

37

ACE - REMMERS

PRIK **BORD**

- 26 *Nieuwe geneesmiddelen:* Oxcarbazepine (Trileptal®), Filgrastim (G-CSF) (Neupogen®), Cefixim (Fixim®)
- 28 *Variaties:* Metipranolol in oogdruppels zonder conserveermiddel
- 29 *Let op!*: Mebendazol en zwangerschap; Beperking indicatie flunarizine (Sibelium®)
- 29 *Magistraal:* Antacida met een lokaal anaestheticum?
- 29 *Vraag & Antwoord:* Kattekrabziekte
- 30 *Koste-wat-het kost?:* Top tien
- 31 *Boekenplank:* Dermatological preparations for the tropics; Pillen, patiënten, pecunia

ACE-REMMERS*

INLEIDING

'Angiotensin converting enzyme' (ACE)-remmers maken een snelle ontwikkeling door. Na de komst van de eerste ACE-remmer - captopril - in 1980, en van de tweede - enalapril - in 1985, zijn er in de laatste jaren vier nieuwe ACE-remmers geregistreerd: lisinopril, perindopril, ramipril en quinapril. Tevens heeft een aanzienlijke verschuiving plaatsgevonden in de indicatiegebieden hypertensie en hartfalen. Bij de behandeling van hypertensie zijn het naast de diuretica, de β -blokkers en de calciumantagonisten middelen van de eerste keuze geworden.^{1 2} Werden ACE-remmers tot voor kort alleen gereserveerd voor matig tot ernstig, therapieresistent hartfalen, nu vindt ook op wijde schaal toepassing plaats bij lichte tot matig ernstige gevallen.³ Daarnaast vindt volop onderzoek plaats naar nieuwe indicaties, zoals proteïnurie bij het nefrotisch syndroom, diabetische nefropathie en secundaire preventie na het myocardinfarct.^{4 5} Gezien deze ontwikkelingen is het van belang op de hoogte te zijn van de verschillen en overeenkomsten tussen de beschikbare ACE-remmers en hun toepassingsgebieden. Dit artikel beoogt hier verder op in te gaan. ■

WERKINGSMECHANISME

Alhoewel het werkingsmechanisme nog niet volledig bekend is, lijkt het effect van ACE-remmers hoofdzakelijk tot stand te komen door remming van het renine-angiotensinesysteem (RAS).⁶ Door blokkering van het ACE wordt de productie van angiotensine II geremd, dat een aantal farmacologische effecten heeft: met name een direct vaatvernauwend effect, stimulering van de afgifte van aldosteron door de bijniere, een potentiërend effect op het sympathicussysteem en een groeibevorderend effect op vaatwand en hartspier.⁷ Een ander gevolg van ACE-remming is een toename van bradykinine door remming van de afbraak die onder meer afhankelijk is van het ACE. Het is echter nog steeds niet bekend in hoeverre deze mechanismen een rol spelen als het gaat om het therapeutisch effect van ACE-remmers in de mens.

Wat wel steeds duidelijker wordt, is dat remming van het RAS in de weefsels, met name in hart, bloedvaten en nieren, waarschijnlijk een belangrijke rol speelt. Waar het circulerende RAS met name betrokken is bij acute hemodynamische veranderingen, draagt het weefsel-RAS in belangrijke mate bij tot de (patho)fysiologische aanpassing van hart en bloedvaten op langere termijn.⁸ Alle ACE-remmers remmen zowel het circulerende als weefsel-RAS en hebben een overeenkomstig werkingsmechanisme. Of eventuele verschillen tussen de ACE-remmers in de mate van remming van het RAS in de verschillende weefsels zullen resulteren in verschillende klinische effecten, is onbekend. ■

FARMACOLOGIE EN FARMACOKINETIEK

ACE-remmers kunnen verschillen in chemische structuur (sulfhydrylgroep), activiteit ('pro-drug'), halveringstijd en metabolisme. De belangrijkste gegevens staan vermeld in tabel 1. De vraag is of de aparte eigenschappen ook resulteren in klinisch relevante verschillen.

Alleen captopril bevat een sulfhydrylgroep. Deze sulfhydrylgroep werd verantwoordelijk geacht voor een aantal ernstige bijwerkingen, die verband hielden met het gebruik van (te) hoge doseringen, vooral in relatie met gestoorde nierfunctie. In de momenteel gebruikte doseringen lijkt dit echter geen groot probleem meer,⁶ zoals hieronder nog nader zal worden toegelicht.

Enalapril, perindopril, ramipril en quinapril zijn zogenaamde 'pro-drugs', dat wil zeggen dat eerst hydrolyse in de lever moet plaatsvinden tot een actieve metaboliet, alvorens werking optreedt. Hoewel bij gestoorde leverfunctie een vertraging van de beschikbaarheid van deze metaboliet kan optreden, is een afname van het therapeutisch effect hierbij nooit beschreven en is dosisaanpassing niet noodzakelijk.

Een derde punt van verschil is de plasmahalveringstijd en de duur van de ACE-remming in het plasma. Op grond hiervan wordt wel een onderscheid gemaakt tussen kortwerkende (captopril) en langwerkende (overige) ACE-remmers. Bij quinapril en perindopril bestaat er een discrepantie tussen de opgegeven halveringstijden van de actieve metaboliet (resp. 2-2,5 en 3-5 uur) en de langdurige remming van het ACE (> 24 uur). Het betreft hier echter de halveringstijd van de vrije fractie in het plasma, terwijl de duur van de ACE-remming juist wordt bepaald door de binding van de ACE-remmer aan het ACE. De effectieve halveringstijd hangt dan ook samen met de stabiliteit van het ACE-remmercomplex en deze kan veel langer duren dan de initiële korte plasmahalveringstijd.

De klinische relevantie van het verschil in duur van ACE-remming tussen lang- en kortwerkende ACE-remmers als het de werkzaamheid betreft staat echter wel ter discussie. Hoewel er duidelijk een relatie bestaat tussen de duur van de ACE-remming in het plasma en de acute hemodynamische effecten, is dit niet het geval als het gaat om het therapeutisch effect op lange termijn. Dit moge blijken uit het feit dat zelfs captopril in een eenmaal daagse dosis werkzaam kan zijn bij lichte hypertensie. Een belangrijke factor is waarschijnlijk de reeds eerder genoemde remming van het RAS in de weefsels, waarbij cumulatie na herhaalde toediening veel belangrijker is dan duur van het effect na een enkelvoudige dosis.^{8 9} Om deze reden dient dan ook bij hypertensie altijd met een lage dosis van de ACE-remmer te worden begonnen en dosisverhoging langzaam plaats te vinden, bijvoorbeeld per twee of drie weken. Bij de behandeling van hartfalen wordt wel een doseringsfrequentie gepropageerd die min of meer overeenkomt met de serumhalveringstijd (tabel 2). Zelfs hierbij is echter niet uitgesloten dat in geval van enalapril en captopril soms met een één- (enalapril) of tweemaal daagse dosering (captopril) kan worden volstaan.

Tot slot de eliminatie. De uitscheiding van alle beschikbare ACE-remmers vindt grotendeels plaats via de nier, hetzij volledig onveranderd (lisinopril), hetzij deels als actieve metaboliet (enalapril, perindopril) of als (in)actieve

*Dr P.A. de Graeff en dr W.H. van Gilst
Met dank aan dr P.E. de Jong

1. DE BELANGRIJKSTE FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN VAN GEREgistREERDE ACE-REMMERS

	<i>captopril</i>	<i>enalapril</i>	<i>lisinopril</i>	<i>perindopril</i>	<i>quinapril</i>	<i>ramipril</i>
sulphydrylgroep	ja	nee	nee	nee	nee	nee
pro-drug	nee	ja	nee	ja	ja	ja
halveringstijd	2-4 uur	11 uur*	12 uur	3-5 uur*	2-2,5 uur*	13-17 uur*
begin werking	30 min.	1 uur	1 uur	1-2 uur	1 uur	1-2 uur
maximaal effect	1-1,5 uur	4-6 uur	6 uur	4-6 uur	2-4 uur	3-6 uur
* betreft actieve metaboliet						

metaboliëten (captopril, ramipril, quinapril). In alle gevallen treedt bij nierfunctiestoornis accumulatie op en is dosis-aanpassing noodzakelijk. Ook in dit opzicht bestaan geen wezenlijk relevante verschillen tussen de verschillende ACE-remmers.¹⁰ ■

TOEPASSING

Hypertensie. ACE-remmers verlagen de bloeddruk bij zowel essentiële als renovasculaire hypertensie en zijn tenminste even effectief als diuretica, β -blokkers en calciumantagonisten.¹¹ Voor zover vergelijkend onderzoek tot nu toe conclusies toelaat, lijkt er geen verschil in het antihypertensief effect tussen de verschillende ACE-remmers te bestaan.^{6 10 11} Afhankelijk van de patiëntselectie, zoutinname en ernst van de hypertensie wordt bij 35-70% van de patiënten een goede respons verkregen (diastolische bloeddruk < 90 mm Hg), wanneer één van deze middelen als monotherapie wordt gegeven. Na toevoeging van een diureticum loopt dit percentage op tot 85-90%.^{9 11} De vaste combinatie tussen ACE-remmers en diuretica is recentelijk in het Geneesmiddelenbulletin besproken (Gebu 1991; 25: nr 2). De combinatie met calciumantagonisten is eveneens effectief.

ACE-remmers zijn naast de diuretica, de β -blokkers en de calciumantagonisten middelen van eerste keuze geworden. Er zijn (nog) geen resultaten van klinisch epidemiologisch onderzoek voorhanden om het effect op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te beoordelen. Dit is wel het geval voor de β -blokkers en diuretica, al moet worden aangetekend dat de resultaten hiervan zeker voor verbetering vatbaar zijn. In dit verband lijkt de afname van de hypertrofie van de hartspier, zoals beschreven tijdens behandeling met ACE-remmers een gunstig gegeven.² Immers, linkerventrikel hypertrofie heeft bij hypertensie een sterke prognostische waarde voor het optreden van hart- en vaatziekten. Medische overwegingen om een ACE-remmer als eerste keuze voor te schrijven kunnen zijn: hypertensie met daarnaast hartfalen en diabetes mellitus.¹ Mogelijke redenen om voorzichtig hiermee te zijn vormen renovasculaire hypertensie en nierinsufficiëntie.^{5 12} In de negroïde bevolking zijn ACE-remmers matig werkzaam, al neemt de effectiviteit toe bij combinatie met een diureticum.¹¹ De afwezigheid van ongunstige effecten op vetspectrum, glucosehuishouding, urinezuurspiegel en leverfunctie zijn factoren die in sommige situaties medebepalend kunnen zijn om voor

een ACE-remmer te kiezen.⁶ Perifere vaatstoornissen vormen geen contra-indicatie, maar men dient wel rekening te houden met het gelijktijdig bestaan van een nierarteriestenose. ACE-remmers dienen niet te worden voorgeschreven in de zwangerschap. ACE-remmers passeren de placenta-barrière en zijn bij de mens schadelijk gebleken voor de ongeboren vrucht. Ernstige vormen van oligohydramnion en/of nierinsufficiëntie zijn gerapporteerd.¹³

Decompensatio cordis. ACE-remmers nemen in toenemende mate een belangrijke plaats in bij de behandeling van decompensatio cordis.³ Behandeling resulteert in een soms dramatische verbetering van hemodynamiek, symptomen en inspanningsvermogen. Hierbij hebben zich de afgelopen jaren een aantal belangrijke ontwikkelingen voorgedaan.

Aankankelijk werden ACE-remmers gereserveerd voor alleen ernstige therapieresistente vormen van hartfalen, als middelen van laatste keuze. Onderzoek heeft echter uitgewezen dat ook lichte tot matig ernstige gevallen goed reageerden op deze behandeling en zelfs een alternatief vormen voor digoxine.^{14 15} Een gevolg hiervan is dat de behandeling in een steeds eerder stadium wordt aangevangen. Tevens is uit onderzoek met enalapril bij patiënten met ernstig hartfalen gebleken dat ACE-remming de overleving kan doen toenemen.¹⁶ Dit is een belangrijk gegeven, omdat de kans op sterfte bij deze patiënten hoog is. Een derde belangrijke ontwikkeling betreft onderzoek met captopril bij patiënten na een myocardinfarct met een gestoorde myocardfunctie, maar zonder klinische symptomen.⁴ Hieruit blijkt dat vergroting van het hart kan worden tegengegaan, waardoor zowel hartfunctie als inspanningsvermogen verbeteren. Momenteel wordt onderzocht of dit ook een gunstige invloed heeft op de (cardiovasculaire) mortaliteit. Dit effect is waarschijnlijk ook aanwezig na behandeling met andere ACE-remmers dan captopril.

Al deze ontwikkelingen hebben er toe geleid dat ACE-remmers in de groep vaatverwijders middelen van eerste keuze zijn geworden bij de behandeling van hartfalen. Het is de vraag of alle ACE-remmers even werkzaam zijn bij hartfalen. Tot nu toe zijn alleen captopril, enalapril, lisinopril en quinapril voor hartfalen geregistreerd, maar ook na gebruik van perindopril en ramipril zijn gunstige effecten beschreven. Vergelijking tussen kortwerkende (captopril) en langwerkende (enalapril, lisinopril) ACE-remmers heeft tegenstrijdige resultaten

opgeleverd.³ De belangrijkste conclusie die eruit kan worden getrokken, is dat hoge onderhoudsdoseringen van langwerkende ACE-remmers moeten worden vermeden, in verband met het risico van langdurige hypotensieve reacties en/of verslechtering van de nierfunctie. Een lage aanvangsdosis en een voorzichtige dosistitratie lijken veel belangrijker dan de keuze van de ACE-remmer. ■

BIJWERKINGEN

Er zijn vier belangrijke bijwerkingen tijdens gebruik van ACE-remmers beschreven: hypotensie, nierfunctiestoornis, kriebelhoest en angioneurotisch oedeem. Hypotensie treedt vooral op na de eerste dosis.^{6 11} Bij hypertensiepatiënten doet dit probleem zich vooral voor door een compensatoire activatie van het RAS als de patiënt een volumedepletie heeft, bijvoorbeeld door gebruik van diuretica, zoutarm dieet, braken of diarree, of als er sprake is van een ernstige renine-afhankelijke (renovasculaire) hypertensie. Wanneer de juiste voorzorgen in acht worden genomen (volumerepletie, 2-3 dagen voor aanvang van de behandeling staken van de diuretische therapie, lage aanvangsdosis) zal in de praktijk ernstige hypotensie niet vaak optreden. Meer problemen zijn te verwachten bij patiënten met hartfalen, met name bij de oudere patiënt en/of bij ernstige vormen, zeker bij gelijktijdig gebruik van hoge doses diuretica, hyponatriëmie en gestoorde nierfunctie.³ Bij zulke patiënten dient met een aanvangsdosis te worden begonnen die een 1/4 tot een 1/2 bedraagt van die bij hypertensie (tabel 2). Instelling van de behandeling dient bij voorkeur in het ziekenhuis plaats te vinden. Hoewel ernstige hypotensie bij alle ACE-remmers in gelijke mate kan optreden, dient er wel rekening mee te worden gehouden dat de duur ervan langer kan zijn wanneer een langwerkende ACE-remmer wordt gegeven. Om deze reden wordt vaak eerst een proefbehandeling met een kortwerkende ACE-remmer in (zeer) lage dosering gegeven. Bij voorzichtige dosistitratie zullen er echter op langere termijn geen noemenswaardige verschillen optreden tussen kort- en langwerkende ACE-remmers.

Juist bij bovengenoemde risicopatiënten dient naast een hypotensief effect door het geven van een ACE-remmer ook rekening te worden gehouden met vermindering van de nierfunctie.⁵ Bij afname van de perifere perfusiedruk is de nierfunctie namelijk sterker afhankelijk van een adequate renale autoregulatie, die op zijn beurt weer afhankelijk is van vernauwing van de postglomerulaire arteriolen die tot stand komt door lokaal aanwezig angiotensine II. Door het geven van een ACE-remmer zal de intraglomerulaire druk afnemen en de glomerulusfiltratie dalen. Bij een klein aantal patiënten met een dubbelzijdige nierarteriostenose, of nierarteriostenose bij een solitaire nier, kan zelfs een acute nierinsufficiëntie optreden, die overigens wel reversibel is. De behandeling van dergelijke risicopatiënten dient onder specialistische controle plaats te vinden. Anderzijds is ook een gunstig effect van de ACE-remmers op de nierfunctie beschreven in die zin dat bij bepaalde nierziekten de achteruitgang van de nierfunctie in de tijd wordt afgeremd. Dit is met name bij diabetes mellitus het geval, maar verder onderzoek moet duidelijk maken of hier sprake is van een nieuw indicatiegebied.⁵

Voorts blijken ACE-remmers ook een antiproteïnurisch effect uit te oefenen. Renale effecten van ACE-remmers hoeven dus niet altijd nadelig te zijn!⁵

Kriebelhoest bij gebruik van ACE-remmers blijkt veel

vaker op te treden dan aanvankelijk werd gedacht, in percentages variërend van 1 tot meer dan 14%.¹⁷ Herkenning van deze bijwerking voorkomt soms uitgebreid diagnostisch onderzoek. Het precieze werkingsmechanisme is vooralsnog onduidelijk, noch zijn er bepaalde groepen patiënten die hiertoe lijken te predisponeren. In ieder geval lijken er in dit opzicht geen grote verschillen te bestaan tussen de ACE-remmers onderling. Desondanks treedt soms wel verbetering op bij overschakeling van de ene op de andere ACE-remmer of bij dosisverlaging. Kenmerkend voor de hoest is dat deze niet reageert op hoestprikkeldeempende middelen. Gunstige effecten van prostaglandinesynthetaseremmers en lokaal toegediende anaesthetica zijn beschreven, maar kunnen op dit moment nog niet als behandeling worden gepropageerd.¹⁷

Angioneurotisch oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of larynx is beschreven in individuele patiënten die met ACE-remmers - ongeacht welke - werden behandeld. Dit kan ernstige klinische consequenties hebben en kan onder andere leiden tot kramp in het strottehoofd met verstikking tot gevolg.¹⁸ De cumulatieve incidentie bedraagt 0,1%.¹⁹ In dergelijke gevallen dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en is ACE-remming verder gecontraïndiceerd. Bij ernstige symptomen kan de subcutane toediening van adrenaline zinvol zijn.

Tijdens gebruik van ACE-remmers kunnen ook klachten, zoals hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, misselijkheid en diarree optreden.⁶ Deze lijken echter niet vaak op te treden zonder grote onderlinge verschillen tussen de ACE-remmers. Van één van deze middelen, captopril, wordt zelfs gesuggereerd dat deze in vergelijking met andere antihypertensiva, in dit geval 17 α -methyl dopa en propranolol, de kwaliteit van het leven zou verbeteren.²⁰ Wanneer echter vergelijking plaatsvond met een selectieve β -blokker, dan verdween dit verschil weer.²¹ Men dient derhalve voorzichtig te zijn met het extrapoleren van deze gegevens tot alle groepen van bloeddrukverlagende middelen.

Een aantal bijwerkingen, zoals smaakstoornissen, rash, neutropenie, en proteïnurie is van oudsher geassocieerd met het gebruik van het sulphydryl bevattende captopril. In de momenteel geadviseerde doseringen én bij dosisaanpassing in geval van nierfunctiestoornis is de incidentie echter sterk afgenomen en worden alleen smaakstoornissen en huidafwijkingen nog in licht verhoogde mate in vergelijking met andere ACE-remmers aangetroffen.^{6 11}

Zoals reeds eerder opgemerkt hebben ACE-remmers geen metabole effecten. Wel kan een belangrijke stijging van het plasmakalium optreden, die soms resulteert in hyperkaliëmie. Dit wordt vaker gezien bij patiënten met nierfunctiestoornis en/of gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica c.q. kaliumsuppletie. Dit laatste dient dan ook ten zeerste te worden ontraden. ■

SLOTBESCHOUWING EN SAMENVATTING

Alle ACE-remmers zijn in gelijke mate werkzaam bij hypertensie. Hoewel niet alle ACE-remmers voor de indicatie hartfalen zijn geregistreerd, lijken ook hierbij geen grote verschillen in werkzaamheid op te treden. Het belangrijkste verschil tussen ACE-remmers onderling is de werkingsduur. Hierin onderscheidt het kortwerkende captopril zich van de overige. Een ander verschil is de aanwezigheid van een sulfhydrylgroep. Deze verschillen lijken echter alleen belangrijk als het gaat om risicopatiënten, dan wel wanneer hoge onderhoudsdoseringen worden toegepast. Veel belangrijker dan de keuze van de ACE-remmer is de juiste toepassing ervan.

Voor de praktiserend arts is het dan ook essentieel bij risicopatiënten met een aangepaste dosering te beginnen en alle voorzorgen, zoals het tevoren staken van de diuretica, in acht te nemen. Het adagium 'start low, go slow', zoals we dat kennen van de β -blokkers, met name bij ouderen, geldt zeker ook voor deze groep van geneesmiddelen. Bij juist gebruik zijn ACE-remmers een verantwoorde therapiekeuze bij hypertensie en hartfalen, al zal in de dagelijkse praktijk met name de kriebelhoest nogal eens tot staken van de behandeling leiden.

Het is te verwachten dat er de komende jaren nog nader onderzoek zal plaats vinden op de verschillende indicatiegebieden. Grootschalig langdurend onderzoek bij hypertensie en hartfalen zal meer duidelijkheid verschaffen over de exacte plaats van deze middelen bij de behandeling hiervan. Nieuwe indicaties, met name op het gebied van de cardiologie en de nefrologie worden onderzocht. ACE-remmers met een meer selectieve werking op de diverse organen zijn in ontwikkeling. Elf jaar na de introductie van de eerste orale ACE-remmer is de ontwikkeling nog steeds in volle gang! ■

Trefwoorden: ACE-remmers; - bij hypertensie; - bij decompensatio cordis

Stofnaam	Merknaam®
captopril	Capoten
digoxine	Digoxine (div.fabr.), Lanicor, Lanoxicaps, Lanoxin
enalapril	Renitec
lisinopril	Novatec, Zestril
methyldopa	Aldomet, Methyldopa (div.fabr.), Sembrina
perindopril	Coversyl
propranolol	Inderal, Propranolol (div.fabr.)
ramipril	Tritace
quinapril	Acupril

LITERATUURREFERENTIES

1. Duchateau AMJA, Jansen PAF, Jong PE de et al. Medicamenteuze behandeling. Consensus diagnostiek en behandeling hypertensie. Hart Bull 1990; 21: 181-187.
2. 1988 Joint National Committee. The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1988; 148: 1023-1038.
3. Deedwania PC. Angiotensin converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. Arch Intern Med 1990; 150: 1798-1805. 4. Editorial. ACE-inhibitors after myocardial infarction. Lancet 1989; ii: 1133-1134.
5. Keane WF, Anderson S, Aurell M et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. Current experience and future directions. Ann Intern Med 1989; 111: 503-516.
6. Gavras H, Gavras I. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Properties and side effects. Hypertension 1988; 11 (S II): 37-41.
7. Francis GS. The relationship of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system in congestive heart failure. Am Heart J 1989; 118:142-148.
8. Hirsch AT, Pinto YI, Scunkert HS et al. Potential role of the tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of congestive heart failure.
9. Jong PE de. Angiotensin converting enzyme-remmers. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 708-711.
10. Editorial. ACE-inhibitors, the trickle becomes a flood. Lancet 1988; ii: 885-886.
11. Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. N Engl J Med 1988; 319: 1517-1525.
12. Suki WN. Renal hemodynamic consequences of angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure. Arch Intern Med 1989; 149: 669-673.
13. Editorial. Are ACE-inhibitors safe in pregnancy? Lancet 1989; ii: 482-483.
14. The captopril-digoxin multicenter research group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. JAMA 1988; 259: 539-544.
15. Beaune J. Comparison of enalapril versus digoxin for congestive heart failure. Am J Cardiol 1989; 63 (D): 22-25.
16. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429-1435.
17. Gibson GR. Enalapril-induced cough. Arch Intern Med 1989; 149: 2701-2703.
18. Lanting PJH, Brouwers ThM, Buuren HR van et al. Angio-oedeem ten gevolge van enalapril. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 335-337.
19. Slater EE, Merrill DD, Guess HA et al. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. JAMA 1988; 260: 967-970.
20. Croog SH, Levine S, Lipman RS et al. The effects of anti-hypertensive therapy on the quality of life. N Engl J Med 1986; 314: 1657-1664.
21. Steiner SS, Friedhoff AJ, Wilson BL et al. Antihypertensive therapy and quality of life: a comparison of atenolol, captopril, enalapril and propranolol. J Human Hypertension 1990; 4: 217-225.

2. AANBEVOLEN DOSERINGEN ACE-REMMERS BIJ HYPERTENSIE EN HARTFALEN

HYPERTENSIE

stofnaam	merknaam	toedieningsvorm en sterkte (mg)	aanvang*	maximaal	dagdos	doserings-frequentie	gem. dagprijs per 1.8.1991
captopril	Capoten	tabl. 12,5/25/50	50 mg	150 mg	50-100 mg	1 of 2 dd	1,75 - 3,36
enalapril	Renitec	tabl. 2,5/5/10/ 20/40	10 mg	40 mg	10-20 mg	1 of 2 dd	1,00 - 1,97
lisinopril	Novatec Zestril	tabl. 5/10/20/40 tabl. 5/10/20	10 mg 10 mg	80 mg 80 mg	20 mg 20 mg	1 dd 1 dd	1,99 1,99
perindopril	Coversyl	tabl. 4	4 mg	8 mg	4-8 mg	1 of 2 dd	1,97 - 3,95
quinapril	Acupril	tabl. 5/10/20	10 mg	80 mg	20-40 mg	1 of 2 dd	1,99 - 3,90
ramipril	Tritace	caps. 1,25/2,5/ 5/10	2,5 mg	10 mg	2,5-10 mg	1 dd	1,00 - 3,98

HARTFALEN

stofnaam	merknaam	toedieningsvorm en sterkte (mg)	aanvang*	maximaal	dagdos	doserings-frequentie	gem. dagprijs per 1.8.1991
captopril	Capoten	tabl. 12,5/25/50	12,5 mg	150 mg	37,5-75 mg	3 dd	1,49 - 2,62
enalapril	Renitec	tabl. 2,5/5/10/ 20/40	5 mg	40 mg	10-20 mg	1 of 2 dd	1,00 - 1,97
lisinopril	Novatec Zestril	tabl. 5/10/20/40 tabl. 5/10/20	2,5 mg 2,5 mg	40 mg 40 mg	5-20 mg 5-20 mg	1 dd 1 dd	0,80 - 1,99 0,80 - 1,99
quinapril	Acupril	tabl. 5/10/20	5 mg	20 mg	10-20 mg	2 dd	1,59 - 1,99

* Bij ernstige vormen van hypertensie en hartfalen dient de aanvangsdosis te worden gehalveerd

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 augustus 1991, inkooprijzen excl. BTW.

Oxcarbazepine

Trileptal 300/600® (Ciba-Geigy BV)
Tablet 300 en 600 mg

Oxcarbazepine is een anti-epilepticum dat chemisch nauw verwant is aan carbamazepine, maar een verschillend metabolisme heeft. Doordat de afbraak van oxcarbazepine in tegenstelling tot carbamazepine via reductie verloopt, wordt geen epoxide gevormd, dat bijdraagt aan centrale bijwerkingen zoals misselijkheid en hoofdpijn. Verder zou oxcarbazepine hierdoor minder aanleiding geven tot enzyminductie en geen versnelling van het eigen metabolisme (auto-inductie) teweeg brengen. Deze enzyminductie veroorzaakt een groot aantal interacties zoals daling van de plasmaspiegel van fenytoïne, valproïnezuur en de anticonceptiepil. De spiegels van co-medicatie zoals fenytoïne en valproïnezuur kunnen dan ook significant (20-30%) stijgen bij overschakeling van carbamazepine

op oxcarbazepine. Het ontbreken van auto-inductie bij oxcarbazepine geeft bij aanvang van de therapie minder aanleiding tot instelproblemen van de juiste plasmaspiegel.

Oxcarbazepine is geregistreerd voor:

- partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen;
- gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen.

In verschillende vergelijkende onderzoeken is het even werkzaam gebleken als carbamazepine.

De meeste bijwerkingen zijn analoog aan die van carbamazepine: vermoeidheid, duizeligheid, maagdarfstoornissen, huiduitslag en vermindering van het aantal witte bloedlichaampjes. Uit de literatuur ontstaat de indruk dat het minder vaak (subjectief ervaren) centrale bijwerkingen en overgevoelheidsreacties veroorzaakt dan carbamazepine. In ongeveer een kwart van de gevallen is er kruisallergie met carbamazepine aanwezig. Een nadeel ten opzichte van carbamazepine vormt echter het relatief vaak optreden van hyponatriëmie, waarschijnlijk als gevolg van een antidiuretisch hormoonwerking van de belangrijkste metabooliet van oxcarbazepine. In één onderzoek bleken 21 van de 41 patiënten na gebruik van oxcarbazepine een natriumspiegel van minder dan 135 mmol/l te vertonen. Bij ongeveer 10% van de patiënten komt een zwaardere vorm van hyponatriëmie voor met natriumspiegels van 125 mmol/l en minder. Symptomen van deze antidiuretische zijn een verhoogde vochtinname, gewichtstoename, misselijkheid, loomheid en hoofdpijn. Deze laatste bijwerkingen moeten dus worden onderscheiden van de directe bijwerkingen. Ouderen, patiënten met hoge doseringen oxcarbazepine en zij die diuretica ge-

bruiken, lopen het meeste risico op deze hyponatriëmie.

Gezien de geringe ervaring is oxcarbazepine gecontraïndiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie. Bij zwangerschap dienen de algemene richtlijnen voor de anti-epileptica te worden gevolgd. Oxcarbazepine gaat over in de moedermelk, waarbij de mogelijkheid van bijwerkingen bij de zuigeling niet kan worden uitgesloten.

De dosering bij monotherapie is gewoonlijk in het begin 1 dd 300 mg en wordt geleidelijk verhoogd tot 600-1200 mg/dag in 2 à 3 giften.

Plaatsbepaling

Qua werking en toepassingsgebied is oxcarbazepine vergelijkbaar met carbamazepine dat bij partiële epilepsie het preparaat van de eerste keuze is. Vooralsnog verdient carbamazepine, gezien de grotere ervaring en de prijs de voorkeur, zeker indien de kans op hyponatriëmie is verhoogd. Als het gebruik van carbamazepine op bezwaren stuit, bijvoorbeeld bij gelijktijdig pilgebruik of bij overgevoelheidsreacties, zou kunnen worden overwogen oxcarbazepine toe te passen. Hierbij dient er echter rekening mee te worden gehouden dat in 25% van de gevallen een kruisallergie tussen carbamazepine en oxcarbazepine bestaat.

Filgrastim (G-CSF)

Neupogen 30/48® (Roche Nederland BV)
Flacon 30 en 48 milj. E

Hemopoëtische groeifactoren stimuleren specifiek de aanmaak en de functionele activiteit van bepaalde typen bloedcellen. In de fysiologie zijn

stofnaam	merknaam	gem. dagdosis	kosten per 30 dagen	bijbetaling per 30 dagen	
oxcarbazepine	Trileptal Tabl.	300/600 mg	1000 mg	f 64,50	f 32,40 ¹
carbamazepine	Carbamazepine Tabl.	200 mg	1000 mg	34,50	
	Tegretol Tabl.	200 mg	1000 mg	37,50	

¹ volgens de informatie bij het ter perse gaan van dit nummer

zij reeds lang bekend; zij kwamen echter pas voor therapeutische toepassing in aanmerking toen DNA-recombinanttechnieken het mogelijk maakten ze op industriële schaal te bereiden.

Erytropoëetine (Eprex[®], Recormon[®]), dat de vorming van rode bloedcellen in het beenmerg stimuleert, is reeds enige tijd in gebruik ter behandeling van anemieën ten gevolge van nierinsufficiëntie bij (pre)dialysepatiënten. Thans is ook filgrastim op de markt gekomen, een granulocyt-colony stimulating factor (G-CSF).

G-CSF stimuleert de proliferatie en differentiatie van de late voorlopercellen van de neutrofiële granulocyten in het beenmerg; tevens bevordert het de migratie van neutrofielen. G-CSF heeft geen effect op eosinofiele granulocyten. Binnen 24 uur na toediening treedt er een duidelijke toename van het aantal neutrofielen op in het perifere bloed. Het middel biedt dus een mogelijkheid om de gevolgen van de beenmergtoxiciteit van de cytostatica tegen te gaan. Wanneer filgrastim wordt toegediend na behandeling met cytotoxische chemotherapeutica kan de duur van de neutropenie worden verkort. Gehoopt wordt dat er dan minder kans zal zijn op levensbedreigende infecties en/of ziekenhuisopname en minder reden om de behandeling met cytostatica uit te stellen of de dosis te verlagen.

Filgrastim (30 of 48 milj. E) wordt dagelijks via intraveneuze of subcutane injectie toegediend, totdat het verwachte nadir in het aantal neutrofielen is gepasseerd en het aantal neutrofielen weer normaalwaarden heeft bereikt. Meestal zal de behandeling

niet langer dan 14 dagen duren.

Het effect kan tegenvallen bij patiënten die reeds uitgebreide radio- of chemotherapie hebben ondergaan, aangezien bij deze patiënten ook het aantal hematopoëtische voorlopercellen in het beenmerg kan zijn gedaald. Filgrastim wordt niet toegepast vanaf 24 uur vóór tot 24 uur na toediening van een chemotherapeuticum, omdat het dan de effecten van chemotherapie op beenmergvoorlopercellen zou kunnen versterken. Een aantal andere gebruiksregels mogen hier worden genoemd:

- Het voorschrijven dient beperkt te blijven tot een oncologisch centrum dat ervaring heeft met het gebruik van dit middel en over de nodige diagnostische voorzieningen beschikt.
- Tijdens behandeling met filgrastim dient het totale bloedbeeld te worden gecontroleerd, niet alleen om het effect te meten en de dosis zodanig aan te passen, maar ook om op het spoor te komen van eventuele anemie of trombocytopenie als gevolg van de cytostatische behandeling.
- Bij (pre)maligne myeloïde aandoeningen (leukemie!) dient G-CSF slechts met grote terughoudendheid te worden gebruikt; in theorie zou het de progressie van een dergelijke aandoening kunnen bevorderen.
- Bij kinderen staat de effectiviteit en veiligheid van filgrastim nog niet vast.
- Filgrastim dient niet te worden gebruikt met als doel de dosis van de cytostatische chemotherapie te verhogen tot boven het gangbare niveau; hierdoor zouden andere vor-

men van toxiciteit (die niet door filgrastim kunnen worden gecompenseerd) in onaanvaardbare mate naar voren kunnen komen.

De meest vóórkommende bijwerking van filgrastim bestaat uit spier- en skeletpijn die bij ongeveer 10% mild tot matig is en bij 3% ernstig; zodanig kan die met eenvoudige analgetica, zoals paracetamol, worden bestreden. Minder vaak ontstaat lichte tot matige dysurie. Zelden werd een tijdelijke verlaging van de bloeddruk waargenomen. Ook is trombocytopenie waargenomen.

Prijsoverzicht

Kosten voor een kuur van 14 dagen bij 1 ampul/dag.

Neupogen 30: f 3472,—

Neupogen 48: f 5544,—

Cefixim

Fixim[®] (Gist-Brocades Farma BV)

Poeder voor druppels 20 mg/ml; 25 ml.

Poeder voor suspensie 20 mg/ml; 50 en 100 ml

Capsule 200 mg

Cefixim is de eerste 3e-generatie cefalosporine voor oraal gebruik. Net als de andere cefalosporinen werkt het bactericide via remming van de celwandsynthese. Cefixim is, evenals de parenterale 3e-generatie cefalosporinen, vooral werkzaam tegen Gram-negatieve bacteriën zoals *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* en *Neisseria gonorrhoeae*. Verder is het bestand tegen de meest vóórkommende β -lactamase producerende bacteriestammen. Cefixim is echter in het algemeen niet werkzaam tegen stafylokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, enterokokken en anaërobe bacteriën.

Cefixim wordt na orale toediening matig geresorbeerd (ca. 45%, de suspensie beter dan de capsules) en heeft een eliminatiehalveringstijd van 3-4 uur, hetgeen langer is dan van de andere orale cefalosporinen en amoxicilline. De spiegels die hiermee in het bloed en weefsels worden bereikt zijn echter lager dan die van de parenterale 3e-generatie cefalosporinen. Cefixim is onder de naam Fixim[®] geregistreerd voor:

- luchtweginfecties: acute en chroni-

Plaatsbepaling

Filgrastim lijkt primair aangewezen als behandeling om de duur van neutropenie als complicatie van de behandeling van niet-myeloïde maligniteiten met cytotoxische stoffen te verminderen. Waarschijnlijk is het verstandig het gebruik te beperken tot die personen bij wie mogelijk een verhoogde kans op ernstige neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) bestaat, bijvoorbeeld personen die deze complicatie reeds eerder hebben meegemaakt. Het gaat waarschijn-

lijk om minder dan 10% van de mensen die met cytotoxische chemotherapeutica worden behandeld. Het is tot dusverre niet duidelijk in hoeverre filgrastim een reeds ontstane ernstige neutropenie gunstig zal kunnen beïnvloeden.

In prospectief onderzoek zal nog moeten blijken of toepassing van hemopoëtische groeifactoren uiteindelijk tot minder morbiditeit en een langere overlevingsduur van de patiënt met kanker zal leiden.

sche bronchitis;

- KNO-infecties: tonsillitis, pharyngitis, otitis media en sinusitis;

- urineweginfecties: acute cystitis, acute ongecompliceerde gonorrhoe.

Uit verschillende klinische onderzoeken is gebleken dat bij de bovenste luchtweg-/KNO-infecties cefixim in het algemeen even effectief is als bijvoorbeeld cefaclor of amoxicilline. Bij otitis media, veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* of *Staphylococcus aureus*, is amoxicilline (dat als vergelijkingsantibioticum werd gebruikt) in het algemeen effectiever dan cefixim. Alleen bij β -lactamase producerende stammen van *Haemophilus influenzae* en *Branhamella catarrhalis* is cefixim in het algemeen wel effectiever dan amoxicilline of cefaclor. Amoxicilline + clavulaanzuur en co-trimoxazol zijn bij deze verwekkers echter even werkzaam. Ook bij ongecompliceerde urineweginfecties is cefixim niet effectiever gebleken dan bijvoorbeeld sulfonamiden, andere cefalosporinen, amoxicilline of co-trimoxazol. Cefixim blijkt dus hoogstens een aanwinst te zijn bij β -lactamase producerende stammen van *Haemophilus influenzae* en *Branhamella catarrhalis*. (NB. De FDA heeft aan cefixim de classificatie 1C toegekend, waarbij de 1 staat voor 'New Molecular Entity' en de C voor 'vertegenwoordigt geen of slechts een geringe therapeutische aanwinst'.)

Cefixim is gecontraïndiceerd bij overgevoeligheid voor cefalosporinen, en vanwege de geringe kans op het eveneens bestaan van overgevoeligheid voor penicillinen is ook in een dergelijk geval voorzichtigheid geboden.

Een belangrijk nadeel van cefixim is het nogal eens optreden van gastro-intestinale bijwerkingen. Vooral diarree ($\pm 15\%$) en zachte ontlasting ($\pm 10-15\%$) komen frequent voor, aanzienlijk frequenter dan bij andere orale cefalosporinen en amoxicilline. Een mogelijke oorzaak hiervan zou de matige resorptie en de grote uitscheiding via de gal kunnen zijn, waardoor hoge concentraties van de actieve stof in de darm terecht komen. Verder kunnen onder andere optreden: misselijkheid, braken, buikpijn en soms hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid, overgevoeligheidsreacties (bv. rash, jeuk), voorbijgaande trombocy-

topenie, en verhoging van leverenzym- en creatininewaarden.

De gebruikelijk dosering voor volwassenen en kinderen boven de 12

jaar: 2 dd 200 mg, bij urineweginfecties 1 dd 200 mg (5-7 dagen) en bij gonorrhoe een eenmalige dosis van 400-800 mg.

Plaatsbepaling

Cefixim is de eerste oraal toe te dienen cefalosporine van de 3e-generatie. Het is echter bij luchtweg-, KNO-, en ongecompliceerde urineweginfecties niet effectiever gebleken dan de tot nu toe gebruikelijke middelen bij deze indicaties, het is wel aanzienlijk duurder. Cefixim heeft eventueel wel een plaats bij de behandeling van otitis media acuta indien de infectie wordt veroorzaakt door β -lactamase vormende stammen van *Haemophilus influenzae* en *Branhamella catarrhalis*. Hierbij zijn echter amoxicilline + clavulaanzuur en co-trimoxa-

zol even effectief, hebben waarschijnlijk minder bijwerkingen (diarree) en zijn tevens minder duur.

Cefixim kan niet als vervanging dienen voor de parenterale cefalosporinen van de 3e-generatie, omdat het ongeschikt is voor de behandeling van ernstige infecties, tevens ontbreekt in het algemeen een werking tegen stafylokokken en anaërobe bacteriën.

Cefixim dient als een reserve-antimicrobieel middel te worden beschouwd en behoort als zodanig niet te worden toegediend zonder bacteriologische diagnostiek.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis (volwassenen)	kosten per dag
cefixim	Fixim	400 mg	f 12,87
cefalexine	Ceporex	2000 mg	8,77
	Keforal	2000 mg	9,75
cefaclor	Ceclor	1500 mg	12,33
cefuroximaxetil	Zinnat	1000 mg	12,71
amoxicilline	Amoxicilline Caps.	1125 mg	1,73
	Pharmoxyl	1125 mg	1,73
	Hiconcil	1125 mg	2,12
	Clamoxyl	1125 mg	2,17
	Flemoxin	1125 mg	2,17
amoxicilline + clavulaanzuur	Augmentin	1875 mg	7,34
co-trimoxazol	Co-trimoxazol Tabl.	1920 mg	1,20
	Bactrimel	1920 mg	1,34
	Sulfotrim	1920 mg	1,34
	Trimoxol	1920 mg	1,34
	Eusaprim	1920 mg	1,34

Variaties

Metipranolol in oogdruppels zonder conserveermiddel

Beta Ophthiole® 0,3% EDO (Tramedico BV)

Oogdruppels-ophthiole 0,5 ml; 3 mg/ml metipranolol(chloride). Zonder conserveermiddel

Welke zijn de bestaande presentatievormen en wat is er nieuw aan dit produkt?

EDO is een afkorting van 'Eén Dosis Ophthiole', een toedieningsvorm

voor éénmalig gebruik, of eventueel gebruik gedurende één dag.

In tegenstelling tot de reeds bestaande toedieningsvormen van Beta Ophthiole®-oogdruppels, zijn in de nieuwe één dosis ophthiole de viscositeitsverhogende stof polyvidon en het conserveermiddel benzalkoniumchloride weggelaten.

De reeds bestaande oogdruppelvormen zijn verkrijgbaar in de sterkten 0,1, 0,3 en 0,6%. Het nieuwe produkt wordt alleen in een concentratie van 0,3% geleverd.

Commentaar

β -blokkers - in oogdruppelvorm - behoren tot de eerste keus middelen bij wijde kamerhoekglaucoom. (Bij nauwe kamerhoekglaucoom is een mioticum noodzakelijk, eventueel in combinatie met een β -blokker). Contra-indicaties zijn decompensatio cordis en CARA. Bij een behandelde CARA kan men eventueel betaxolol (Betoptic[®]) toepassen, dat een selectieve β -blokker is met weinig aanleiding tot bronchoconstrictie. Metipranolol is een niet-selectieve β -blokker, waarvan naast de voor de hele groep bekende bijwerkingen, iridocyclitis met conjunctivitis diverse keren is gemeld. In Engeland is het niet tot de markt toegelaten.

Een kleine minderheid van gebruikers van oogdruppels is overgevoelig voor met name conserveermiddelen. Bij gebleken overgevoeligheid kan het nieuwe produkt worden gebruikt. Men kan ook kiezen voor een andere β -blokker (timolol) dat als Timoptol[®] Ocudose eveneens verkrijgbaar is zonder conserveermiddel. Afgezien van bovengenoemde bijwerking welke ook in ons land is gemeld, moet bij de keuze voor Beta Ophtiole[®] rekening worden gehouden met het feit dat de hoeveelheid van 0,5 ml per ophtiole ertoe kan leiden dat de flacon langer dan 24 uur wordt toegepast, hetgeen ongewenst is.

Plaatsbepaling

Bij overgevoeligheid voor benzalkoniumchloride kan men Beta Ophtiole[®] EDO toepassen. Men moet daarbij rekening houden met de speciale bijwerking van metipranolol; tevens moet men bij dit middel, gelet op de hoeveelheid vloeistof per flacon, de patiënt instrueren de geopende flacon na 24 uur niet meer te gebruiken. Deze nadelen heeft Timoptol[®] Ocudose niet en bovendien bestaan hiervan twee sterkten.

merknaam [®]	prijs per verpakking
Beta Ophtiole 0,3% EDO 0,5 ml	f 0,40
Timoptol Ocudose 0,3% EDO 0,5 ml	0,43
Timoptol Ocudose 0,50% 0,15 ml	0,50

Let op!

Mebendazol (Madicure[®], Mebendazol tabl.[®], Vermox[®]) en zwangerschap

Het antiwormmiddel mebendazol werd tot voor kort als tamelijk veilig beschouwd bij zwangerschap. De inzichten zijn echter veranderd!

Het College ter beoordeling van geneesmiddelen heeft in de loop van 1990 de IB-tekst van deze produkten gewijzigd. De nieuwe tekst luidt nu: 'Mebendazol dient alleen op zeer stringente indicatie te worden toegepast tijdens de zwangerschap. De veiligheid van dit middel voor de vrucht staat niet vast. Het dierexperimentele onderzoek toont aan dat er sprake is van reproductie-toxiciteit en/of teratogeniteit.

Beperking indicatie flunarizine (Sibelium[®])

Het Duitse Bundesgesundheitsamt heeft de fabrikant van flunarizine verplicht om het indicatiegebied van flunarizine drastisch te beperken. Flunarizine is voortaan in Duitsland alleen nog toegelaten voor de behandeling van evenwichtsstoornissen van vestibulaire oorsprong. Klinische onderzoeken konden onvoldoende bewijs leveren voor werkzaamheid bij de behandeling van perifere arteriële doorbloedingsstoornissen.

Een analyse van afzonderlijke meldingen van bijwerkingen gaf verder belangrijke aanwijzingen dat het gebruik van flunarizine samenhangt met het optreden van Parkinson-, extrapyramidale symptomen en depressieverschijnselen. Het advies luidt om de indicatie strikt te beperken tot de bovengenoemde indicatie en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te laten zijn, in elk geval niet langer dan drie maanden.

Magistraal

Antacida met een lokaal anaestheticum?

Vloeibare antacida met een lokaal anaestheticum zijn sinds jaren niet meer in de handel. Van het destijds gebruikte lokaal anaestheticum oxtacaine (in Muthesa[®]) is aange-

toond dat het de pijn van een ulcus duodeni niet vermindert. De toevoeging van benzocaïne aan Suspensio antacida of Antagel is tamelijk populair gebleven hetgeen misschien als oorzaak heeft dat het bij een lage pH in principe werkzaam blijft. Maar ook al zou het pijnstillend effect door toevoeging van een lokaal anaestheticum worden versterkt, dan is het nog de vraag of dat een therapeutisch juiste handelwijze is. De onderdrukte pijn kan immers het signaal zijn van verergering van de klachten. Het is dus af te raden in de apotheek een lokaal anaestheticum (benzocaïne, oxtacaine, lidocaïne) in een antacidum-suspensie te (laten) verwerken.

Het oraal toedienen van een lokaal anaestheticum zonder antacidum is wél zinnig bij oesophagitis, bij carcinoom, bij pharyngitis, bij stomatitis en bij enteritis van mond, keel en slokdarm na radiotherapie. Lidocaïne is daarbij de eerste keus, in de vorm van een viskeuze drank (Mixtura lidocaini hydrochloridi 20 mg/ml FNA, Xylocaïne[®] visceus 20 mg/ml). De dosering is: 10 ml, maximaal 3 dd zorgvuldig in de mond laten verspreiden en doorslikken. Wees erop bedacht dat bij inname de slikfunctie gestoord kan zijn waardoor er kans bestaat op verslikpneumonie.

Indien zowel een antacidum als een lokaal anaestheticum worden voorgeschreven, dienen deze apart te worden afgeleverd.

Vraag & Antwoord

Kattekrabziekte

Vraag: Is er een therapie voor kattekrabziekte?

Antwoord: Kattekrabziekte is een doorgaans goedaardig verlopen- de ontsteking van de lymfeklieren, die wordt veroorzaakt door een infectie, vaak als gevolg van het krabben door een kat.

Kattekrabziekte wordt gekarakteriseerd door de ontwikkeling van een rode papel, 7-12 dagen na een kattekrab op die plek. De rode, niet jeuken- de papel, wordt aangetroffen bij ongeveer 50% van de patiënten, merendeels kinderen en jonge volwassenen. Lymfekliervergroting treedt zo'n 18-30 dagen na infectie op en is altijd

aanwezig. In de lymfeklieren en de infectieplaats op de huid worden kleine pleomorfe Gram-negatieve bacteriën aangetroffen.

Bij patiënten met een normale afweer gaat de aandoening, die overigens soms veel ongemak veroorzaakt, doorgaans na enkele weken tot maanden vanzelf over. Chirurgische drainage kan nuttig zijn wanneer verettering van de klier optreedt. Rust en eventueel analgetica kunnen behulpzaam zijn bij het verlichten van de symptomen als moeheid, malaise en hoofdpijn.

Een meer specifieke, causale therapie voor kattenkrabziekte is tot nu toe niet beschikbaar. Met weinig succes worden verschillende antibiotica zoals bijvoorbeeld co-trimoxazol toegepast.

Onlangs zijn vijf patiënten beschreven waarbij na gebruik van ciprofloxacin oraal 500 mg 2 dd, de klachten binnen enkele dagen verbeterden en vervolgens verdwenen. In vitro gevoeligheids- en placebo-gecontroleerd onderzoek bij de mens zal deze bevinding moeten bevestigen. Ciprofloxacin dient vanwege een mogelijk risico van schade aan kraakbeen en gewrichten niet bij kinderen te worden toegepast en evenmin bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Holley, HP. Successful treatment of cat-scratch disease with ciprofloxacin. JAMA 1991;265: 1563-1565.

Conclusie

Kattenkrabziekte is een ontsteking van de lymfeklieren, die meestal na enkele weken tot maanden vanzelf overgaat. De symptomen kunnen worden verminderd door rust en eventueel analgetica. Bij patiënten met een verminderd afweersysteem of met zeer hinderlijke klachten, zou behandeling met ciprofloxacin kunnen worden overwogen.

ciprofloxacin (Ciproxin®)

tabl. 500 mg f 61,60 (per 10 stuks)

Koste - wat - het - kost ?

Top tien

Nu geneesmiddelen(neder)land de GVS-schokgolf enigszins te boven is, is het wellicht een goed moment om de eerste balans op te maken. Vergelijken we daarvoor de augustusprijzen met de april-prijzen, dan zijn

zo'n 800 producten in prijs verlaagd. Wat dat betreft is het GVS dus wel aan de verwachting tegemoet gekomen. Hieronder volgt een tabel van een top tien met de grootste prijsdalingen.

tabel 1		TOP TIEN PRIJSDALINGEN			
1	-79%	Tremaril®	tabl.	5 mg	Wander
2	-76%	Magnesii peroxidum	tabl.	500 mg	div. fabr.
3	-73%	Dagravit B-complex®	siroop		Dagra
4	-72%	Sulfafurazolum	tabl.	500 mg	div. fabr.
5	-70%	Nitrofurantoinum	caps.	100 mg	div. fabr.
6	-69%	Camcolit®	tabl.	4 mg	Tramedico
7	-69%	Renitec®	tabl.	5 mg	MSD
8	-68%	Triamcinolonum	tabl.	4 mg	div. fabr.
9	-67%	Mircol®	siroop	0,5 mg/ml	ACF Roter
10	-67%	Dexamphetamini sulfas	tabl.	5 mg	div. fabr.

Maar helaas heeft ook dit succes zijn schaduwzijde. Een groot aantal fabrikanten heeft tegelijk van de gelegenheid gebruik gemaakt de prijzen van zo'n 300 producten te verhogen. Uiteraard is dit nadelig voor de opbrengst van het GVS, maar nog erger

is dat ook de particuliere patiënt - die doorgaans een eigen risico heeft - financieel wordt getroffen. Een aantal fabrikanten maakt het wel erg bont. Daarom volgt hier de top tien van de grootste prijsstijgers.

tabel 2		TOP TIEN PRIJSSTIJGINGEN			
1	+577%	Duvadilan®	inj.vlst.		Duphar
2	+327%	Terfluzine®	tabl.	100 mg	Théraplix
3	+186%	Polaramine®	siroop	0,4 mg/ml	Schering
4	+186%	Trilafon®	drag.	4 mg	Essex
	+181%	Trilafon®	drag.	8 mg	Essex
5	+170%	Prostin/15M®	inj.vlst.	0,25 mg/ml	Upjohn
6	+131%	Nitrozell retard®	caps.	2,5 mg	Byk
7	+125%	Inderetic®	caps.		ICI
8	+120%	Tritace®	caps.	10 mg	Hoechst
9	+92%	Taxilan®	drag.	25 mg	Byk
10	+82%	Neuleptil®	drupp.	40 mg/ml	Specia

De overheid heeft de Tijdelijke Wet Geneesmiddelen Prijzen nog op de plank liggen. Deze wet is bedoeld om prijsmanipulaties bij de invoering van het GVS tegen te gaan door een tijdelijke prijsbevoering. Of deze wet

zal worden ingevoerd moet dus worden afgewacht.

Het is in ieder geval een idee om aan deze prijsverhogingen aandacht te besteden in het Farmacotherapie-overleg.

Boekenplank

Dermatological preparations for the tropics

Bakker P, Doorne H van, Gooskens V, Wieringa N. Wetenschapswinkel voor geneesmiddelen Groningen, 1990. f 30,—

Een goed leesbaar en praktisch bruikbaar dermatologisch formularium, bestemd voor artsen en apothekers. De nadruk wordt daarbij gelegd op effectieve en goedkope bereidingen, die voldoende stabiel zijn om in tropische landen te kunnen worden toegepast. In het boek wordt een 40-tal bereidingen besproken voor de behandeling van een breed scala van huidklachten, één van de meest voorkomende redenen om in de tropen een arts te raadplegen.

Te bestellen bij:
Koninklijk Instituut voor de Tropen
Mauritskade 63
1092 AD Amsterdam

Pillen, patiënten, pecunia

Ter gelegenheid van het Gebucongres op 12 april 1991 is een boekje uitgegeven 'Pillen, patiënten, pecunia'. Het bevat korte, luchtige teksten over de ervaring van een aantal bekende Nederlanders met geneesmiddelen. De illustraties zijn van Stefan Verwey.

Te bestellen door f 12,50 over te maken op NMB nr: 68.60.31.725 (gironr bank: 10.95.361) t.n.v. Stimio, Geldermalsen.

Geneesmiddelen **bulletin**

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 vervaelvoudigd 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.

