

56 **URAPIDIL BIJ HYPERTENSIE**

PRIKBORD

- 53 *Nieuwe geneesmiddelen:* Halofantrine (Halfan[®]) tegen malaria
- 54 *Let op!:* Halcion[®]: geen loos alarm
- 54 *Vraag & antwoord:* Kan acetylsalicylzuur zwangerschapshypertensie voorkómen?
- 56 *Allerlei:* Foliumzuur nuttig bij zwangerschap
- 56 *Magistraal:* Boraxglycerine, Salicylzuurgel
- 56 *Epidemiologie:* DAVIT II: redding tegen nieuw myocardinfarct?
- 57 *FTO:* Het kiezen van onderwerpen
- 58 *Koste-wat-het-kost?:* Over hele en halve tabletten
- 59 *Boekenplank:* De toekomst van het geneesmiddel

Urapidil is een bloeddrukverlagend middel dat enige tijd geleden is geïntroduceerd. Het effect van urapidil zou tot stand komen via een meervoudig werkingsmechanisme waardoor het wel als een 'intrinsiek combinatiepreparaat' wordt aangeduid. Volgens de nu geldende richtlijnen is de plaats ervan in de bloeddrukverlagende therapie echter beperkt.

URAPIDIL BIJ HYPERTENSIE*

In een vorig Geneesmiddelenbulletin is melding gemaakt van de ontwikkeling die momenteel gaande is met betrekking tot bloeddrukverlagende middelen met een meervoudig aangrijpingspunt (Gebu 1990; 24: nr 11), zoals onder andere labetalol, celiprolol en urapidil. Geconstateerd werd dat de directe voordelen van deze 'intrinsieke combinatiepreparaten' nog onvoldoende zijn geïntariseerd. Een bespreking van een betrekkelijk nieuw geneesmiddel waaraan een dergelijk werkingspatroon wordt toegeschreven, namelijk urapidil (Ebrantil®), is dan ook op zijn plaats. ■

WERKING VAN URAPIDIL

Evenals prazosine en doxazosine verlaagt urapidil de bloeddruk door selectieve blokkering van de postsynaptische α_1 -adrenerge receptoren (zgn. α_1 -blokkade) in de arteriolen waardoor de perifere vaatweerstand afneemt. Daar de presynaptische α_2 -receptoren relatief ongemoeid worden gelaten, treedt de daardoor gemedieerde reflector verhoogde hartfrequentie niet, of in mindere mate op. Daarnaast is in verschillende diermodellen aangetoond dat urapidil een centraal hypotensief effect heeft, dat waarschijnlijk berust op stimulering van serotonerge (5-HT_{1A}) receptoren in de hersenstam. Het is echter nog geheel onzeker of een dergelijk centraal werkingsmechanisme bijdraagt aan het bloeddrukverlagende effect van urapidil bij de mens.¹⁻⁷

Verder is nog een zwakke β_1 -blokkerende werking gevonden die vermoedelijk geen bijdrage levert aan het bloeddrukverlagende effect.⁸

Enmaal intraveneus toedienen van urapidil veroorzaakt bij patiënten met essentiële hypertensie, maar ook - zij het in mindere mate - bij normotensieve personen een daling van de systolische en de diastolische bloeddruk.⁹⁻¹² Sommige onderzoekers vonden een toegenomen hartfrequentie⁹⁻¹¹ die echter reeds vóór het einde van de bloeddrukdaling is teruggekeerd op het oorspronkelijke niveau.¹¹

Intraveneuze inspuiting van urapidil bij patiënten met essentiële hypertensie heeft, naast een activering van het sympathische zenuwstelsel, een - overigens betrekkelijk geringe - stimulering van het renine-angiotensine systeem te zien gegeven, waarbij ook de aldosteronspiegel toeneemt.⁹⁻¹¹⁻¹² Sommigen hebben een toegenomen nierdoorstroming gevonden,¹¹ maar anderen geen duidelijke veranderingen.⁹ Voorts wordt melding gemaakt van verminderde weerstand in de pulmonale circulatie.¹³⁻¹⁵ Over

het gebruik van urapidil bij pulmonale hypertensie zijn echter onvoldoende gegevens bekend. De vasodilatatie doet zich ook voor in de veneuze circulatie zoals blijkt uit een daling van de centrale veneuze druk en de soms optredende, orthostatische verschijnselen.³⁻¹⁰⁻¹³⁻¹⁵⁻¹⁶

Bij voortgezet gebruik heeft urapidil, ondanks verlaagd blijvende perifere weerstand, geen duidelijke invloed meer op de hartfrequentie (zie verderop). Ook zijn na een aantal weken geen verhoogde plasmarenine-activiteit en aldosteronwaarden meer vastgesteld.¹⁷⁻¹⁸ De aantallen onderzochte patiënten zijn echter klein, zodat verder onderzoek op dit gebied moet worden afgewacht.

De navolgende bespreking beperkt zich tot de orale behandeling met urapidil, daar de injecteerbare vorm niet is geregistreerd. ■

FARMACOKINETIEK

Urapidil is beschikbaar in een toedieningsvorm voor vertraagde afgifte. Na 4-6 uur worden plateauwaarden bereikt; de halveringstijd bedraagt ongeveer 5 uur. De biologische beschikbaarheid is berekend op 92%.¹⁹ Deze wordt niet beïnvloed door voedsel.²⁰ Urapidil passeert de bloedschermbarrière. Het verdeelt zich snel over de weefsels. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt 80%.¹⁹ De stof wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever.

Van de ingenomen hoeveelheid wordt 50-70% binnen 24 uur via de nieren uitgescheiden: 15% in onveranderde vorm, de rest als metabolieten. Eén van de gevormde metabolieten blijkt nog enige farmacologische activiteit te hebben en zou daardoor aan de werking van urapidil kunnen bijdragen.¹⁹⁻²¹

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen is de eliminatie van urapidil duidelijk vertraagd, waardoor de werkingsduur wordt verlengd. Hetzelfde geldt, zij het in geringere mate, voor oudere patiënten.¹⁴ Nierfunctiestoornissen geven, althans voor zover bekend, in het algemeen geen duidelijke veranderingen met betrekking tot de eliminatie.¹⁴ ■

ERVARINGEN IN DE PRAKTIJK

Enkelvoudige orale doses van urapidil van 60-120 mg geven een significante, 4^{1/2}-8 uur aanhoudende daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. De bloeddrukdaling is in staande houding groter dan in liggende houding.¹⁶

Onderzoeken waarbij placebo als referentiemiddel is toegepast, zijn bij patiënten met lichte tot matige hypertensie voor urapidil niet onverdeeld gunstig uitgevallen. Eén onderzoek (toegepaste dosis: 2x dd 60 mg) heeft wel een significant effect te zien gegeven met bovendien een 'respons' (d.w.z. het deel van de patiënten waarbij de liggend gemeten diastolische bloeddruk afnam tot of onder 90 mm

*Mw drs H.H. Kortland-Brinkman en dr A.H. van den Meiracker, onder medeverantwoordelijkheid van redactiecommissie

Hg) van 60%.²² In een ander onderzoek (met doses variërende tussen 2x dd 30-90 mg) heeft urapidil echter geen significant beter effect gegeven dan placebo.²³

Urapidil is voorts bij patiënten met lichte tot matige hypertensie (diastolische bloeddruk doorgaans tussen 95 en 125 mm Hg) vergeleken met verschillende andere bloeddrukverlagende middelen. De dagelijkse doseringen in deze 4-12 weken durende onderzoeken liggen tussen 60 en 180 mg, doorgaans in twee giften toegediend. Meestal is met de lagere doseringen begonnen die, in de loop van het onderzoek, zonodig zijn verhoogd.

Vergelijkingen tussen urapidil en β -blokkers hebben over het geheel voor alle onderzochte stoffen een significante daling van de systolische en diastolische bloeddruk opgeleverd.²⁴⁻²⁶ Urapidil heeft een iets meer uitgesproken effect op de diastolische bloeddruk te zien gegeven dan acebutolol,²⁴ maar is in dit opzicht minder effectief gebleken dan atenolol.²⁵ Tussen urapidil en metoprolol is geen significant verschil geconstateerd. In het tweede deel van dit ('cross-over' opgezette) onderzoek is met urapidil in de liggend gemeten waarden echter geen significante afname gevonden noch van de systolische noch van de diastolische bloeddruk.²⁶ Wat de incidentie van bijwerkingen betreft (zie verderop) zijn in deze onderzoeken geen duidelijk verschillen aangetoond.

In vergelijking met nifedipine is met urapidil een even grote daling van de diastolische bloeddruk verkregen. Nifedipine heeft echter een sterkere verlaging van de systolische bloeddruk maar ook vaker bijwerkingen gegeven dan urapidil (27,4 resp. 17,2% van de patiënten).²⁷ In een uitgebreid, bijna 300 patiënten omvattend onderzoek zijn, in vergelijking met captopril, met urapidil geen significante verschillen in effect (systolische en diastolische bloeddruk), maar wel meer bijwerkingen gevonden (28,8 resp. 11,5%).²⁸ Tenslotte is, in een vergelijking met prazosine (evenals urapidil een α_1 -blokker) geen significant verschil gezien, noch qua effect noch wat de incidentie van bijwerkingen betreft (15,9% voor urapidil resp. 11,3% voor prazosine).²⁹

Combinaties van urapidil met andere bloeddrukverlagende middelen (vnl. diuretica en β -blokkers) lijken in enkele ongecontroleerde onderzoeken effectiever dan elk van de medicaties afzonderlijk.^{30 31} Er zijn verder geen significante verschillen gevonden, noch qua effect noch qua het vóórkomen van bijwerkingen tussen urapidil en prazosine, beide gecombineerd met (thiazide)diuretica.²⁹ Meer onderzoek onder dubbelblinde condities is echter nodig om uitspraken over deze combinatiebehandelingen te kunnen doen.

Uit bovenbeschreven onderzoeken is ook gebleken dat het effect van urapidil in de loop van de eerste twee weken op gang komt en na ongeveer vier weken een plateauwaarde bereikt. In het algemeen is geen duidelijke invloed op de hartfrequentie vastgesteld. Verder zijn er bij ruim 1000 patiënten die een jaar of langer zijn gevolgd geen aanwijzingen dat het effect na verloop van tijd afneemt.^{32 33}

BIJWERKINGEN, INTERACTIES, RESTRICTIES

In twee, in totaal meer dan 1500 patiënten omvattende onderzoeken zijn als meest vóórkomende bijwerkingen

gerapporteerd: duizeligheid (6-8%), misselijkheid (\pm 4%), hoofdpijn (3-4%) en (incidenteel ernstige) orthostatische klachten (\pm 1%). Voor 2,7% van de behandelde patiënten zijn bijwerkingen de aanleiding geweest om de behandeling voortijdig te beëindigen. Overigens treden de bijwerkingen vooral in het begin van de behandeling op en nemen ze in de loop van de tijd af.^{33 34}

Incidenteel zijn ook vermoeidheid, maagbezwaren, hartkloppingen, slaapstoornissen, congestie van het neusslijmvlies, droge mond en pruritus gemeld.¹ Verder zijn bij enkele patiënten afwijkende serumwaarden gevonden van natrium en kalium,^{24 32} verhoogde waarden van urinezuur,²⁴ serumcreatinine-kinase,²⁹ cholesterol,²⁹ transaminasen²⁹ en het aantal eosinofiele leukocyten.²⁹ In de meerderheid van bovengenoemde klinische onderzoeken zijn geen veranderingen gezien in de verschillende nier- en leverfunctiewaarden, elektrolyten, bloedbeeld en aantal bloedcellen, glucosespiegel en het lipidenpectrum. Ook is - voor zover hiernaar onderzoek is verricht - geen toename vastgesteld van het lichaamsgewicht als aanwijzing voor retentie van water en zout. Voorts heeft onderzoek naar de longfunctie (bepaald d.m.v. FEV) bij een klein aantal patiënten geen afwijkingen aan het licht gebracht.²⁶ Een 'first dose'-effect (optreden van ernstige hypotensie na de eerste dosis) zoals bij prazosine kan vóórkomen is niet vermeld. Uit de verschillende onderzoeken blijkt echter niet duidelijk in hoeverre hiernaar gericht is gezocht.

Gelijktijdige toediening van andere bloeddrukverlagende middelen kan het effect van urapidil versterken.¹ Ook alcohol kan, door vaatverwijding, het bloeddrukverlagende effect van urapidil verhogen, waardoor gelijktijdig gebruik ervan moet worden ontraden. Cimetidine blijkt de metabolisering van urapidil te kunnen vertragen waardoor dosisaanpassing van de laatste noodzakelijk kan zijn.^{1 20}

Indien in het begin van de behandeling duizeligheid optreedt moet autorijden en werken met machines worden afgeraden.

Urapidil blijkt, althans in dierproeven, de placenta te kunnen passeren en over te gaan in de moedermelk.³⁵ Het staat dus niet vast dat de stof zonder schadelijke werking tijdens de graviditeit en lactatie kan worden toegepast. ■

TOEPASSING EN DOSERING

Urapidil wordt geleverd in de vorm van capsules van 30, 60 en 90 mg. De begindosis bedraagt gewoonlijk 60-120 mg per dag. Aangezien verdelen van de dosis (bij voorkeur met een interval van 12 uur) - bij gelijkblijvend effect - de kans op bijwerkingen blijkt te verlagen, is dit te prefereren boven het innemen in één keer.³⁶ Indien men de mogelijkheid van initiële bijwerkingen, in het bijzonder orthostatische hypotensie, zou willen vermijden, is een wat lagere aanvangsdosis raadzaam.²⁹ Na verloop van twee tot vier weken kan de dosis zonodig worden verhoogd tot tweemaal daags 60-90 mg. De meest gebruikte onderhoudsdosis is tweemaal daags 60 mg.

Bij patiënten boven 75 jaar bedraagt de dosis tweemaal daags 30 mg. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient individueel te worden gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen zijn, op grond van de thans beschikbare gegevens, geen bijzonder doseringsvoorschriften vereist. ■

PLAATSBEPALING/CONCLUSIE

Urapidil is een enige tijd geleden geïntroduceerd antihypertensivum. De werking berust op selectieve blokkering van postsynaptische α_1 -adrenerge receptoren. Daarnaast zijn er enkele andere farmacologische eigenschappen zoals een bij proefdieren vastgestelde stimulering van serotonerge (5-HT_{1A}) receptoren in de hersenstam, waarvan de werking en betekenis in de klinische praktijk nog verre van duidelijk is. Voor de plaatsbepaling van urapidil bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie kan daardoor de geneesmiddelengroep van de selectieve α_1 -blokkers model staan. In de recente Nederlandse consensus 'Diagnostiek en behandeling van hypertensie'³⁷ en de NHG-standaard 'Hypertensie' worden α -blokkers in tegenstelling tot diuretica, β -blokkers, ACE-remmers en calciumantagonisten niet als middelen van de eerste keuze bij de behandeling van hypertensie aanbevolen. De overwegingen die hieraan ten grondslag liggen worden daar niet in genoemd. Het is echter een feit, dat de oudere α -blokkers die zowel de α_1 - als de α_2 -receptoren blokkeren niet graag werden gebruikt vanwege hun wat mindere effectiviteit en hun bijwerkingen: orthostatische hypotensie, neusverstopping, rode sclerae en ejaculatiestoornissen. Een selectieve α_1 -blokker kan beter worden verdragen. Ook prazosine heeft, na enige aarzeling ten aanzien van de kans op orthostatische hypotensie die bij het begin van de behandeling kon optreden, zijn plaats gevonden. Naarmate de ervaring met een geneesmiddel zoals urapidil toeneemt, kan een voorzichtige herwaardering van zijn plaats gewenst zijn. Urapidil is wel in Duitsland maar niet in Groot-Brittannië en de VS geregistreerd. Wellicht verklaart dit waarom de meeste klinische onderzoeken met betrekking tot urapidil niet gepubliceerd zijn in gerenommeerde tijdschriften. Overigens zijn de resultaten ervan over het geheel genomen ook weinig indrukwekkend te noemen.

In de VS worden α -blokkers niet uitgesloten als middelen van de eerste keuze, alhoewel ook daar, wegens een iets mindere effectiviteit van deze groep van stoffen, een voorkeur bestaat voor de vier eerder genoemde groepen van antihypertensiva.

Op grond van bovenstaande moet worden geconcludeerd dat bij het voorschrijven van α -blokkers in het algemeen en van het relatief nieuwe urapidil in het bijzonder terughoudendheid op zijn plaats is. Toch zijn er bepaalde indicaties waarbij een α -blokker als middel van de eerste keuze kan worden overwogen. Een dergelijke

indicatie is de aanwezigheid van hypercholesterolemie. α -Blokkers hebben, voor zover nu bekend, geen nadelig effect op het plasmacholesterolgehalte, terwijl onder invloed van diuretica en een aantal β -blokkers het plasma-cholesterol, zij het in lichte mate, kan stijgen. Naast ACE-remmers en calciumantagonisten kunnen in dergelijke gevallen α -blokkers worden overwogen. Overigens is de precieze betekenis van deze bevinding voor de kans op het optreden van hart- en vaatziekten nog onzeker. Een andere indicatie waarbij urapidil zou kunnen worden gebruikt is een gestoorde nierfunctie. α -Blokkers hebben geen nadelig effect op de nierfunctie terwijl een reeds gestoorde nierfunctie door diuretica en β -blokkers verder kan verslechteren. ACE-remmers kunnen bij de meer ernstige vormen van nierinsufficiëntie, door remming van de aldosteronsecretie, een ernstige hyperkaliëmie induceren.

Er zijn geen absolute contra-indicaties voor α -blokkers. Deze middelen kunnen ook bij patiënten met CA-RA, diabetes mellitus en perifeer vaatlijden worden voorgeschreven. Doordat α -blokkers, inherent aan het werkingsmechanisme, orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken - duizeligheid is ook een regelmatig gerapporteerde bijwerking van urapidil - is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van deze middelen bij oudere patiënten met hypertensie. Cardiovasculaire regulatiemechanismen functioneren bij de oudere patiënt vaak niet meer optimaal waardoor toediening van α -blokkers tot een ernstige orthostatische hypotensie kan leiden met het gevaar van bewustzijnsdaling, vallen en het opdoen van trauma's.

α -Blokkers kunnen zonder bezwaar met de andere genoemde groepen van antihypertensiva worden gecombineerd, waarbij op theoretische gronden de combinatie met een diureticum het meest aantrekkelijk lijkt. Gecontroleerde onderzoeken naar het verschil in effectiviteit tussen urapidil alleen of gecombineerd met een diureticum zijn echter nog niet verricht.

In ons land zijn de voor het voorschrijven van α -blokkers gestelde indicaties nog beperkt. Indien een α -blokker wordt voorgeschreven is er keuze uit drie middelen: prazosine, doxazosine en urapidil.

De eerste dosering van prazosine kan een ernstige orthostatische hypotensie veroorzaken ('first dose'-effect). Dit 'first dose'-effect zou minder uitgesproken zijn met doxazosine en urapidil waardoor deze laatste twee middelen de voorkeur genieten. In tegenstelling tot doxazosine, dat eenmaal daags kan worden gedoseerd, moet urapidil tweemaal daags worden gegeven. ■

Stofnaam	Merknaam®
acebutolol	Acebutolol (div.fabr.), Prent, Sactal
atenolol	Atenolol (div.fabr.), Tenormin, Unibloc
captopril	Capoten
cimetidine	Tagamet
doxazosine	Cardura
labetalol	Trandate
metoprolol	Lopresor, Metoprolol (div.fabr.), Selokeen
nifedipine	Adalat (retard), Nifedipine (div.fabr.)
prazosine	Minipress, Prazosine (div.fabr.)
urapidil	Ebrantil

Trefwoorden: Urapidil; α_1 -adrenerge blokkerende werking van -; behandeling van hypertensie met -

DOSERINGEN EN PRIJZEN VAN URAPIDIL EN ENKELE ANDERE α -BLOKKERS

<i>stofnaam</i>	<i>merknaam[®]</i>	<i>toedieningsvorm en sterkte</i>	<i>gem. dag-dosis</i>	<i>gem. dagprijs per 1.11.1991</i>
urapidil	Ebrantil Mitis Ebrantil 60 Ebrantil Forte	caps. 30 mg	120 mg	3,25
		caps. 60 mg	120 mg	2,32
		caps. 90 mg	120 mg	2,32
doxazosine	Cardura	tabl. 1 mg	4 mg	3,71
		tabl. 2 mg	4 mg	2,32
		tabl. 4 mg	4 mg	2,32
prazosine	Prazosine (div.fabr.)	tabl. 1 mg	5 mg	0,95
		tabl. 2 mg	5 mg	0,86
		tabl. 5 mg	5 mg	0,80
	Minipress	tabl. 1 mg	5 mg	1,10
		tabl. 2 mg	5 mg	1,00
		tabl. 5 mg	5 mg	0,90

LITERATUURREFERENTIES

- Langtry HD, Mammen GJ, Sorkin EM. Urapidil, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the treatment of hypertension. *Drugs* 1989; 38: 900-940.
- Cubeddu LX. New α_1 -adrenergic receptor antagonists for the treatment of hypertension: role of vascular α receptors in the control of peripheral resistance. *Am Heart J* 1988; 116: 133-162.
- Shepherd AM. Human pharmacology of urapidil. *Drugs* 1988; 35 (S6): 34-39.
- Gillis RA, Kellar KJ, Quest JA et al. Experimental studies on the neurocardiovascular effects of urapidil. *Drugs* 1988; 35 (S6): 20-33.
- Kolassa N, Beller KD, Sanders KH. Involvement of brain 5-HT_{1A}-receptors in the hypotensive response to urapidil. *Am J Cardiol* 1989; 64: 7D-10D.
- Shebuski RJ, Zimmerman BG. Suppression of reflex tachycardia following α -adrenoceptor blockade in conscious dogs: comparison of urapidil with prazosine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: 788-794.
- Zwieten PA van, Jonge PA de, Wilfert B et al. Cardiovascular effects and interaction with adrenoceptors of urapidil. *Arch Int Pharmacodyn* 1985; 276: 180-201.
- Zwieten PA van. Pharmacologic profile of urapidil. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1D-6D.
- Wambach G, Godehardt E, Lang R et al. Nieren- und Nebennierenfunktion nach akuter Gabe von Urapidil bei hypertensiven Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. *Arzneimittelforsch* 1987; 37: 960-964.
- Belz GG, Matthews JH, Graf D et al. Dynamic responses to intravenous urapidil and dihydralazine in normal subjects. *Pharmacol Ther* 1985; 37: 48-54.
- Leeuw PW de, Birkenhäger WH. Acute responses to urapidil in hypertensive persons. *Am J Cardiol* 1989; 64: 22D-24D.
- Leonetti G, Terzoli L, Zanchetti A. Systemic haemodynamic and humoral changes during urapidil treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 1988; 6 (S2): 25-29.
- Messerli FH. Haemodynamic effects of urapidil in arterial hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1988; 35 (S6): 70-73.
- Prichard BNC, Tomlinson B, Renondin JC. Urapidil, a multiple-action α -blocking drug. *Am J Cardiol* 1989; 64: 11D-15D.
- Bielen E, Fagard R, Staessen J et al. Urapidil-induced haemodynamic changes in humans. *Am J Cardiol* 1989; 64: 16D-21D.
- Culbertson VL, Bryant PJ, Cady WJ et al. Acute effects of increasing doses of urapidil in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 690-696.
- Jendralski AH, Planz G, Kindler J et al. Effect of urapidil (Ebrantil) on plasma catecholamines in essential hypertension. *Nieren und Hochdruck-Krankheiten* 1986; 15: 313-316.
- Zawada ET, Williams L, Gilliland M et al. Renal effects of urapidil. *Chest* 1988; 94 (S): 66. *Geciteerd uit Drugs* 1989; 38: 900-940.
- Zech K, Steinijs VW, Radtke HW. in: Treatment of hypertension with urapidil, preclinical and clinical update. *Pharmacokinetics of urapidil in normal subjects*, 29-38. Ed. Amery A. Royal Society of Medicine Services Ltd.. Londen 1986.
- Kirsten R, Nelson K, Steinijs VW et al. Clinical pharmacokinetics of urapidil. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 129-140.
- Zech K, Eltze U, Sandes KH et al. Biotransformation of urapidil: metabolites in serum and urine their biological activity in vitro and in vivo. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1984; 272: 180-196.
- Volpe M, Trimarco B, Rosiello G et al. in: Treatment of hypertension with urapidil, preclinical and clinical update. Antihypertensive effect of urapidil: a randomized, double-blind study in mild or moderate hypertensive patients, 135-142. Ed. Amery A. Royal Society of Medicine Services Ltd.. London 1986.
- Rosendorff C. Urapidil in the treatment of hypertension. *Drugs* 1988; 35 (S6): 188-192.
- Tzincoca C, Levenson J, Petitot A et al. Therapeutic assessment of acebutolol and urapidil in essential hypertension under double-blind conditions. *Curr Ther Res* 1985; 38: 579-585.
- Török E, Wagner M, Podmaniczky M. Comparison of urapidil and atenolol in hypertension. *Drugs* 1988; 35 (S6): 164-172.
- Leonetti G, Mazzola C, Boni S et al. Comparison of the antihypertensive effect of urapidil and metoprolol in hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 637-640.
- Stumpe KO, Feldhaus P, Haerlin R. Antihypertensive Wirksamkeit und Verträglichkeit von Urapidil. *Fortschr Med* 1989; 107: 54-57.
- Rosenthal J, Haerlin R, Schäfer N et al. Efficacy of urapidil in the management of essential hypertension, a comparison with captopril. *Drugs* 1988; 35 (S6): 147-155.
- Kaneko Y, The Urapidil Study Group in Japan. Double-blind comparison of urapidil and prazosin in the treatment of patients with essential hypertension. *Drugs* 1988; 35 (S6): 156-163.
- Thuma G. Urapidil als Basistherapie bei schwerer Hypertonie. *Fortschr Med* 1986; 104: 457-460.
- Bachour G, Haerlin R. Urapidil als Kombinationspartner von Betablockern und Diuretika in der Hochdrucktherapie. *Herz/Kreislauf* 1989; 21: 429-432.
- Haerlin R, Engelstätter R, Henze F et al. Treatment of primary and secondary hypertension, long-term use of urapidil (Ebrantil). *Clin Trials J* 1985; 22: 215-223.
- Liebau H, Wurst W, Harder I et al. Stoffwechsellneutrale Hochdrucktherapie. *Fortschr Med* 1988; 106: 651-654.
- Schook CE, Radtke H, Wurst W et al. Overview of clinical trials with urapidil. *Am J Cardiol* 1989; 64: 30D-37D.
- Aizawa T, Yuge T, Hase T et al. Metabolic fate of 6[3-[4-(0-methoxyphenyl) piperazinyl]-propylaminol]1,3-dimethyluracil (urapidil) in rats and dogs. *Pharmacometrics* 1987; 33: 429-451. *Geciteerd uit Drugs* 1989; 38: 900-940.
- Trimarco B, Rosiello G, Feldhaus P et al. Efficacy of once-daily urapidil treatment in mild or moderate essential hypertension assessed by ambulatory 24-hour blood pressure monitoring. *Drugs* 1988; 35 (S6): 173-181.
- Consensus diagnostiek en behandeling van hypertensie. *Hart Bulletin* 1990; 21: 141-216.

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 november 1991, inkoopprijzen excl. BTW.

HALOFANTRINE

Halfan[®]

(SmithKline Beecham Farma)

Suspensie 20 mg/ml; flacon 30 ml

Tablet 250 mg

Antimalariamiddel

Halofantrine is een nieuw antimalariamiddel, behorend tot de phenanthreen-amino-alcoholen, dat chemisch niet verwant is met reeds ingebruik zijnde antimalariamiddelen. Het is een bloed-schizonticidemiddel en werkzaam tijdens de erythrocytaire fase in de ontwikkelingscyclus van *Plasmodium* species, tegen trofozoïeten en schizonten. Het heeft geen gametocide of weefselschizonticide werking, dat wil zeggen het is niet effectief tegen exo-erythrocytaire schizonten en tegen gametocyten. Het is geregistreerd voor de behandeling van malaria veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*, resistent voor andere antimalariamiddelen. Mede door een relatief korte halveringstijd is halofantrine **niet geschikt als profylacticum**.

Uit verschillende onderzoeken is de effectiviteit van halofantrine gebleken, met name ook tegen polyresistente isolaten van *P. falciparum* die ongevoelig zijn voor chloroquine, andere aminochinolinederivaten, proguanil, pyrimethamine en combinaties

van pyrimethamine met een sulfonamide. Halofantrine blijkt in $\pm 95\%$ van de gevallen effectief te zijn, al moet worden opgemerkt dat de ervaring met dit middel nog vrij beperkt is. Er zijn ook geen grote vergelijkende onderzoeken gedaan tussen halofantrine en andere antimalariamiddelen, dit vanwege de toenemende resistentieproblematiek en de hiermee gepaard gaande ethische aspecten.

Omdat *P. falciparum* steeds vaker resistent blijkt tegen de tot nu toe gebruikte antimalariamiddelen, zijn er in sommige gebieden nog maar geringe mogelijkheden voor een effectieve therapie. Daarom dient gebruik van halofantrine uitsluitend beperkt te blijven tot die gevallen en gebieden waarbij de andere, tot nu toe beschikbare en gebruikelijke, antimalariamiddelen niet effectief meer zijn.

Er zijn berichten dat kruisresistentie is opgetreden tussen halofantrine en mefloquine. Hoewel de gegevens hieromtrent nog summier zijn, is het toch verstandig om hierop bedacht te zijn in gebieden waar al wel resistentie tegen mefloquine is geconstateerd (o.a. het grensgebied van Thailand en Birma).

Een nadeel van halofantrine is dat het slecht in water oplosbaar is. Dit kan de grote inter- en intra-individuele verschillen wat betreft de biologische beschikbaarheid, die maximaal 10% bedraagt, verklaren en misschien ook wel enige van de gevallen waarbij de therapie heeft gefaald. Er zijn daarom herhaalde doses nodig om er voor te zorgen dat bij iedereen voldoende hoge spiegels worden bereikt. De resorptie kan overigens aanzienlijk toenemen bij inname vlak na een vetrijke maaltijd. De uitscheiding van halofantrine vindt waarschijnlijk voornamelijk via de faeces plaats.

Bijwerkingen die op kunnen treden zijn: buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, jeuk, huiduitslag en hoesten. Tot nu toe heeft halofantrine vergeleken met mefloquine en kinine een gunstiger bijwerkingenprofiel, maar ook hier geldt dat met halofantrine minder ervaring is dan met andere middelen.

Bij de mens zijn nog onvoldoende ge-

gevens bekend over het gebruik van halofantrine tijdens de zwangerschap, maar omdat het in dierproeven schadelijk is gebleken voor de vrucht mag het niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Omdat blootstelling van de pasgeborene via de moedermelk zeer aannemelijk is mag halofantrine ook niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Voor volwassenen en kinderen zwaarder dan 40 kg bedraagt de kuurdosering 1500 mg, verdeeld over drie doses van twee tabletten (250 mg) om de zes uur. Voor kinderen onder de 40 kg geldt een kuurdosering van 24 mg/kg lich.gewicht, verdeeld over drie doses om de zes uur. Bovendien wordt aan personen die niet eerder een malaria-infectie hebben gehad (niet-immune patiënten) aanbevolen na zeven dagen deze dosering (3 x 500 mg) te herhalen.

Omdat er tot nu toe alleen orale toedieningsvormen zijn en omdat de biologische beschikbaarheid nogal variabel is, zullen ernstige malaria-aanvallen in principe niet voor behandeling met halofantrine in aanmerking komen.

Plaatsbepaling

Halofantrine is een effectief middel voor de behandeling, maar niet voor de profylaxe van malaria. Halofantrine is ook effectief gebleken tegen polyresistente *Plasmodium falciparum*-stammen, die in steeds meer gebieden vóórkomen en waartegen nog maar geringe mogelijkheden voor een effectieve therapie bestaan. Om die reden dient het uitsluitend bij malaria te worden gebruikt, die is veroorzaakt door *P. falciparum*-stammen die resistent zijn voor andere antimalariamiddelen.

Een nadeel is het niet beschikbaar zijn van een parenterale toedieningsvorm voor gebruik bij ernstige malaria-infecties.

Het verdient aanbeveling een effectief therapeutisch middel zoals halofantrine (alternatieven zijn mefloquine en kinine) als een soort

'stand-by'-therapeuticum mee te geven aan reizigers die langer dan twee tot drie weken verblijven in gebieden met chloroquineresistentie en matig tot hoog malariarisico. Het gebruik dient in principe plaats te vinden na een parasitologische, microscopische diagnose of een klinische evaluatie. In de praktijk zal dit laatste niet altijd zijn te verwezenlijken. Bij niet-immune patiënten is zeven dagen na inname een tweede kuur noodzakelijk.

stofnaam	halofantrine
merknaam	Halfan®
gem. kuurdosis niet-immune personen	3000 mg
gem. kuurprijs	45,12

LET OP!

HALCION®: GEEN LOOS ALARM

In enkele landen, waaronder Groot-Brittannië, is in oktober 1991 de verkoop van het slaapmiddel Halcion® (triazolam) op bevel van de overheid stopgezet of tijdelijk onderbroken. Aanleiding hiertoe vormde onder meer een proces dat in 1989 tegen de fabrikant werd aangespannen door een Amerikaanse patiënte. In de loop hiervan kwamen aanwijzingen naar voren, dat de fabrikant bij de registratieprocedure niet alle bestaande gegevens over de mogelijke schadelijkheid van het middel aan de overheid had overgelegd. De fabrikant heeft inmiddels toegegeven dat de aan de FDA en andere registratieautoriteiten overgelegde gegevens uit een belangrijk klinisch onderzoek (protocol 321) uit 1972 niet compleet waren omdat diverse meldingen van bijwerkingen door een 'overschrijvingsfout' waren weggelaten.

De ontbrekende gegevens hadden betrekking op psychiatrische reacties en gedragsstoornissen, dat wil zeggen complicaties zoals die ook in Nederland in 1979, na eerste meldin-

gen door de psychiater C. v.d. Kroef, op grote schaal werden waargenomen en aanleiding zijn geweest om de registratie te schorsen. De in de loop der jaren gerapporteerde bijwerkingen van triazolam zijn steeds méér uitgesproken geweest dan bij andere benzodiazepinen het geval was. Onder meer was er sprake van angst tussen twee doseringen in, rebound-slapeloosheid bij stoppen, ernstige paradoxale reacties zoals agressie, opwinding en kenmerken van psychose, geheugenverlies en fatale overdosering. In het algemeen waren de ernst en de incidentie van deze bijwerkingen gerelateerd aan de dosering.

In 1990 is triazolam in ons land opnieuw geregistreerd, zij het in veel lagere dosering dan destijds. In Groot-Brittannië zijn de bovengenoemde bijwerkingen inmiddels echter ook met de lagere doseringen van 0,125 en 0,25 mg gemeld. Gegevens uit de bijwerkingendatabank van de FDA laten zien dat diverse bijwerkingen van triazolam 0,25 mg op het centraal zenuwstelsel 3-13 keer zo vaak worden gemeld als voor vergelijkbare lage doseringen flurazepam en temazepam. Bij deze lagere doseringen van 0,125 en 0,25 mg is het hypnotisch effect zwak, minder dan dat van standaarddoseringen van temazepam. Het verlagen van de dosering van 0,5 naar 0,25 mg heeft de ongunstige balans tussen werking en bijwerking verder verslechterd, omdat de werkzaamheid er veel sterker door afneemt dan de kans op bijwerkingen.

De registratie-instantie van de Europese Commissie zal zich in december opnieuw buigen over het triazolam-dossier.

In ons land wordt triazolam zeer weinig voorgeschreven. De huidige omzet bedraagt ongeveer 200 verpakkingen van 30 stuks per maand. In afwachting van een definitieve beslissing gelden de volgende voorwaarden bij de toepassing van triazolam: psychiatrische aandoeningen vormen een contra-indicatie, de dosering mag maximaal 0,25 mg per dag zijn, de behandelingsduur maximaal twee tot drie weken en één verpakking mag niet meer dan zeven tabletten bevatten. De fabrikant heeft laten weten in verband met produktieproblemen de zevendaagse verpakkingvorm niet eerder dan medio januari 1992 op de markt te kunnen brengen.

De Halcion®-affaire bevestigt nog eens de noodzaak tot een terughoudend gebruik van benzodiazepinen. Er zijn aanwijzingen dat ook andere kortwerkende benzodiazepinen zoals de qua structuur sterk op triazolam lijkende triazololderivaten, namelijk alprazolam (Xanax®) en estazolam (niet in ons land geregistreerd), meer aanleiding geven tot bijwerkingen dan de overige benzodiazepinen. Er is verder veel voor te zeggen om de aan de registratie-autoriteiten verstrekte verslagen van klinische onderzoeken openbaar en voor iedereen toegankelijk te maken. Beslissingen van registratie-autoriteiten en de motivatie erachter zouden eigenlijk transparant moeten worden gemaakt en gepubliceerd. Het is triest dat er meer dan 10 jaar zijn verstreken tussen het tijdstip waarop de bijwerkingen voor het eerst werden gemeld en het moment waarop in andere landen maatregelen worden genomen.

VRAAG & ANTWOORD

PREVENTIE VAN ZWANGERSCHAPSHYPERTENSIE MET ACETYLSALICYLZUUR

Vraag: Tegenwoordig wordt wel acetylsalicylzuur in lage doseringen van 60-100 mg toegepast bij zwangerschapshypertensie. Is de werking hiervan bewezen en zijn de bijwerkingen niet schadelijk voor de vrucht?

Antwoord: In niet minder dan zes gecontroleerde onderzoeken is sinds 1985 de hypothese onderzocht, dat door het toedienen van lage doses acetylsalicylzuur gedurende het tweede en derde trimester de kans op zwangerschapshypertensie en een laag geboortegewicht aanzienlijk wordt verminderd. Zulke problemen komen vaak genoeg voor om naar een adequate profylaxe te zoeken. Telt men zowel gevallen van geïsoleerde hypertensie als gevallen van pre-

eclampsie (d.w.z. hypertensie met proteïnurie) bij elkaar op, dan kan men constateren dat deze gemiddeld bij 5-15% van alle zwangerschappen optreden. Een eventueel gunstig effect van acetylsalicylzuur zou onder meer zijn te verklaren door remming van vaso-actieve prostaglandinen.¹

Onlangs zijn deze gecontroleerde onderzoeken door twee Amerikaanse artsen aan een meta-analyse onderworpen.² In totaal werden in deze onderzoeken 194 zwangere vrouwen met acetylsalicylzuur behandeld, tegen 191 met placebo. Zwangerschapshypertensie trad op bij 20 (10%) van de met acetylsalicylzuur behandelde vrouwen tegen 62 (32%) van de vrouwen die placebo ontvingen. Dat wil zeggen dat het risico door acetylsalicylzuur met tweederde werd vermindert. Verder werd de kans op een laag geboortegewicht met 44% gereduceerd. Deze bevindingen die (met enige afwijkingen) ook in de meeste individuele onderzoeken werden waargenomen, zijn opmerkelijk. De conclusies van de auteurs van de meta-analyse zijn echter terecht voorzichtig gesteld, want niet al het werk was dubbelblind uitgevoerd, één onderzoek was niet gerandomiseerd, en er was ook geen zekerheid dat de in de zes verschillende onderzoeken behandelde patienten tot eenzelfde type behoorden. Bovendien waren de vorm en duur van de behandeling niet overal gelijk. Het hoge percentage van 32% van de vrouwen met zwangerschapshypertensie in de placebo-groep duidt er verder op, dat het hier een selecte patiëntenpopulatie betreft. Deze meta-analyse geeft dus wel een sterke aanwijzing voor het profylactisch nut van acetylsalicylzuur, maar laat belangrijke vragen onbeantwoord, in het bijzonder wat de patiëntenkeuze en de meest optimale dosering en duur van de behandeling betreft. Antwoorden op die vragen zijn ook nergens anders in de literatuur te vinden, wel uiteenlopende meningen en indrukken.

VEILIGHEID EN RISICO'S

Acetylsalicylzuur is waarschijnlijk niet teratogeen, al is de discussie omtrent een mogelijk marginale teratogeniteit nooit geheel afgerond en wordt het verstandig geacht het middel niet tijdens het eerste trimester te

gebruiken. De belangrijkste vragen die moeten worden gesteld ten aanzien van de veiligheid hebben te maken met de effecten van acetylsalicylzuur op de bloedstolling. Tijdens het eerste trimester kunnen bij de vrouw lichte bloedingen optreden en acetylsalicylzuur verhoogt de kans hierop. Verder zou de toepassing van acetylsalicylzuur in de laatste weken voor de bevalling, bij de geboorte eventueel tot uterusbloeding kunnen leiden, dan wel tot hemorragische problemen bij het pasgeboren kind. Boven genoemde meta-analyse is niet groot genoeg om op deze mogelijke risico's een licht te werpen. Elders in de literatuur vindt men echter meer.

Bekend is dat bij gebruik van hoge doses salicylaten tegen het einde van de zwangerschap het bloedverlies bij de bevalling toeneemt.³ Dit is niet aangetoond voor de relatief lage doseringen die vermoedelijk voldoen voor het voorkómen van zwangerschapshypertensie. Het is echter een feit dat zelfs een dosis van 50-100 mg acetylsalicylzuur de plaatjesfunctie stoort gedurende de 5-10 dagen na inname. Problemen zijn dus niet helemaal uit te sluiten.

Bovendien passeert acetylsalicylzuur de placenta en is reeds lang geleden een verband tussen het gebruik van acetylsalicylzuur laat in de zwangerschap en intracranieële bloeding bij de pasgeborene aangetoond.⁴ Epidemiologisch onderzoek doet verder vermoeden dat perinatale blootstelling aan acetylsalicylzuur een nadelige invloed heeft op de intellectuele ontwikkeling van het kind.⁵ Ook hier geldt, dat het oudere bewijsmateriaal voornamelijk is gebaseerd op het gebruik van de pijnstillende dan wel antireumatische dosering van acetylsalicylzuur. Het is niet duidelijk wat het effect zal zijn van de profylactische dosering.

AFWEGING

Het probleem voor de behandelend arts is evident. Er is goede grond om aan te nemen dat profylactisch gebruik van acetylsalicylzuur de kans op zwangerschapshypertensie en de daarmee samenhangende complicaties sterk doet verminderen. Er bestaat echter twijfel ten aanzien van de juiste dosering en doseringsduur. Aangezien de behandeling vermoedelijk niet vrij is van risico's moet ook

de kwestie van de patiëntselectie worden opgelost.

Wat de dosering betreft: bij de zes gecontroleerde onderzoeken liep deze uiteen van 60-100 mg per dag. Het tijdstip waarop de behandeling begon varieerde van de 12e-28e week van de zwangerschap. Bij de meeste onderzoeken werd voorzichtigheidshalve de behandeling gestaakt in de 34e of 36e week, bij één merkwaardigerwijze niet. Al deze varianten leken goede resultaten op te leveren. Bij de huidige stand van kennis is in ieder geval geen optimaal behandelings-schema aan te geven. Toepassing van acetylsalicylzuur in hoge doses tijdens de zwangerschap, alsmede gebruik van deze stof gedurende het eerste trimester en in de laatste weken voor de te verwachten bevalling is in ieder geval ongewenst.

Plaatsbepaling

De vraag, welke zwangeren in aanmerking komen voor de profylactische behandeling met lage doses acetylsalicylzuur is voorlopig nog niet te beantwoorden. Een routinebehandeling bij alle zwangere vrouwen is ongewenst. Wel ligt het voor de hand aan deze vorm van profylaxe te denken bij een vrouw die reeds in een eerdere zwangerschap een hypertensie of pre-eclampsie heeft meegeemaakt. De beslissing zal dienen te liggen bij de specialist.

Momenteel loopt er zowel een groot Amerikaans als een Europees onderzoek (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) zodat over enige tijd meer duidelijkheid zal bestaan over het nut en de nadelen van de preventie van zwangerschapshypertensie met acetylsalicylzuur.

1. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A₂ to prostacyclin in relatively high-risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989; 321: 351-356.
2. Imperiale TF, Stollenwerk Petrus AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 1991; 266: 260-264.
3. Stuart MJ, Gross SJ, Elrad H et al. Effects of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. *N Engl J Med* 1982; 307: 909-912.

4. Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH et al. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol.* 1981; 58S: 52-62.
5. Keirse MJNC. Aspirine en zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 1130-1134.

ALLERLEI

FOLIUMZUUR HEEFT BESCHERMEND EFFECT TEGEN DEFECTEN NEURALE BUIS BIJ ZWANGERSCHAP

Sinds meer dan tien jaar wordt verondersteld dat foliumzuur en multivitaminen het risico op defecten van de neurale buis (anencefalie en spina bifida) verkleinen. Met name aan vrouwen die, vanwege eerder onderzonden problemen, hiervoor een verhoogd risico hebben, werd wel geadviseerd vlak vóór de te verwachten zwangerschap te starten met foliumzuur 5 mg 1 dd en het multivitaminpreparaat Gravitamon® 1 dd. Deze medicatie moest de maand voor de conceptie en de twee maanden erna worden geslikt. Het wetenschappelijke bewijs voor dit beschermend effect was echter nog steeds niet geleverd.

In juli 1991 werden de resultaten van een internationaal, gerandomiseerd dubbelblind onderzoek gepubliceerd.¹ Hiermee is op veel vragen een antwoord gegeven. Foliumzuur bleek een beschermend effect van 72% te hebben, maar andere vitaminen bleken dit niet significant te hebben. Om deze reden, en omdat vitamine A, één van de bestanddelen van de voorgeschreven multivitaminpreparaten, een teratogeen effect kan hebben, vervalt nu het advies aan deze vrouwen Gravitamon® voor te schrijven.

Eén van de vragen rond de periconceptionele vitaminesuppletie was de vraag of dit alleen in Groot-Brittannië zou werken, aangezien de voedingsgewoonten daar anders zijn dan in de rest van Europa (m.n. eet men daar minder groenten). In het onderzoek bleek het beschermend effect in de deelnemende landen buiten Groot-Brittannië echter even groot te zijn als daarbinnen. De discussie over het voorschrijven van foliumzuur aan alle vrouwen die zwanger willen worden, is nog niet uitgekristalliseerd. In het artikel wordt gesuggereerd in elk geval aan de voedingsgewoonten van deze groep vrouwen aandacht te besteden.

Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of met lagere doseringen foliumzuur hetzelfde effect kan worden bereikt als met die van 5 mg.

Foliumzuur 5 mg 1 dd. Eén maand vóór de conceptie starten, doorgaan tot twee maanden erna.

1. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.

MAGISTRAAL

CITROENGLYCEROL FNA IN PLAATS VAN BORAXGLYCERINE

Bij een droge mond en bij aften is in het verleden wel boraxglycerine toegepast. Boraten hebben echter slechts een zwak antiseptische werking en zijn vrij toxisch. Het voorschrijven en afleveren van preparaten met boorzuur of borax wordt daarom al jaren ontraden. Het voorschrift voor boraxglycerine is al enige tijd geleden uit het FNA verwijderd. Desondanks duiken met enige regelmaat nog recepten op voor boraxglycerine.

Voor boraxglycerine zijn alternatieven beschikbaar. Zo kunnen bij een droge mond, voor verfrissing of voor het verwijderen van korsten, vochtige wattenstaafjes met citroensmaak worden gebruikt. Deze zogenaamde 'lemon swabs' worden echter niet vergoed door het ziekenfonds. Als alternatief voor deze staafjes kan citroenglycerol FNA worden gebruikt. Het kan worden aangebracht met een wattenstaafje of -propje. Bij de symptomatische behandeling van aften kan citroenglycerol ieder uur met een penseeltje of wattenstaafje worden aangebracht.

Citroenglycerol FNA bevat citroenzuurmonohydraat 5 mg/g, citroenessence, glycerol en water.

SALICYLZUUR HYDROGEL BIJ HYPERKERATOSE

Salicylzuur hydrogel 6% FNA kan worden toegepast als keratolyticum

bij hyperkeratotische huidafwijkingen, zoals ichthyosis. Vooral bij dikke en harde hyperkeratosen van handpalmen en voetzolen is toepassing van salicylzuur hydrogel onder occlusie soms de enige therapie die nog tot enig resultaat leidt.

De gel wordt 1 dd, veelal 's avonds, aangebracht. Het aangedane gebied wordt eerst gedurende vijf minuten bevochtigd met een natte omslag of ondergedompeld in warm water. Vervolgens wordt de huid afgedroogd, ingesmeerd met gel en afgedekt met plastic. De volgende morgen wordt de huid gewassen.

Voor kinderen jonger dan 12 jaar wordt voorzichtigheidshalve een maximum van 30 ml per keer aanbevolen. Gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar wordt ontraden. Omdat salicylzuur voor een groot deel via de huid wordt geabsorbeerd is voorzichtigheid geboden bij applicatie op grote huidoppervlakken en dunne huidgedeelten zoals pols en enkel. Als bijwerking kan irritatie optreden.

De hydrogel bevat 60 mg/ml salicylzuur, geketoneerde alcohol en propyleenglycol in een gel van hypromellose. Van dit preparaat is een folder met geneesmiddeleninformatie voor de patiënt beschikbaar.

EPIDEMIOLOGIE

BROCHURE DAVIT II VOLDOET NIET ALS INFORMATIEBRON

De farmaceutische industrie stuurt artsen een overvloed aan promotiemateriaal over de gunstige eigenschappen van (nieuwe) geneesmiddelen. Het is niet altijd eenvoudig om de geboden informatie, vaak gepresenteerd als resultaten van klinisch-epidemiologisch onderzoek, op waarde te schatten. De documentatie blijkt maar al te vaak te beperkt en gekleurd te zijn door het belang, dat de fabrikant bij het produkt heeft.

De redactie van het Geneesmiddelenbulletin wil artsen behulpzaam zijn bij de interpretatie van presentaties van klinisch-epidemiologisch onderzoek. Op het symposium 'Het geneesmiddel heiligt de doelen', dat het Geneesmiddelenbulletin in april jl. organiseerde, ging prof. dr E. v.d. Does, voorzitter van de redactiecommissie,

in op een brochure over de calciumantagonist verapamil. De brochure bleek in meer opzichten niet te voldoen als informatiebron. Hier volgt een korte samenvatting van zijn beoog.

Reeds enige tijd ontvangen artsen regelmatig een brochure¹ over DAVIT II, ofwel de **D**Anish **V**erapamil **I**nfarction **T**rial **I**I. Het betreft een Deens onderzoek² naar het effect van toediening van de calciumantagonist verapamil na een hartinfarct. De brochure begint met op te merken dat dit een groots opgezet (....) onderzoek is. **Commentaar:** DAVIT II is een onderzoek, dat voldoet aan de normale regels voor onderzoek naar interventiestrategieën. De opzet was vanwege de vele verschillende onderzoeksplaatsen niet eenvoudig.

Bij DAVIT II waren, aldus de brochure, in totaal 1775 patiënten betrokken die een hartinfarct hadden doorgemaakt en vervolgens, in de tweede week na het infarct, geen ernstige decompensatie hadden.

Commentaar: Wat verstonden de onderzoekers onder 'geen ernstige decompensatie'? Waarom begon men pas in de tweede week met de behandeling? De brochure geeft hierover geen uitsluitel.

Uit de onderzochte groep kregen 878 personen 360 mg verapamil per dag. De overigen kregen een placebo. Na 16 maanden was de totale mortaliteit in de placebogroep 13,8 en in de verapamilgroep 11,1%. De brochure noemt dit een reductie van 20% ($p = 0,11$).

Commentaar: In feite is het verschil in mortaliteit tussen de twee groepen (2,7 procentpunt) niet indrukwekkend en bovendien statistisch niet significant. Het verschil kan dus op toeval berusten. Het noemen van een p-waarde is weinig informatief. Het zou beter zijn geweest het betrouwbaarheidsinterval te vermelden.

Vervolgens meldt de brochure dat de frequentie van eerste coronaire accidenten (hartdood en recidiefinfarct samen) in de vervolgperiode van 16 maanden resp. 18 en 21,6% bedroeg. De brochure noemt dit een hoog significante reductie van 26% eerste coronaire accidenten ($p = 0,03$).

Commentaar: Storend is dat tot tweemaal toe wordt gesproken over eerste coronaire accidenten, terwijl het gaat

om volgende coronaire accidenten. Het betreft immers allemaal patiënten die al een infarct hebben meegemaakt. Verder doet de toevoeging 'hoog' aan de term significant afbreuk aan de objectiviteit van de informatie.

WAT IS NU DE PRAKTISCHE BETEKENIS VAN DIT ONDERZOEK?

Wie de betekenis van de resultaten van dit onderzoek voor de praktiserend arts wil vaststellen, moet de absolute aantallen van de opgetreden complicaties kennen. Deze staan in de brochure vermeld en na enig rekenwerk blijkt, dat men bijna 900 mensen gedurende 16 maanden moet behandelen om bij 35 van hen een nieuw coronair accident te voorkómen. De kans op overlijden (waaraan dan ook) is iets (niet-significant) verminderd, maar uit de brochure is niet op te maken of ook de kans vermindert, dat de patiënt met verapamil opnieuw een hartinfarct krijgt en overlijdt. De brochure noemt immers alleen de afname van de gezamenlijke frequentie van hartdood en recidiefinfarct. Ook geeft de brochure niet aan welke bijwerkingen er in de twee groepen optraden en of er interacties met andere toegediende geneesmiddelen waren. Al met al is de praktische betekenis van dit onderzoek dus niet groot en de informatie incompleet.

De conclusie uit de brochure luidt als volgt: Verapamil kan worden beschouwd als een alternatief voor β -blokkerende stoffen ter secundaire preventie na het myocardinfarct, toegepast in de tweede week na het infarct bij de patiënt zonder tekenen van hartfalen.

Commentaar: De patiënt zonder ernstige decompensatie is nu de patiënt zonder tekenen van hartfalen geworden. Dit is op z'n minst onzorgvuldig.

Verder is het op grond van dit ene onderzoek ongeoorloofd verapamil een alternatief voor β -blokkers te noemen. Een onderzoek³ naar het effect van de β -blokker timolol bijvoorbeeld, gaf gunstiger resultaten dan DAVIT II, afgezien van de vraag of beide onderzoeken vergelijkbaar zijn. Bovendien bleek uit een overzichtsartikel⁴ in de British Medical Journal van november 1989, waarin 28 gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van cal-

ciumantagonisten op een rij werden gezet, dat calciumantagonisten geen effect hadden, niet in de verse fase van het infarct en ook niet op de langere termijn (± 2 jaar). DAVIT II is dus het eerste onderzoek waarbij van een calciumantagonist bij mensen na een hartinfarct enige werking is aangetoond.

Citaat uit de brochure: 'Ondanks overtuigende onderzoeken van de geneesmiddelen ter secundaire preventie is routinematig geven van β -blokkerende stoffen en nu verapamil nog niet algemeen gebruikelijk.'

Commentaar: Gezien het genoemde overzichtsartikel is het misleidend om β -blokkerende stoffen en de calciumantagonist verapamil hier in één adem te noemen. Het zou beslist voorbarig zijn om op grond van het DAVIT II-onderzoek een routinematig voorschrijven van verapamil aan te bevelen. Eén zwaluw maakt nog geen zomer.

Tot slot nog een opmerking over de titel van de brochure. De suggestie wordt gewekt dat het onderzoek betrekking heeft op meer calciumantagonisten, terwijl alleen verapamil is onderzocht. Verapamil kan nooit representatief zijn voor de gehele groep calciumantagonisten, omdat deze uit onderling sterk verschillende stoffen bestaat. Van sommige calciumantagonisten is bekend dat ze nadelig werken bij onstabiele angina pectoris!

1. Calciumantagonisten en secundaire preventie. DAVIT II. Praktijkgerichte informatie over nieuwe ontwikkelingen in de cardiologie. Brochure 1991.
2. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction Trial II (DAVIT II). Effect of verapamil on mortality and reinfarction after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-785.
3. The Norwegian Multicentre Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 1981; 304: 801-807.
4. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299: 1187-1192.

FTO

ONDERWERPEN VOOR FTO

Breed scala

Farmacotherapie is een uitgestrekt terrein dat voortdurend in ontwikkeling is. Er is dan ook een ruime scha-

kering aan onderwerpen die in het FTO kan worden besproken:

- Welke middelen uit een geneesmiddelengroep hebben de voorkeur?
- Wat zijn de nieuwe ontwikkelingen?
- Wat is het voorkeursbeleid bij een bepaalde indicatie?
- Wanneer start men, gegeven een bepaalde indicatie, het best met farmacotherapie?

Behalve deze strikt farmacotherapeutische vragen zijn er ook aanverwante onderwerpen, zoals medicijnverslaving, patiëntenvoorlichting, medicatiebewaking en therapietrouw.

Populaire onderwerpen

Hoewel ieder FTO zijn eigen programma met onderwerpen kan samenstellen, leert de ervaring dat bepaalde onderwerpen bijzonder populair zijn. De belangrijkste zijn:

- hypertensie;
- CARA (incl. behandeling van allergieën);
- pijnbestrijding (van paracetamol, antirheumatica, NSAID's tot opioïde pijnstillers);
- cardiovasculaire aandoeningen (bv. decompensatio cordis, angina pectoris, hypercholesterolemie, ritmestoornissen);
- slaapmiddelen en tranquillizers;
- antibiotica (bv. bij urineweg- of bovenste luchtweginfecties);
- antidepressiva.

Aandachtspunten bij het kiezen

Er is een aantal punten om rekening mee te houden bij de keuze van onderwerpen in een FTO:

1. Huisartsreceptuur

De middelen die worden besproken moeten voldoende vaak door de huisarts worden voorgeschreven.

Verder is er een aantal facetten dat een onderwerp meer geschikt maakt voor een beginnende groep of juist voor een overleg met ervaring.

- Prescriptieverschillen

Onderwerpen waar huisartsen sterk verschillen in hun voorschrijfgewoonten, zoals bij hoestmiddelen, vitaminepreparaten en antibiotica, kunnen beter worden besproken als eerst ervaring is opgedaan met onderwerpen waar de verschillen niet zo groot zijn zoals bijvoorbeeld bij orale antidiabetica.

- Breed/smal indicatiegebied

Het verdient de voorkeur om te be-

ginnen met middelen met een smal indicatiegebied, zoals middelen bij maagdarfstoornissen, en daarna pas over te gaan op middelen met een brede indicatie, zoals analgetica, antirheumatica en tranquillizers.

- Meer of minder complex onderwerp

'Eenvoudige' onderwerpen, zoals cystitis, allergische rhinitis en osteoporosepreventie, zijn geschikt om mee te beginnen. Daarna kunnen meer complexe onderwerpen aan bod komen zoals, CARA en hypertensie.

2. Nieuwe ontwikkelingen

Wanneer zich veel ontwikkelingen rondom een bepaald onderwerp voordoen, maakt dit het onderwerp vaak extra interessant, maar ook lastiger (NSAID's, hypertensie, middelen voor peptische aandoeningen).

3. NHG-standaard

Als is besloten om voor één of meer onderwerpen een voorkeursbeleid op te stellen en/of de prescriptie te toetsen kunnen onderwerpen worden gekozen waarvoor een NHG-standaard beschikbaar is. Deze standaard kan een goed uitgangspunt vormen.

Aanverwante onderwerpen, zoals therapietrouw of patiëntenvoorlichting kunnen, naar voorkeur, in een bepaald onderwerp worden gevlochten. Zo kan men bij het bepalen van een voorkeursbeleid voor anxiolytica ook de patiëntenvoorlichting of de verslaving aan dit soort middelen bespreken.

Afbakenen

'In der Beschränkung zeigt sich erst der Meister' en dat geldt zeker voor het bepalen van farmacotherapeutische onderwerpen voor een FTO. Het is essentieel om bij de eenmaal gekozen onderwerpen te bekijken wat de vragen zijn die de deelnemers over het onderwerp hebben.

Bij hypertensie bijvoorbeeld kunnen vragen variëren van wanneer moet worden gestart met de medicamenteuze behandeling tot wat de plaats is van ACE-remmers ten opzichte van andere bloeddrukverlagers.

Bovendien is het van belang na te gaan wat men precies wil bereiken bij een onderwerp. Wil men een voor-

keursbeleid voor migraine gaan opstellen of wil men aan de hand van een casus de prescriptie bij migraine bespreken om inzicht te krijgen in ieders voorschrijfgewoonten?

Dit keer is besproken wat er zoal op de FTO-menukaart kan staan. De volgende keer wordt aandacht besteed aan de wijze waarop de verschillende gerechten kunnen worden bereid onder het motto 'Een goede voorbereiding is het halve werk'.

Verder lezen: in het werkboek voor farmacotherapie-overleg (pag. 44-51) staat een procedure beschreven waarmee door een FTO-groep onderwerpen kunnen worden geselecteerd.

KOSTE-WAT-HET-KOST?

OVER HELE EN HALVE TABLETTEN

Syscor® (nisoldipine)

Het kan interessant zijn om af en toe eens stil te staan bij de prijsverschillen tussen hele en halve tabletsterkten. Ook bij het samenstellen van het GVS is dit gedaan. Zo wordt hierin de limietvergoeding voor de laagst gedoseerde toedieningsvorm van een geneesmiddel gecorrigeerd, zodat deze een hogere vergoeding krijgt. Deze correctie is een erkenning voor het 'servicekarakter' die kleine toedieningsvormen kunnen hebben.

Helaas kan dit tot vreemde situaties leiden. Neem nu de calciumantagonist nisoldipine (Syscor®) 5 en 10 mg. De producent van nisoldipine heeft de prijs van de 5 mg sterkte laten zakken tot op de limiet. De prijs van de 10 mg is echter gehandhaafd boven de limiet, zodat voor deze dubbele tabletsterkte moet worden bijbetaald. Op deze manier wordt de patiënt, die 10 mg tabletten gebruikt, in de richting van de 5 mg tabletten geduwd, waarvan hij of zij er dan wel meer moet slikken. Hoewel de 5 mg sterkte daar niet voor is bedoeld, is het voor de producent in ieder geval een aantrekkelijke zaak omdat er vanwege de limietcorrectie behoorlijk meer op wordt verdiend. Wellicht kan enige troost worden geput uit het feit dat binnen de groep calciumantagonisten heel wat alternatieven beschikbaar zijn.

Zocor® (simvastatine)

Een andere aardigheid betreft de simvastatine (Zocor®) 10 en 20 mg ta-

bletten. Beide zijn weliswaar zonder bijbetaling in het GVS verkrijgbaar, maar een 10 mg tablet is naar verhouding 18% duurder dan een halve 20 mg tablet. Het zou dus in een aantal gevallen aantrekkelijk kunnen zijn om de 20 mg tablet door midden te breken als deze een breukgleuf zou bevatten. Helaas is dat niet het geval.

Nu wil het toeval dat de parallelgeïmporteerde simvastatine 20 mg tablet wél een breukgleuf heeft. Hoewel er een parallelgeïmporteerde simvastatine 10 mg tablet op de markt is, zou het breken van de parallelgeïmporteerde simvastatine 20 mg tablet een besparing opleveren van ca. 23% ten opzichte van de 'Nederlandse' simvastatine 10 mg tablet. Waar enige oplettendheid al niet toe kan leiden!

BOEKENPLANK

DE TOEKOMST VAN HET GENEESMIDDEL

In 1983 werd door de staatssecretaris van WVC de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg (STG) geïnstalleerd met als taak mogelijke toekomstige ontwikkelingen te schetsen op het gebied van de gezondheidszorg. Nadat eerder rappor-

ten waren verschenen over ontwikkelingen op het terrein van de vergrijzing, hart- en vaatziekten, arbeid en gezondheid, kanker en chronische ziekten, zijn ditmaal de geneesmiddelen aan de beurt. De basisanalyse, die als uitgangspunt moet dienen voor de ontwikkeling van mogelijke toekomstscenario's, wordt gevormd door een literatuurstudie die onlangs gereed is gekomen.

Aan de orde komen eerst diverse aspecten van het aanbod aan geneesmiddelen, zoals onderzoek, productie en distributie en de wet- en regelgeving. Vervolgens wordt de vraagzijde onder de loupe genomen met hoofdstukken over demografische ontwikkelingen en morbiditeitspatronen, het voorschrijfgedrag van de arts en de invloeden daarop, de mondigheid van de consument en het overheidsbeleid. Kort wordt voorts ingegaan op geneesmiddelengebruikspatronen met omzetcijfers per geneesmiddelengroep op macroniveau. Vijf cases tot besluit zijn bedoeld als uitdieping van de context en de gevolgen van farmaceutische innovatie: H₂-antagonisten en peptische aandoeningen, cholesterolverlagende middelen, antibiotica en hun invloed op morbiditeit en mortaliteit, psychofarmaca en geestelijke gezondheidszorg en de ontwikkeling van vaccins.

Het is de verdienste van de stuurgroep dat binnen een kort bestek van 118 pagina's een zeer leesbaar en op het oog compleet beeld wordt gegeven van de maatschappelijke aspecten rond de productie, het voorschrijven en het gebruik van geneesmiddelen. De aangesneden onderwerpen variëren van patientcompliance tot de Halcion®-affaire, van de ontwikkeling van de biotechnologie tot de invloed van het Geneesmiddelenbulletin op het voorschrijfgedrag. Door deze aanpak wordt alles noodzakelijkerwijs kort aangestipt, maar duidelijke conclusies en stellingnames ontbreken niet en de uitgebreide literatuurverwijzingen vormen een stimulans tot verder lezen.

Het rapport zou uitstekend geschikt zijn om te gebruiken in de opleiding tot apotheker of arts. Ook voor degenen die in de praktijk werkzaam zijn en in het onderwerp zijn geïnteresseerd en zeker voor degenen die met beleid te maken hebben, geeft het rapport een nuttig overzicht van de stand van zaken.

Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg. Basisanalyse. De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg. 1991.

Te bestellen bij: Secretariaat STG, Postbus 3008, 2280 HK Rijswijk. Tel: 070-340.72.05.

VOORSPOEDIG 1992

Op deze plaats danken we graag onze auteurs die dit jaar teksten schreven, de referenten die deze teksten beoordeelden en de lezers voor hun reacties. Allen wensen we een zeer voorspoedig 1992 toe.

Redactiecommissie en -bureau Geneesmiddelenbulletin

Geneesmiddelenbulletin

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

Adviesraad: dr H. Mattie (voorzitter), Leiden; P.C.M. van den Berg, anesthesist, Amsterdam; L. Bienfait, arts, Rijswijk; prof. dr J.R.B.J. Brouwers, Heerenveen; prof. dr E. van der Does, Rotterdam; 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; 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. Kloppe, 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.

