelsnaam. Daardoor is het mogelijk dat sommige bestanddelen, of zelfs het feit dat het preparaat een vaste combinatie is, niet (meer) wordt opgemerkt. Het kan dan gebeuren dat aan de patiënt stoffen worden toegediend waarvoor, bijvoorbeeld wegens overgevoeligheid, een contra-indicatie bestaat.

Een bestanddeel dat in veel vaste combinaties in wisselende hoeveelheid voorkomt is fenobarbital. Het is de vraag of het min of meer sederende effect dat de fabrikant aan het preparaat meende te moeten toevoegen ook altijd door de voorschrijvende arts wordt gewenst. Deze stof verhoogt bovendien de activiteit van leverenzymen waardoor andere geneesmiddelen, bijvoorbeeld orale contraceptiva en anticoagulantia, sneller worden afgebroken zodat de werkzaamheid ervan afneemt. Andere bestanddelen waarvan de aanwezigheid in vaste combinaties niet altijd wordt opgemerkt zijn corticosteroiden. Verder bevindt zich

<sup>5</sup>Sinemet®

<sup>6</sup>Madopar®

<sup>7</sup>Dyta-Urese®, Dytenzide®, Moduretic®

efedrine (en verwante verbindingen) in verschillende verkoudheidspreparaten, hetgeen een onnodige belasting betekent voor hart en bloedvaten. Ook wordt fenacetine dat bij langdurig en/of overmatig gebruik nierbeschadiging kan geven, in analgeticacombinaties nog steeds toegepast. Tenslotte bevinden zich pyrazolinonderivaten waarvan bij sommige (fenylbutazon, novaminsulfon) agranulocytose is beschreven (Geneesmiddelenbulletin 13 (1979) nr 12) in enkele veel voorgeschreven combinatiepreparaten. Eén van deze stoffen, novaminsulfon, wordt bovendien op verschillende wijzen aangeduid. De aanwezigheid ervan in vaste combinaties kan daardoor gemakkelijk aan de aandacht ontsnappen.

In de tabel wordt een aantal voorbeelden gegeven van bestanddelen die in vaste combinaties voorkomen, maar die in sommige situaties niet gewenst zijn.

#### VERANTWOORD GEBRUIK VAN VASTE COMBINATIES

Vaste combinaties van geneesmiddelen kunnen ongetwijfeld zinvol zijn. Het gebruik is echter alleen te rechtvaardigen als aan een aantal voorwaarden wordt voldaan.

- Indien elke component in het preparaat inderdaad bijdraagt aan het gewenste effect.
- Indien een individuele aanpassing van de dosis van één van de componenten niet nodig is.
- Wanneer de samenstelling van het preparaat aan de arts bekend is.
- Wanneer het combinatiepreparaat duidelijk bijdraagt tot een vereenvoudiging van het doseringsschema, waardoor minder kans op vergissingen bestaat.

Voor oudere vaste combinaties, waarvan gegevens over doelmatigheid en mogelijke schadelijkheid ontbreken, is er eigenlijk geen plaats meer.

VOORBEELDEN VAN VASTE COMBINATIES EN ENKELE VAN HUN COMPONENTEN					
merknamen	fenylbutazon of novaminsulfon	fenacetine	fenobarbital en andere barbituraten	efedrine of verwante verbindingen	bijzondere bestanddelen
Abdijsiroop 'Akker'				x	
Afluvit				x	
Agarol					fenolftaleïne
Antigrippine		x			
Asmac			x	x	
Asthmolysin(e) (oraal)		x	x	x	
Avafortan	x				
Baralgin	x				
Bellergal			x		
Brinerdin					reserpine
Bronchium elixer 'Natterman'				x	
Brooklax					fenolftaleïne
Buscopan comp.	x				
Cafergot Pb			x		
Chefarine 4		x			
Cibalgine			x		
(Hot) Coldrex				x	
Cranimal			x		
Daropyrin				x	
Decoderm comp.					gentamicine corticosteroid
Delta-Butazolidin	x				
Dolviran		x	x		
Driehoekpoeders, sterk		x			
Driepoeders 'Daro'		x			
Eco 3 apc		x			
Estandron prolongatum					testosteron
Famelsiroop				x	
Gelonida		x			
Griepoeders extra sterk 'Daro'				x	

(vervolg)					
merknamen	fenylbutazon of novaminsulfon	fenacetine	fenobarbital en andere barbituraten	efedrine of verwante verbindingen	bijzondere bestanddelen
Hoofdpijncapsules en -poeders 'Meenk'		x			
Irgapyrin	x				
Lidrosan				x	
Makatussin				x	
Mann-poeders		x			
Melisana					alcohol
Muthesa					oxethacaïne*
Myocardon			x		
Nasapert durettes				x	
Natisédine			x		
Neo-Vagipurin 'NDF'					arsen, kwik en boorzuur
Neurolest			x		
Nisylen					alcohol
Orphenisal		x			
Orgatonicum					alcohol
Otricoten					corticosteroid
Periodex		x	x		belladonna-extract
Plantival liquidum					alcohol
Polaramine expectorant				x	
Polaronil					corticosteroid
Predasmal			x	x	corticosteroid
Predniflex					corticosteroid
Raubalgine		x			raubasine
Rectoral hoofdpijntabletten		x			
Rectoral pijntabletten		x			
Rhinamide				x	sulfanilamide butacaïne
Rotercholon					methylsalicylaat
Roterdon		x			
Sanalepsi			x		
Saridon		x			
Sedapersantin 10/25			x		
Sedibaïne			x		
Synthol					resorcinol veratrol isopropanol
Togal					lithiumcitraat
Tomanol	x				
Torfine				x	
Vertium			x		
Witte-kruispreparaten		x			

\* lokaalanestheticum

Gebu<sup>e</sup> 26 '80

## Geneesmiddelenbulletin

### Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam	Prof. Dr. A.J. Dunning, Amsterdam	Dr. H. Mattie, Leiden
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam	S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J. Bijlmer, Deventer	Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam	Dr. J.P. Nater, Groningen
Prof. Dr. E. van der Does, Rotterdam	Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen	Dr. P. Siderius, Leidschendam
	Prof. Dr. W. de Jong, Utrecht	Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
	Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Prof. Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, J.H. de Haan, Prof. Dr. T. Huizinga, Mw H.H. Kortland-Brinkman, Dr. J.P. Nater

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne