

46 **DE BEHANDELING VAN ONGECOMPLICEERDE
URINEWEGINFECTIES: LANG, KORT OF MET ÉÉN DOSIS
BEHANDELEN?**

PRIKOBORD

- 39 *Opnieuw bezien:* Fosfomycine (Monuril®)
- 39 *Nieuwe geneesmiddelen:* Sumatriptan (Imigran®), Paroxetine (Seroxat®)
- 41 *Let op!:* Terodiline (Mictrol®) en hartklachten
- 42 *Magistraal:* Tussen zalven en crèmes
- 42 *FTO:* Klaar voor de start
- 43 *Vraag & Antwoord:* Zijn 14 dagen voldoende om het effect van een voor de eerste maal voorgeschreven geneesmiddel te beoordelen?
- 44 *GVS in het kort*
- 44 *Boekenplank:* Voorschrijf- en afleverbeleid

ONGECompliceerde URINewEG-INFECTIES: LANG, KORT OF MET ÉÉN DOSIS BEHANDELEN?*

De laatste jaren hebben de inzichten met betrekking tot de behandeling van acute, ongecompliceerde urineweginfecties een wijziging ondergaan. De nadruk ligt daar bij op het streven de duur van de behandeling te verkorten, zelfs tot een enkele dosis.^{1 2 3}

DE AANDOENING EN DIAGNOSE

Vooraf bij de vrouw kunnen bacteriën, meestal *E. coli*, door de urethra in de blaas binnendringen.⁴ Bij normale bouw en functie van de urinewegen worden die bacteriën weer verwijderd door de urinelozing. Hoe snel dit gaat hangt af van de mictiefrequentie en de grootte van een eventueel residu. Wanneer de vermenigvuldiging van bacteriën om één of andere reden de overhand krijgt is er sprake van een urineweginfectie. De infectie blijft ongecompliceerd - en relatief gemakkelijk te behandelen - zolang er geen sprake is van een weefselinfectie.

Als vuistregel geldt, dat een in andere opzichten gezonde, niet-zwangere vrouw met een recent, plotseling ontstane pijnlijke en frequente mictie een ongecompliceerde urineweginfectie heeft, mits een pyelonephritis, een vulvovaginitis of een herpes genitalis als oorzaak van deze klachten is uitgesloten. Op deze plaats wordt niet dieper ingegaan op een differentiaaldiagnose tussen ongecompliceerde urineweginfecties en andere oorzaken van mictieklachten.

Het is verstandig ervan uit te gaan dat een urineweginfectie gecompliceerd kan zijn bij mannen, kinderen, zwangere vrouwen, vrouwen met klachten van fluor vaginalis, patiënten met nierfunctie- of blaasfunctiestoornissen, patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, patiënten met recidiverende urineweginfecties en overige aanwijzingen voor hoge urineweginfecties zoals hoge koorts. Op de behandeling van (mogelijk) gecompliceerde urineweginfecties wordt hier niet ingegaan.

Dit geldt ook voor kinderen, omdat onderzoeken de indruk wekken dat hier het onderscheid tussen ongecompliceerde en gecompliceerde infecties minder gemakkelijk is te maken dan bij volwassenen.⁵

BEHANDELEN OF AFWACHTEN?

Wanneer een patiënte met klachten komt die wijzen op een ongecompliceerde urineweginfectie is het uiteraard mogelijk om het natuurlijke beloop af te wachten. De patiënte moet dan worden geadviseerd om veel te drinken en de blaas goed leeg te plassen. Het is echter ook volkomen redelijk een behandeling in te

stellen zonder het natuurlijk beloop aan te zien of de resultaten van het laboratoriumonderzoek af te wachten. Door een goed gekozen, korte behandeling zal men in de regel de patiënte snel van haar klachten kunnen afhelfen en de kans op complicaties verkleinen. ■

DE BEHANDELINGSDUUR

Het is de traditie om dergelijke infecties gedurende vijf dagen of langer te behandelen. Volop in discussie is nu de vraag of bij een ongecompliceerde urineweginfectie deze behandelingsduur niet korter kan zijn, of zelfs kan worden volstaan met slechts één enkele dosis. Als voordelen van deze vorm van therapie worden genoemd: optimale therapietrouw, geringe toxiciteit, minder kans op ontwikkeling van resistentie en geringe kosten. De eenmalige behandeling heeft ook een diagnostisch nut, want bij de patiënten die daar niet snel op reageren zal men kunnen vermoeden dat er complicaties in het spel zijn die nader onderzoek verdienen. Of het juist is dat de eenmalige, niet gesuperviseerde, dosering de therapietrouw dient weten wij in feite niet, maar het ligt wel voor de hand. Wel is het verstandig bij de één-dosisbehandeling slechts die ene dosis voor te schrijven.

Duidelijk is aangetoond, dat een ongecompliceerde urineweginfectie zeer vaak is te genezen met een eenmalige toediening van een middel dat voldoende lang werkt. Aan de hand van een model valt dit ook wel theoretisch te verklaren.⁶ Stel een bacteriedichtheid van 10^6 bacteriën per ml, zoals dat bij een infectie voorkomt, en een gering residu van bijvoorbeeld 10 ml, dan kan de eliminatie van de bacteriën alleen al door voldoende diurese in ± 30 uur praktisch zijn voltooid. Wanneer er bovendien een bacteriostatisch middel in de blaas aanwezig is om de vermenigvuldiging te remmen, zou de eliminatie slechts ± 10 uur duren en met een bactericide middel nog korter: ± 8 uur. Hiervan uitgaande zou een eenmalige dosis van een geneesmiddel voldoende zijn voor een adequate behandeling als hiermee tenminste 10 resp. 8 uur een werkzame concentratie in de urine aanwezig blijft. In de praktijk kan de grootte van een eventueel residu variëren, en dit beïnvloedt de genoemde tijdslimieten nogal: een residu van 20 ml leidt al tot theoretische limieten van 13 resp. 10 uur. Alleen daarom al zal men een ruime marge willen aanhouden voor de minimale tijdsduur waarin er een werkzame concentratie in de urine aanwezig is. Hoe lang een middel na toediening een werkzame concentratie in de urine geeft, hangt sterk af van de tijdsduur waarin het middel in het bloed beschikbaar is voor uitscheiding in de urine. Deze wordt bepaald door de halveringstijd in het lichaam, de mate waarin het middel in de urine wordt uitgescheiden en uiteraard van de gevoeligheid van het micro-organisme.

Bij klinische onderzoeken om de resultaten van een één-dosisbehandeling met die van de meerdaagse behandeling te vergelijken - waarbij het aantal recidieven als

* Dr H. Mattie en dr P.J. van den Broek, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

maat wordt genomen voor het succes - kunnen de uitkomsten vaak worden vertekend in het voordeel van de groep patiënten die het langst is behandeld. Dit is te wijten aan het feit dat de nacontrole gewoonlijk twee weken na het begin van de behandeling plaatsvindt. De tijd die verstreken is na het eind van de behandeling (en dus gelegenheid geeft tot het optreden van recidieven!) is dan vanzelfsprekend langer in de groep patiënten die eenmalig is behandeld.

Verder zullen de uitkomsten van dergelijke vergelijkende onderzoeken worden beïnvloed door de betrouwbaarheid van de diagnose. Hoe meer patiënten met complicaties en weefselinfecties ten onrechte in de groep 'ongecompliceerde infecties' terecht komen, des te beter zullen de resultaten van een meerdaagse behandeling afsteken bij die van de één-dosisbehandeling.

Dergelijke artefacten buiten beschouwing gelaten, kan men concluderen dat de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie met een één-dosisbehandeling, mits met het juiste geneesmiddel in de juiste dosering uitgevoerd, even effectief is als de meerdaagse behandeling.

Met deze bevindingen voor ogen is het duidelijk waarom de aandacht thans vooral is gericht op de kortdurende behandeling, eventueel zelfs met een enkele dosis. De tussenoplossing - een behandeling gedurende drie dagen - zoals voorgesteld door het NHG⁶ is wel aanvaardbaar om vooral praktische redenen, maar een dergelijke behandelingsduur is voor een aantal onderzochte middelen langer dan strikt nodig is voor het genezen van een ongecompliceerde infectie en te kort voor een gecompliceerde infectie. Voor een aantal middelen is echter juist deze duur wel vergeleken met een langere periode (5 dagen) of met de eenmalige dosis.²

Zoals altijd zal de keuze van een middel in belangrijke mate worden bepaald door de werkzaamheid tegen de te verwachten bacterie (in vele gevallen *E. coli*), maar ook door de kans op bijwerkingen, eventuele overgevoeligheid van de patiënte voor bepaalde stoffen, het gemak van toediening en de prijs. Als additioneel criterium komt daar in dit geval bij: een voldoende lange tijdsduur, die mede afhankelijk is van de halveringstijd, gedurende welke het middel in de urine wordt uitgescheiden. Bovendien is het verschil tussen bactericide en bacteriostatische werking van belang voor de behandelingsduur. ■

DE AFZONDERLIJKE MIDDELEN

a. **Sulfonamiden.** Gemiddeld is $\pm 60\%$ van de *E. coli*-stammen gevoelig voor deze bacteriostatische middelen in de concentraties die in de urine vóórkomen. Overigens kan dit percentage regionaal sterk verschillen. Men zal sulfonamiden niet gebruiken bij patiënten die in een ziekenhuis of een verpleeghuis verblijven. Bij deze patiënten kan de gastro-intestinale flora veranderingen hebben ondergaan door de groei van sulfonamideresistente stammen. De klinische resultaten van de behandeling met één dosis van een sulfonamide blijven in het algemeen achter bij die van langere duur.⁷ Dit hangt mogelijk samen met het feit dat sulfonamiden bacteriostatisch zijn. Alleen van een relatief hoge dosis zou het re-

sultaat bevredigend kunnen zijn, maar dat zou kunnen leiden tot meer toxiciteit.² De zogenaamde langwerkende sulfonamiden die ook effectief waren in één dosis, zijn ook om redenen van toxiciteit in onbruik geraakt.

- b. **Trimethoprim.** Dit middel is ten aanzien van de één-dosisbehandeling weinig onderzocht. Het is weliswaar bacteriostatisch, maar de $t_{1/2}$ is lang genoeg om theoretisch de mogelijkheid open te laten dat het effectief is in één dosis (400-600 mg). De gegevens die er zijn,^{8 9} overtuigen niet geheel dat één dosis trimethoprim optimaal zou zijn.
- c. **Co-trimoxazol.** Dit middel komt uiteraard, wat de $t_{1/2}$ betreft, overeen met trimethoprim en sulfamethoxazol, maar het is bactericide. Bij klinische onderzoeken blijken de resultaten van co-trimoxazol als één-dosisbehandeling gelijk aan die van meer-dosisbehandelingen.
- d. **Amoxicilline** is bactericide maar heeft een zeer korte $t_{1/2}$. De resultaten van een één-dosisbehandeling met zelfs de hoge dosis van 3 g blijven dan ook achter bij die van conventionele duur.¹⁰
- e. **Fosfomycine.** Dit middel is bactericide en heeft een lange $t_{1/2}$. Het resultaat van de één-dosisbehandeling met dit middel is minstens zo goed als dat van een langer durende behandeling.¹¹ Overigens is dit tot nu toe het enige middel waarvan de één-dosisbehandeling als zodanig is geregistreerd.
- f. **Overige.** Het veel gebruikte nitrofurantoïne en de nieuwere chinolonen, zoals norfloxacin, zouden ook theoretisch in aanmerking komen. Nitrofurantoïne is bactericide, maar heeft een zeer korte $t_{1/2}$. De klinische resultaten van de één-dosisbehandeling blijven in een gepubliceerd onderzoek¹² dan ook achter bij de behandeling van 10 dagen. Klinische resultaten zijn bekend van norfloxacin (1200 mg) en deze zijn niet slechter dan die van co-trimoxazol.¹³ Voor de chinolonen is vanwege de kans op resistentievorming bij deze indicatie overigens alleen in allerlaatste instantie een plaats.

Van diverse andere middelen is de toepassing bij de één-dosisbehandeling te weinig onderzocht om de resultaten te kunnen beoordelen.

Voor de meest gebruikte middelen ter behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties lijkt een eenmalige dosering dus niet optimaal.² Het zou dan ook waarschijnlijk zijn om arbitrair gedurende 24 uur te behandelen in de gebruikelijke dosering wanneer het bactericide middelen betreft, en tenminste 48 uur met bacteriostatische middelen. Erkend moet echter worden dat juist deze behandelingsduur niet klinisch is onderzocht. Wil men met een enkele dosis volstaan dan is dat bij voorkeur co-trimoxazol 960 mg of fosfomycine 3 g. ■

FALEN VAN DE KORTDURENDE BEHANDELING

Reageert de patiënte niet op de kortdurende behandeling of keren de symptomen snel terug, dan dient de patiënte zich weer tot de arts te wenden. Nader onderzoek naar de aard van de ziekteverwekker (urinekweek en gevoeligheidsbepaling) en de infectie is dan aangewezen. Mogelijk is de bacterie resistent voor het gekozen middel, maar de kans bestaat tevens dat men dan met een gecompliceerde infectie te maken heeft die in eerste instantie niet is herkend dan wel later is opgetreden. Falen van de behandeling kan tevens een aanwijzing zijn voor het bestaan van

een functionele of anatomische afwijking.

Bij gecompliceerde infecties, die hier verder buiten beschouwing worden gelaten, zal gebruik moeten worden gemaakt van antibiotica, waarvoor de aangetoonde organismen gevoelig zijn en die gedurende langere tijd adequate concentraties in het geïnfecteerde weefsel bereiken. ■

CONCLUSIE

Voor de grote meerderheid van niet-zwangere vrouwen die zich tot de arts wenden vanwege een ongecompliceerde urineweginfectie is het afdoende om een één-dosisbehandeling voor te schrijven, bijvoorbeeld met één enkele tablet co-trimoxazol 960 mg of één sachet fosfomycine van 3 g. De grote meerderheid van dergelijke infecties zal al of niet dankzij die therapie op die wijze snel kunnen worden genezen zonder de kans te lopen op overbodige en mogelijk overmatige behandeling.

Wanneer echter de verdenking bestaat dat de infectie in de weefsels kan zijn doorgedrongen verdient het aanbeveling een urinekweek te nemen voor gevoeligheidsbepalingen en tevens een meer intensieve behandeling in te stellen, waarvoor niet op het resultaat van de kweek hoeft te worden gewacht. Wel zal de arts die een één-dosisbehandeling voorschrijft de patiënte nadrukkelijk moeten verzoeken terug te komen wanneer na twee tot drie dagen de symptomen nog niet verdwenen zijn of weer opnieuw optreden. ■

Trefwoorden: ongecompliceerde urineweginfecties; één-dosisbehandeling van -

Stofnaam	Merksnaam®
amoxicilline	Amoxicilline (div.fabr.), Clamoxyl, Flemoxin, Hiconcil
co-trimoxazol	Bactrimel, Co-trimoxazol (div.fabr.), Eusaprim, Sulfotrim, Trimoxol
fosfomycine	Monuril
nitrofurantoïne	Furadantine MC, Furophen Tc, Nitrofurantoïne (div.fabr.)
norfloxacin	Noroxin
trimethoprim	Monotrim, Trimethoprim (div.fabr.), Wellcoprim

LITERATUURREFERENTIES

1. Bailey RR. Review of published studies on single dose therapy of urinary tract infections. *Infection* 1990; 18 (S 2): 53-56.
2. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Inf Dis* 1990; 12: 458-467.
3. Werkgroep Urineweginfecties CBO. Het syndroom van de acute pijnlijke frequente mictie en de patiënt met een langdurige verblijfs-catheter. Rapport Wetenschappelijke Raad Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, Den Haag 1988.
4. Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with Enterobacteriaceae in recurrent urinary infections. *J Urol* 1975; 113: 214-217.
5. Madrigal G, Odio CM, Mohs E et al. Single dose antibiotic therapy is not as effective as conventional regimens for management of acute urinary tract infections in children. *Pediatr Inf Dis J* 1988; 7: 316-319.
6. Nederlands Huisartsen Genootschap. Urineweginfecties. Huisarts en Wetenschap 1989; 32: 439-442.
7. Cools HJM. Bacteriële infecties in het verpleeghuis. Proefschrift Leiden 1985.
8. Hirschfeld H, Rietra PJGM, Meijman FJ. De behandeling van urineweginfecties met sulfafurazol; eenmalige dosis of 7-daagse kuur. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 1839-1842.
9. Sturm AW. Trimethoprim bij acute ongecompliceerde urineweginfecties; eenmaal toedienen of een kuur van zeven dagen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 543-546.
10. Nolan T, Lubitz L, Oberklaid F. Single dose trimethoprim for urinary tract infection. *Arch Dis Childhood* 1989; 64: 581-586.
11. Philbrick JT, Bracikowski JP. Single dose antibiotic treatment for uncomplicated urinary tract infections. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1673-1678.
12. Cooper J, Raeburn A, Brumfitt W et al. Single dose and conventional treatment for acute bacterial and non-bacterial dysuria and frequency in general practice. *Infection* 1990; 18: 65-69.
13. Gossius G. Single dose nitrofurantoin therapy for urinary tract infections in women. *Curr Ther Res* 1984; 35: 925-931.
14. Vevey P de, Darioli R, Bille J et al. Etude comparative du traitement de l'infection urinaire simple par une dose unique de norfloxacin versus cotrimoxazole. *Schweiz Med Wschr* 1987; 117: 968-973.

Zie ook Gebu Prikbord rubriek Opnieuw bezien: Fosfomycine

CORRECTIE

ACE-remmers (Gebu 1991; 25 (nr 8): 37-41)

In de tabel (pag. 41) staat als maximale dosering van quinapril bij hartfalen 20 mg vermeld. Dit moet zijn 40 mg.

Bij literatuurreferentie nr 8 moet het tijdschrift worden toegevoegd: *Am J Cardiol* 1990; 66 (D): 22-32.

OVERZICHT ÉÉN-DOSISBEHANDELING BIJ ONGECOMPLICEERDE URINEWEGINFECTIES

<i>stofnaam</i>	<i>toedieningsvorm en sterkte</i>	<i>t^{1/2} in uren</i>	<i>aanbevolen eenmalige dosering</i>	<i>kuurprijs</i>
co-trimoxazol	tabl. 120/240/480/960 mg susp. 100 ml	8,5	960 mg	0,60
fosfomycine	sachet 3 g	2,5-7	3 g	25,40

OVERZICHT MEERDAAGSE BEHANDELING BIJ ONGECOMPLICEERDE URINEWEGINFECTIES

<i>stofnaam</i>	<i>toedieningsvorm en sterkte</i>	<i>t^{1/2} in uren</i>	<i>aanbevolen dosering</i>	<i>kuurduur</i>	<i>kuurprijs</i>
co-trimoxazol	tabl. 120/240/480/960 mg susp. 100 ml	8,5	960 mg 2 dd	3 dagen	3,60
				7 dagen	8,40
nitrofurantoïne	tabl. 50 mg caps. 50/100 mg susp. 600 mg	0,3	50 mg 4 dd	3 dagen	3,78
				7 dagen	8,82
sulfamethizol	tabl. 500 mg susp. 100 mg/ml	1,5	1000 mg 2 dd	3 dagen	1,06
				7 dagen	2,47
trimethoprim	tabl. 100/200/300 mg susp. 10 mg/ml	8,5	300 mg 1 dd	3 dagen	3,45
				7 dagen	8,05

OPNIEUW BEZIEN

In deze rubriek worden geneesmiddelen besproken die al enige tijd in de handel zijn. De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van september 1991, inkooprijzen excl. BTW.

Fosfomycine

Monuril® (Inpharzam Ned. BV)
Granulaat (in sachets) 8 g overeenkomend met 3 g fosfomycine
Bactericide antibioticum

Fosfomycine is een bactericide antimicrobieel middel waarvan de werking berust op remming van de bacteriële celwandsynthese. Het heeft een tamelijk breed werkingspectrum tegen zowel Gram-negatieve micro-organismen, zoals *E. coli* en *P. mirabilis*, als tegen Gram-positieve zoals stafylokokken en streptokokken.

Onder de naam Monuril® is fosfomycine (als trometamolzout) geregistreerd voor acute ongecompliceerde urineweginfecties als één-dosis therapie bij jonge vrouwen vanaf 12 jaar. Fosfomycine komt niet in aanmerking bij zwangeren omdat er weinig ervaring mee is en er onvoldoende gegevens bekend zijn om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Fosfomycine wordt matig en variabel geresorbeerd. Gelijktijdige inname van voedsel vermindert de biologische beschikbaarheid.

Fosfomycine in een eenmalige toediening van 3 g is effectief gebleken bij ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen. Bij de meeste onderzoeken is het vergeleken met stoffen, zoals norfloxacin, pipemidinezuur en de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur, die in eerste instantie niet de voorkeur verdienen bij ongecompliceerde urineweginfecties. Hierbij bleek fosfomycine in het algemeen

even effectief als een drie- tot zeven-daagse behandeling met deze middelen.

Er zijn echter nauwelijks onderzoeken beschikbaar waarbij fosfomycine is vergeleken met de middelen van de eerste keus bij ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen, namelijk trimethoprim, nitrofurantoïne en sulfonamiden. Voor deze middelen wordt tegenwoordig bij deze indicatie een therapieduur van drie, maximaal vijf dagen aanbevolen. Tot nu toe is dan ook niet gebleken dat fosfomycine effectiever is dan een driedaagse therapie met één van deze middelen. Bij toepassing van een eenmalige dosis fosfomycine lijkt tot nu toe de kans op ontwikkeling van resistentie klein.

De meest vóórkommende bijwerkingen zijn diarree en misselijkheid, die bij drie tot tien procent van de patiënten vóórkomen en meestal mild van aard zijn.

Zie ook het hoofdartikel: *De behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties: lang, kort of met één dosis behandelen?*

Plaatsbepaling

Fosfomycine is in Nederland het eerste middel dat officieel is geregistreerd als één-dosis therapie voor ongecompliceerde urineweginfecties bij niet-zwangere vrouwen. Ondanks het feit dat het een effectief middel blijkt te zijn met een gunstig bijwerkingenprofiel, is er voorts nog zeker geen reden om het een plaats te geven onder de voorkeursmiddelen (nl. trimethoprim, nitrofurantoïne en de sulfonamiden). Een belangrijk nadeel van Monuril® is de zeer hoge prijs.

NIEUWE GENEESMIDDELEN

In deze rubriek worden nieuwe geneesmiddelen besproken kort nadat ze zijn geregistreerd of in de handel gebracht. Van sommige producten kan de plaatsbepaling slechts voorlopig zijn omdat nog relatief weinig bekend is over de veiligheid en effectiviteit. Toch menen we dat een vroeg commentaar van belang kan zijn voor de praktijk. Wanneer na verloop van tijd nieuwe gegevens daartoe aanleiding geven komen we op de eerste bespreking terug.

De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van september 1991, inkooprijzen excl. BTW.

Sumatriptan

Imigran® (Glaxo BV)
gecoate staaftablet 100 mg, injectievloeistof s.c. 6 mg/0,5 ml
Antimigrainemiddel

Meer dan 30 jaar geleden bleken ergotamine en vervolgens dihydroergotamine effectieve migraineprofylactica te zijn. De werking van deze middelen berust mogelijk op een effect op de serotonerge neuronen. Daarom zijn sindsdien diverse andere stoffen ontwikkeld met serotonine-agonistische resp. -antagonistische eigenschappen, met de bedoeling een betere effectiviteit en een verminderde toxiciteit bij de behandeling van migraine te bereiken.

Sumatriptan is een onlangs ontwikkelde serotonine (5-HT-)agonist, die vooral werkzaam is op bepaalde receptoren die alleen in de craniale vaten worden aangetroffen. Stimulatie van deze receptoren veroorzaakt vasoconstrictie van de arterioveneuze 'shunt'-vaten en vermindering van vaatooedeem, hetgeen de werking bij migraine zou verklaren.

Sumatriptantabletten zijn geregistreerd voor het couperen van alle symptomen van migraine-aanvallen met of zonder aura. Ze zijn niet bestemd voor de profylactische behandeling van migraine. De subcutane injectie is daarnaast geregistreerd voor

stofnaam	toedieningsvorm en sterkte	t ¹ /2 in uren	aanbevolen eenmalige dosering	kuurprijs
fosfomycine	sachet 3 g	2,5-7	3 g	25,40

de acute behandeling van clusterhoofdpijn, maar evenmin voor de profylaxe ervan.

In dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek is de werkzaamheid van sumatriptan aangetoond. Twee uur na inname van sumatriptan 100 mg **dispersietabletten** was bij 50% van de patiënten de hoofdpijn significant verminderd (placebo: 19%); vier uur na inname was dit bij 75% het geval (placebo: 30%). De hoofdpijn was 24 uur na inname van sumatriptan bij 42% van de patiënten teruggekeerd (placebo: 48%). Sumatriptantabletten zijn ook effectief bij inname enige tijd na het optreden van een migraineaanval.

Een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek gaf na subcutane injectie van 6 mg na 1 uur een vermindering van de hoofdpijn bij 72% van de patiënten, na placebo bij 25%. De hoofdpijn was na 24 uur bij 38% in de sumatriptangroep tegen 18% in de placebogroep teruggekeerd. Toediening van een tweede injectie bij patiënten die na één uur niet goed hadden gereageerd op de eerste injectie, had geen aanvullend voordeel.

Werkzaamheid is er dus wel. **De essentiële vraag is echter of sumatriptan, dat meer dan 100-maal zo duur is (!) als de aloude ergotderivaten, een wezenlijk voordeel biedt wat effectiviteit of veiligheid betreft.** Structureel verwant is het niet (sumatriptan is afgeleid van het serotoninemolecuul), maar het voorgestelde toepassingsgebied komt zo nauw overeen met dat van de ergotproducten dat de vergelijking voor de hand ligt.

Op die vraag geeft het bestaande onderzoek een zeer onvolledig antwoord. Er is namelijk slechts één vergelijkend onderzoek met sumatriptan en een ander antimigrainemiddel beschikbaar. Bij dit placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek onder 580 patiënten werd een 100 mg sumatriptan-dispersietablet vergeleken met één tablet ergotamine 2 mg/coffeïne 200 mg. In deze doses trad de werking van sumatriptan op de hoofdpijn bij bepaalde patiënten iets eerder in (verlichting na 1 uur bij 33% van de patiënten met sumatriptan en bij 22% van de patiënten met ergotamine 2 mg/coffeïne 200 mg). Het effect na twee uur, wat verlichting van hoofdpijn, misselijkheid, braken en foto-

fonofobie betreft was ook bij meer patiënten met sumatriptan aantoonbaar dan met ergotamine 2 mg/coffeïne 200 mg. Niet aangetoond is overigens dat de in ons land op de markt gebrachte staaftablet even snel wordt geresorbeerd als de in dit onderzoek gebruikte dispersietablet.

Bij dit onderzoek ontbreekt een vergelijking van het effect van de twee preparaten na vier uur, een tijdstip waarop de werking van ergotamine maximaal is. Ook een vergelijking met in Nederland in de handel zijnde gangbare doseringen ergotamine (1 mg) met of zonder coffeïne ontbreekt. Verder verkeren we geheel in het ongewisse wat de veiligheid van sumatriptan bij herhaald of chronisch gebruik betreft, terwijl over het gebruik bij kinderen, personen boven 65 jaar, zwangeren en tijdens borstvoeding weinig of niets bekend is. Onbekend is ook of sumatriptan veilig kan worden gebruikt door patiënten die reeds jarenlang twee of meer doses ergotamine gebruiken.

Tot de bijwerkingen van sumatriptan **op de korte** termijn die is onderzocht behoren een tintelend gevoel, warmtesensaties, zwaar gevoel, beklemd-

heid en een drukkend gevoel in verschillende lichaamsdelen. Verder zijn gemeld opvliegingen, duizeligheid en zwakte. Meestal zijn deze verschijnselen van lichte en voorbijgaande aard. Bij sommige patiënten komen vermoeidheid en slaperigheid, misselijkheid en overgeven en een tijdelijke stijging van de bloeddruk voor. Dit laatste probleem is ook bij de ergotderivaten bekend. In vergelijking met sumatriptan kwamen in het eerder genoemde onderzoek bij ergotamine 2 mg/coffeïne 200 mg misselijkheid en braken vaker voor. Bij sumatriptan daarentegen kwam vermoeidheid vaker voor. Over de gehele linie waren er echter in het beperkte vergelijkend onderzoek even veel bijwerkingen met sumatriptan als met ergotamine 2 mg/coffeïne 200 mg.

Contra-indicaties voor gebruik van sumatriptan zijn: matige tot ernstige hypertensie, angina pectoris, Prinzmetal-angina, myocardinfarct, (passagère) ischemie van het hart, door-gemaakte CVA en TIA, ernstige leverfunctiestoornissen en overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van de tablet.

Stofnaam	Toedieningsvorm	Merknaam®	Dagdos	Dagprijs
sumatriptan	100 mg tabl. 6 mg inj.vlst.	Imigran	100 mg 6 mg	26,57* 64,49
ergotamine	1 mg drag. 1 mg tabl.	Ergotamine (div. fabr.)	2 mg 2 mg	0,15 0,30
ergotamine/ coffeïne	1 mg caps. 100 mg drag.	Ergocoffeïne Caps. FNA Ergocoffeïne (div. fabr.)	2 st. 2 st.	0,15 0,37
ergotamine/ coffeïne/ cyclizine	1 mg caps. 100 mg 50 mg	Ergocofcyclizine Caps. FNA	2 st.	0,30
ergotamine/ coffeïne/ cyclizine	2 mg tabl. 100 mg 50 mg	Ercycof Migril	1 st. 1 st.	0,12 0,36
ergotamine/ coffeïne	2 mg zetpil 100 mg	Cafergot	1 st.	0,94
ergotamine/ coffeïne/ meclozine	2 mg zetpil 100 mg 50 mg	Ergocoffeïne Zetpil FNA	1 st.	0,24
ergotamine/ coffeïne/ cyclizine	2 mg zetpil 100 mg 10 mg	Ercycof	1 st.	0,84

* Volledige bijbetaling vereist

Plaatsbepaling

Gezien de op dit moment beschikbare gegevens zou het onverantwoord zijn over te gaan tot routinetoepassing van sumatriptan in plaats van de ergotderivaten. Wel suggereert het magere vergelijkend onderzoek, dat tot nog toe is verricht, dat er een minderheid van patiënten zou kunnen zijn die wel snel op sumatriptan reageren, maar niet zo snel op ergotamine. Bij patiënten die slecht of erg laat op ergotamine reageren, of het preparaat niet goed verdragen zou het verdedigbaar kunnen zijn bij een volgende aanval een voorzichtige proefbehandeling met sumatriptan in te stellen, mits het niet-zwangeren betreft die in andere opzichten gezond zijn. Eventuele uitspraken ten aanzien van een grotere veiligheid van sumatriptan - zeker bij herhaald of chronisch gebruik - moeten vooralsnog met een grote korrel zout worden genomen totdat (en tenzij) toekomstig vergelijkend onderzoek daar enige basis voor levert.

Paroxetine

Seroxat® (Smithkline Beecham Farma)
tablet 20 mg
 Antidepressivum

De laatste tien jaar zijn verschillende nieuwe antidepressiva geïntroduceerd die selectief remmend werken op de heropname van 5-hydroxytryptamine (5-HT-serotonine) in de hersenen. Na fluvoxamine en fluoxetine is

paroxetine de 3^e vertegenwoordiger in deze categorie.

Paroxetine heeft in vitro een grotere selectiviteit dan fluvoxamine en fluoxetine. De heropname van serotonine wordt 320-maal zo sterk geremd als die van noradrenaline. Voor fluvoxamine is dit 180-maal en voor fluoxetine 20-maal. De betekenis hiervan voor de klinische werkzaamheid en de bijwerkingen is overigens onbekend.

Het merendeel van de onderzoeken waarbij paroxetine bij depressieve patiënten werd vergeleken met placebo liet een betere werking van paroxetine zien. In vergelijking met tricyclische antidepressiva was de verbetering van de symptomen na paroxetine even goed en vond deze ongeveer even snel plaats. In één onderzoek bleek paroxetine effectiever te zijn dan imipramine, in twee onderzoeken was paroxetine minder werkzaam dan imipramine terwijl in de overige vier een gelijke werkzaamheid werd aangetoond. Bij ernstig depressieve, gehospitaliseerde oudere patiënten gaf paroxetine een goede werkzaamheid te zien die minstens zo groot was als die van mianserine. Er is slechts één onderzoek waarbij paroxetine werd vergeleken met een andere remmer van de serotonine-heropname, namelijk fluoxetine. Paroxetine 30 mg bleek even effectief als fluoxetine 40 mg terwijl de bijwerkingen vergelijkbaar waren. Een vergelijking met fluvoxamine heeft nog niet plaats gevonden. Gecontroleerde onderzoeken over langere periodes dan een jaar zijn met paroxetine evenmin verricht. Samengevoegde gegevens van 2963 met paroxetine behandelde patiënten lieten een uitvalspercentage als ge-

volg van bijwerkingen zien van 13% vergeleken met 5% van de patiënten met placebo en 19% van de patiënten met andere geneesmiddelen, voornamelijk tricyclische antidepressiva. De meest frequent voorkomende bijwerkingen van paroxetine waren misselijkheid, slaperigheid en transpiratie, meestal gedurende de eerste week. Anticholinerge en cardiovasculaire bijwerkingen kwamen weinig voor. Angst en opwinding kwamen zelden voor, significant gewichtsverlies kwam niet voor en er waren geen aanwijzingen dat paroxetine aanzette tot manie of suïcidale gedachten. 16 patiënten die overdoses paroxetine namen herstelden weer.

De geadviseerde dagdosering van paroxetine is 20 mg. Het kan echter noodzakelijk zijn om bij onvoldoende respons de dosis geleidelijk te verhogen tot maximaal 50 mg per dag.

Plaatsbepaling

Paroxetine is (althans voor de korte termijn die is onderzocht) even effectief als de conventionele tricyclische antidepressiva, terwijl sommige nadelen van deze laatste groep ontbreken. Zo komen anticholinerge en cardiovasculaire bijwerkingen weinig voor. Zoals ook voor fluoxetine en fluvoxamine het geval is komen gastro-intestinale bijwerkingen, met name misselijkheid, echter vaker voor. Er is behoefte aan verder onderzoek waarbij paroxetine wordt vergeleken met andere nieuwe antidepressiva, vooral fluvoxamine en fluoxetine. Ook is onderzoek gewenst naar de vraag in welke situaties deze nieuwe, dure antidepressiva de voorkeur hebben boven de tricyclische antidepressiva. Zie hiervoor ook de rubriek 'Koste-wat-het-kost?' over antidepressiva in Gebu Prikbord 1991; 24: nr 5 (11-12).

LET OP!

Terodiline (Mictrol®) en hartklachten

De fabrikant van terodiline (Mictrol®) heeft dit middel over de hele wereld uit de handel genomen nadat in-

stofnaam	merknaam®	dagdosis	dagprijs
amitriptyline	Amitriptyline	75 mg	0,33
	Sarotex	75 mg	0,30
	Tryptizol	75 mg	0,50
imipramine	Imipramine	100 mg	0,20
	Tofranil	100 mg	0,60
mianserine	Mianserine	60 mg	1,90
	Tolvon	60 mg	2,81
trazodon	Trazolan	300 mg	2,87
fluoxetine	Prozac	20 mg	3,53
paroxetine	Seroxat	20 mg	3,53
fluvoxamine	Fevarin	150 mg	4,23

middels 36 gevallen van ernstige hart-ritmestoornissen, waarvan acht met dodelijke afloop, waren gemeld. Volgens de fabrikant gaat het om een tijdelijke terugtrekking in afwachting van lopend onderzoek naar een causaal verband tussen de gemelde bijwerkingen en het gebruik van terodiline.

Het Britse Committee on Safety of Medicines (CSM) had aanvankelijk tot afgelopen juni 17 meldingen ontvangen van patiënten bij wie tijdens gebruik van terodiline ventriculaire tachycardie (zonder dodelijke afloop) was opgetreden. Ook in ons land was een geval gemeld. In 13 van de 17 gevallen was sprake van een zogenaamde Torsade de Pointes, een type ventriculaire tachycardie dat vooral optreedt bij patiënten met een verlengd QT-interval in het ECG en dat een fataal beloop kan hebben. Verder waren er drie gevallen gemeld van hartblock en vier van bradycardie.

De patiënten presenteerden zich met klachten van syncope, 'blackout' en perioden van verwardheid. De tijd tussen het begin van de behandeling met terodiline en het optreden van de verschijnselen varieerde van één week tot meer dan twee jaar continu gebruik van terodiline. Bij de tot nu toe bekend geworden 36 gevallen gaat het bij 27 van hen om Torsade de Pointes.

In een epidemiologisch onderzoek onder 12.000 met terodiline behandelde patiënten werd de bijwerkingenfrequentie per 1000 patiënten vergeleken met die bij 10.000 met een NSAID (nabumeton) behandelde patiënten. Bij de terodilinegebruikers kwamen significant vaker voor: cerebrovasculaire accidenten, syncope en ischemische aanvallen, maar ook verwardheid en vallen hetgeen al dan niet tot fracturen leidde.

De laatste tijd werden bovendien berichten over het twijfelachtige nut van terodiline bij urine-incontinentie versterkt. Een placebogecontroleerd onderzoek bij oudere patiënten kon geen additioneel voordeel van terodiline bovenop blaasstraining aantonen. Mocht het nodig worden geoordeeld om terodiline te vervangen door een ander middel met anticholinerge eigenschappen zoals oxybutynine (Dridase®) of emepronium (Cetiprin®) dan moet men zich realiseren, dat terodiline bij ouderen een zeer lange halveringstijd heeft van gemiddeld

189 uur. Na stoppen met terodiline kunnen tot twee weken erna effectieve bloedspiegels worden gevonden en combinatie met oxybutynine of emepronium kan dan leiden tot ernstige anticholinerge bijwerkingen. Geadviseerd wordt dan ook om een geneesmiddelvrije periode van tenminste twee weken aan te houden.

MAGISTRAAL

Tussen zalven en cremes

Bij het voorschrijven van dermatica wordt veel gebruik gemaakt van FNA-basispreparaten, zoals Lanettecrème of Cetomacrogolcrème. Aan deze basispreparaten kunnen stoffen worden toegevoegd. Het FNA geeft informatie over de wijze waarop dat moet gebeuren om een preparaat van goede kwaliteit af te kunnen leveren.

Ook aan de niet-FNA-preparaten Eucerine (cum aqua) en Unguentum cetyllicum (cum aqua) worden stoffen toegevoegd, veelal omdat de arts een wat vette basis wil hebben. Deze bases zijn echter niet bedoeld voor toevoegingen en het gebeurt niet zelden dat de verwerking in zo'n toch al instabiele basis technisch niet uitvoerbaar is zodat er in de apotheek kunst- en vliegwerk aan te pas moet komen. Het resultaat verschilt dan van apotheek tot apotheek en tijdens gebruik 'valt' zo'n preparaat soms toch nog 'uit elkaar' of raakt microbiologisch besmet, omdat het niet is gecomserveerd. Kortom de kwaliteit van dergelijke preparaten is moeilijk te waarborgen. Het zonder meer laten toevoegen van 10 of 25% vaseline aan de basiscremes is ook geen oplossing, omdat op die wijze eveneens een weinig stabiel preparaat ontstaat.

Er blijkt dus behoefte te zijn aan bases die geschikt zijn voor toevoegingen en die wat 'vetter' en meer afsluitend zijn dan Lanettecrème FNA of Cetomacrogolcrème FNA. In deze behoefte wordt voorzien door de basispreparaten Vaseline-cetomacrogolcrème FNA en Vaseline-lanettecrème FNA. Deze preparaten bevatten 22,5% vaseline en zijn zodanig geformuleerd dat ze wél geschikt zijn voor toevoegingen. Zo kan bijvoorbeeld 10% koolteeroplossing in Vaseline-lanettecrème FNA worden ver-

werkt. De toevoeging van hydrocortisonacetaat (aan Vaseline-cetomacrogolcrème FNA) is opgenomen als Hydrocortison-vaselinecrème 1% FNA en die van lidocaïne als Lidocaïne-vaselinecrème 3% FNA.

Watervrije zalven die toch betrekkelijk gemakkelijk met water afwasbaar zijn, zijn Cetomacrogolzalf FNA en Lanettezalf FNA. Deze laatste is vergelijkbaar met de 'Emulsifying ointment' uit de Engelse literatuur. Aan deze preparaten kunnen verschillende stoffen worden toegevoegd, zoals ditranol of koolteeroplossing. De bases kunnen zowel met paraffine, isopropylmyristaat als met water dunner worden gemaakt.

Meer informatie over deze FNA-bases is te vinden in: Dessing RP, Cox HLM, Herrmann WA. Tussen zalven en cremes. Ned Tijdschr Geneeskd 1984; 128: 1817-1819.

Samengevat:

De volgorde van crème naar vette crème tot afwasbare watervrije zalf is: Lanettecrème FNA ♦ Vaseline-lanettecrème FNA ♦ Lanettezalf FNA; en Cetomacrogolcrème FNA ♦ Vaseline-cetomacrogolcrème FNA ♦ Cetomacrogolzalf FNA

FTO

Deze maand beginnen we bij het begin: een farmacotherapie-overleg (FTO) starten hoe doe je dat?

De ene situatie is niet gelijk aan de andere zodat we hier niet spreken van voorwaarden maar van tips voor een goede start.

Klaar voor de start ?

Tien tips voor het starten van een FTO-groep

1. Start nooit alleen, zoek een medestander in de andere beroepsgroep.
2. Formuleer samen met hem of haar de motieven voor het oprichten van een FTO-groep: zijn er knelpunten (geweest) in het medicatiebeleid? Is er behoefte aan meer en regelmatig overleg tussen huisartsen en apothekers? Zou het gezien de vacatiegeldregeling niet goed zijn nu toch eens vaker te overleggen? Is er al eens

eerder FTO geweest? Waarom is dat gestopt?

3. Ga op zoek naar potentiële deelnemers: sluit aan bij de waarneemgroep van huisartsen en de apothekers die met deze artsen het meest van doen hebben. Bedenk wel dat vijf deelnemers een minimumaantal is en 12 het maximum om nog efficiënt te kunnen vergaderen.
4. Sluit in eerste instantie niemand uit van deelname, ook niet als er oud zeer is. FTO is een kans om een nieuwe samenwerkingsstart te maken.
5. Zoek persoonlijk contact met de potentiële deelnemers en bespreek de motieven. Nodig hen vervolgens schriftelijk uit voor een eerste bijeenkomst.
6. Vermeld in de uitnodiging:
 - de namen van genodigden;
 - datum, tijd en plaats van de eerste bijeenkomst;
 - aanleiding voor de start;
 - een agenda;
 - de vraag of deelnemers zich bij verhindering willen afmelden.
7. Gebruik de eerste bijeenkomst als oriëntatie op wensen en mogelijkheden van de deelnemers. Maak duidelijke afspraken over de:
 - vergaderfrequentie (min. 1x per 2 mnd);
 - tijdsduur;
 - voorbereiding (bij voorkeur door huisarts en apotheker);
 - vergaderplaats.
8. Gebruik een volgende bijeenkomst om te inventariseren wat de precieze doelstellingen van het overleg zijn en welke methoden daarbij het beste passen. Inventariseer welke onderwerpen het meest interessant zijn om mee te beginnen.
9. Stel dan ook een jaarprogramma op waarin vermeld staan: data, tijdstippen, onderwerpen en wie de voorbereiding verzorgt.
10. Aarzel niet om zonnig ondersteuning te vragen van het FTO-project van de Stichting O&O.

VRAAG & ANTWOORD

Vraag: Zijn 14 dagen voldoende om het effect van een voor de eerste maal voorgeschreven geneesmiddel te beoordelen?

Antwoord: Sinds enige tijd is een prescriptieregeling van kracht waarbij, behoudens enkele uitzonderingen, een voor de eerste maal bij een patiënt toe te passen geneesmiddel voor maximaal 14 dagen voorgeschreven mag worden. Doel van deze regeling is onder meer verspilling te voorkomen. Deze kan het gevolg zijn van het niet innemen of staken van het gebruik van het geneesmiddel op grond van opgetreden bijwerkingen zoals overgevoeligheid.

Een andere zaak is of ook de werking van het geneesmiddel binnen 14 dagen valt te beoordelen.

De Wet op de Geneesmiddelenvoorziening zegt het duidelijk genoeg: in Nederland mag een geneesmiddel slechts dan in de handel worden gebracht wanneer het 'naar redelijkerwijze mag worden aangenomen' de aangeprezen werking bezit. Het criterium daarbij is het oordeel van een redelijk denkend mens, gebaseerd op onderzoek en ervaring. Maar geen redelijk denkend mens zal verwachten, dat zelfs het meest betrouwbare geneesmiddel **altijd** - bij elke patiënt en bij elke gelegenheid - effect zal sorteren. Elke behandeling is dan ook tot op zekere hoogte een therapeutisch experiment. Werkt het - werkt het niet? En hoe lang zal de behandeling moeten worden doorgezet voordat we dat weten?

Het antwoord is in feite tweeledig. De minimumtijd die men nodig zal hebben hangt van de kinetiek van het geneesmiddel af; het medicament moet tenminste de kans krijgen in werkzame concentratie bij het aangrijpingspunt aanwezig te zijn. Het effect kan echter ook veel langer op zich laten wachten, want de tijd van toediening tot effect hangt af van diverse factoren die eerder met de ziekte en het individu te maken hebben dan met het geneesmiddel.

Even de tijd geven.....

De kwestie van de minimumtijd om een werking te kunnen bereiken speelt nauwelijks een rol wanneer we te maken hebben met de acute verlichting van een symptoom. Gaat het echter om de lange termijn behandeling van een chronische aandoening dan kan enig geduld op zijn plaats zijn.

In het algemeen zal dan geen optimaal effect kunnen worden bereikt voordat het geneesmiddel of zijn werkzame metaboliet wat verdeling en cumulatie betreft zijn evenwichtsituatie heeft bereikt ('steady state'). Het tijdstip van bereiken van de steady state is afhankelijk van de plasmahalveringstijd ($t_{1/2}$) en wordt nauwelijks beïnvloed door de dosering. Na $3,3 \times t_{1/2}$ is 90% van de steady state bereikt, na $5 \times t_{1/2}$ 99%. In de praktijk kan men er dus van uitgaan dat gemiddeld 4-5 x de $t_{1/2}$ kan worden gebruikt om een schatting te maken van het vroegste tijdstip waarop het effect van de medicatie zinnig kan worden bepaald. Voor een geneesmiddel met een $t_{1/2}$ van meer dan 80 uur (tabel 1) betekent dit dus dat men tenminste twee weken zal moeten doorgaan met de behandeling voordat men het effect en het mogelijke optreden van bijwerkingen kan beoordelen. Na het staken van de therapie kan het effect van bepaalde middelen nog zeer lang aanhouden.

Maar het kan ook wel langer duren...

De wijze waarop de ziekte en/of de fysiologische functies op het geneesmiddel reageren kan betekenen dat het gewenste effect wel eens veel later optreedt dan het moment waarop de steady-state is bereikt. Dat is duidelijk het geval waar de genezing of verlichting van de aandoening niet direct door de invloed van het geneesmiddel tot stand komt, maar een secundair gevolg is van het geneesmiddeleffect. Een H_2 -antagonist geneest geen maagzweren maar remt de zuurvorming en scheidt daardoor de voorwaarde voor genezing van het ulcus. Het klassieke voorbeeld betreft de bacteriostatisch werkende antibioti-

ca. Zij scheppen slechts een situatie waarin fysiologische afweermechanismen voor genezing kunnen zorgen. Enkele voorbeelden van mogelijk erg lange reactietijden worden gegeven in tabel 2.

Waarom geduld?

Waar patiënten met drie, vier of meer middelen zijn behandeld en nog steeds niet bevredigend reageren ligt dit wel eens aan het feit dat de arts het ene geneesmiddel niet de tijd heeft gegund om effect te sorteren voordat op een alternatief geneesmiddel wordt overgegaan. In het ergste geval ontstaat de verleiding om verschillende geneesmiddelen tegelijk te proberen. Meer dan één overbodige combinatiebehandeling heeft zijn reputatie te danken aan het feit, dat het

tweede middel aan de behandeling is toegevoegd juist op het moment dat het effect van het eerste naar voren begon te komen.

GVS IN HET KORT

De plaats van sotalol (Sotacor®) in het GVS is veranderd, met als gevolg dat de bijbetaling vervalt. Met ingang van 1 september 1991 is dit preparaat op de lijst van niet-ingedeelde producten geplaatst.

De reden is, dat op basis van nieuwe gegevens van de fabrikant de plaats van sotalol is heroverwogen. Met name de specifieke aritmische eigenschappen hebben de doorslag gegeven, aldus het advies van de Commissie Vergoedingslimieten Geneesmiddelen van de Ziekenfondsraad. Wel tekende de commissie aan dat: '..... het gebruik van Sotacor® zich zou dienen te beperken tot de behande-

ling van ventriculaire aritmieën. Voor de overige indicaties hypertensie en angina pectoris, zijn voldoende alternatieven beschikbaar. Bovendien met minder bijwerkingen, aangezien bij het gebruik van Sotacor® excessieve bradycardie kan optreden.'

BOEKENPLANK

Voorschrijf- en afleverbeleid

De Landelijke Vereniging Gezondheidscentra (LVG) heeft door het interviewen van een 30-tal huisartsen en apothekers in gezondheidscentra en het houden van een werkconferentie geïnventariseerd welke werkspraken er zoal bestaan ten aanzien van het voorschrijf- en afleverbeleid. De resultaten worden beschreven in een interessante, goed leesbare brochure 'Voorschrijf- en afleverbeleid'. In het eerste deel van de brochure komen 3 typen van farmacotherapie-overleg aan de orde met hun specifieke kenmerken en voor- en nadelen:

1. Het vrijblijvende informatieve overleg;
2. Het overleg waarin stroomlijning van het voorschrijfgedrag plaats vindt en;
3. Het overleg waarin een gestandaardiseerd farmacotherapiebeleid wordt ontwikkeld en ook wordt getoetst door de uitvoering van de afspraken te 'controleren'.

Vervolgens komt aan de orde welke taakopvattingen van huisarts en apotheker wenselijk zijn voor wetslagen van het overleg. Specifiek wordt verder ingegaan op het werken met een formularium, het voorschrijven en afleveren van merkloze geneesmiddelen, herhalingsreceptuur en de voorlichting aan de patiënt. Voor degenen die nog mochten twifelen aan nut en noodzaak van farmacotherapie-overleg zet de heer RFC Huijgen, huisarts te Hoogeveen, de voordelen van overleg nog eens op een rijtje en concludeert dat deze ruimschoots opwegen tegen de nadelen.

Kortom, een nuttige brochure voor beginners en gevorderden, zowel geschikt voor huisartsen en apothekers in gezondheidscentra als daarbuiten. Te bestellen door f 10,— over te maken op bankrekening 69.93.64.779 t.n.v. LVG, Utrecht o.v.v. 'Voorschrijf- en afleverbeleid'

tabel 1.
De belangrijkste geneesmiddelen met een $t^{1/2}$ van meer dan 80 uur

stofnaam	merknaam®	$t^{1/2}$ in uren	tijdstip beoordeling
amiodaron	Cordaron	350-1300	8 weken
chloroquine	Nivaquine Resochin	70-120	3 weken
digitoxine	Digitaline	120-168	opladen
fenobarbital	Fenobarbital	53-140	2-3 weken
fenprocoumon	Marcoumar	110	opladen
flunarizine	Sibelium	430	2-3 weken
levothyroxine	Eltroxin Eutroxin Thyrax	150	4 weken
tamoxifen	Nolvadex Tamoplex	90-160	4 weken

tabel 2.
Geneesmiddelengroepen met relatief late effecten

beoordelingstijdstip van het effect in weken na eerste toediening	0	1	2	3	4	5	6	7	8
antibiotica		■							
cumarinderivaten		■							
acetylcysteïne			■						
lithium			■	■	■				
corticosteroïden CARA				■					
antidepressiva				■	■	■			
antimycotica				■	■	■	■		
cromoglycinezuur					■				
antipsychotica					■	■	■		
ijzerpreparaten						■	■	■	
H ₂ -antagonisten							■	■	
antihypertensiva								■	■
tretinoïnen									■
antilipaemica									■
hyposensibilisatievloeistoffen									■

3 maanden
1 jaar

STICHTING GENEESMIDDELENBULLETIN

J.C. van Markenlaan 5
Rijswijk (ZH)

REDACTEUR (M/V)

0,5 dienstverband

Het Geneesmiddelenbulletin wordt uitgegeven door een door de overheid gesubsidieerde stichting met als doel onafhankelijke informatie te verstrekken over geneesmiddelen aan artsen en apothekers.

De redactionele werkzaamheden worden verricht door een kleine staf, in samenwerking met externe auteurs, een redactiecommissie en een -secretariaat, bijgestaan door een adviesraad.

Gevraagd: arts (ev. specialist) met ruime kennis en bij voorkeur ook praktische ervaring inzake de therapie met geneesmiddelen. Goede schriftelijke uitdrukingsvaardigheid en enig inzicht in opzet en uitvoering van geneesmiddelenonderzoek is gewenst. Daarnaast dient er bereidheid te zijn tot samenwerken en tot het onderhouden van verschillende contacten met organisaties op het gebied van de gezondheidszorg. Het uitoefenen van praktische werkzaamheden strekt tot aanbeveling, maar is niet strikt noodzakelijk.

De functie zal in nauwe samenwerking met de aanwezige bureauredacteur (apotheker) en de redactiecommissie worden uitgeoefend.

Inschaling zal, afhankelijk van leeftijd en ervaring, plaatsvinden in schaal 12 van het BBRA.

De werkzaamheden zullen in Rijswijk worden verricht.

Een psychologisch onderzoek kan deel uitmaken van de selectieprocedure.

Nadere inlichtingen kunt u verkrijgen bij drs W.G.M. Toenders (070-336 03 70) of bij prof. dr E. van der Does (010-4087621/20)

Schriftelijke sollicitaties met een beknopt curriculum vitae kunt u binnen 14 dagen na verschijnen van dit blad richten aan: Stichting Geneesmiddelenbulletin, t.a.v. de heer prof. dr E. van der Does, voorzitter. J.C. van Markenlaan 5, 2285 VL Rijswijk (ZH).

Geneesmiddelenbulletin

Onafhankelijk informatieblad over geneesmiddelen voor allen die deze voorschrijven of afleveren onder verantwoordelijkheid van de Stichting Geneesmiddelenbulletin te Rijswijk.

Adviesraad: prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; P.C.M. van den Berg, anesthesist, Amsterdam; L. Bienfait, arts, Rijswijk; prof. dr J.R.B.J. Brouwers, Heerenveen; S. Flikweert, huisarts, Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen; dr D.E. Grobbee, Rotterdam; prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam; dr J.V.T.H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A.L.M. Kerremans, Helmond; dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede; dr H. Mattie, Leiden; prof. dr M.F. Michel, Rotterdam; prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht; dr I.L.D. Nauta, Nijmegen; mw. dr B.C.P. Polak, Rotterdam; prof. dr A.J. Porsius, Utrecht; R.W. Zaadnoordijk, tandarts/kaakchirurg, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; drs H. Buurma, Leiden; drs. W. Blijleven, Rijswijk; mw. drs. L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; dr J.W.A. van Loenhout, Amstelveen; prof. dr J.P. Nater, Groningen; mw. drs. M. Pannevis, Rotterdam

Redactiestaf/-secretariaat: prof. dr M.N.G. Dukes, drs. W.G.M. Toenders / mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven, mw. M. Klopper, mw. H.G. Oetomo-Ratha. Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070)3360370, Fax (070)3360589

Uitgever: Wegener Tijl Medische Media, Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020)5182828, Abonnementen 06-0224222
Adreswijzigingen aan dit adres

Het Geneesmiddelenbulletin neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudig en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever en/of redactie.

