

42 **DE BEHANDELING VAN HET ULCUS DU ODENI EN HELICOBACTER PYLORI**  
*Remming van de maagzuursecretie, anti-Helicobacter pylori-therapie, of beide?*

## **PRIKBORD**

- 32 *Nieuwe geneesmiddelen:* Acrivastine (Semprex®), Permetrine (Loxazol®)
- 33 *Variaties:* Atenolol, budesonide, naproxen, olsalazine, salbutamol, sulindac
- 34 *Let op!:* Noscapine mutageen?, Fluconazol (Diflucan®) en het Stevens-Johnson-syndroom
- 34 *Magistraal:* Valproïnezuur zetpillen 250/500 mg FNA
- 35 *FTO:* Vrouwen vragen om de nieuwe pil
- 35 *Vraag en antwoord:* 3<sup>e</sup>-generatie anticonceptiva
- 36 *Koste-wat-het-kost?:* Prijsverhoging anticonceptiva
- 36 *GVS in het kort*
- 37 *Promotionele activiteiten:* Geneesmiddelenreclame die dendert als een trein

# DE BEHANDELING VAN HET ULCUS DUODENI EN HELICOBACTER PYLORI\*

## REMMING VAN DE MAAGZUUR-SECRETIE, ANTI-HELICOBACTER PYLORI-THERAPIE, OF BEIDE?

Het ulcus duodeni ontstaat waarschijnlijk bij een overmacht aan agressieve factoren (maagzuur, pepsine, enz.) ten opzichte van defensieve factoren (mucuslaag, bicarbonaatsecretie). De medicamenteuze behandeling van het ulcus duodeni beoogt dan ook het verstoorde evenwicht te herstellen. Vroeger stond het gebruik van antacida centraal (Gebu 1981; 15: nr 16). Later de behandeling met remmers van de zuurproductie: H<sub>2</sub>-antagonisten (Gebu 1977; 11: nr 8, 1979; 13: nr 15 en 1983; 17: nr 3) pirenzepine en omeprazol (Gebu 1989; 23: nr 3) of met mucosapro-protectiva.

Tevens heeft men steeds getracht bekende predisponerende of oorzakelijke factoren - bijvoorbeeld in het milieu of de levensstijl - te elimineren. Men is blijven zoeken naar andere factoren die mogelijk een rol spelen bij de genese van ulcus duodeni zodat ook deze bij de preventie en de behandeling zouden kunnen worden betrokken.

In 1983 brachten Australische onderzoekers<sup>1</sup> de aanwezigheid van Campylobacter-achtige micro-organismen in de maag in verband met histologische gastritis. De associatie van deze micro-organismen met gastritis is inmiddels ruimschoots door anderen bevestigd. Verder blijkt deze Helicobacter (voorheen Campylobacter) pylori-bacterie geassocieerd te zijn met het ulcus duodeni en ventriculi. Door sommigen wordt verondersteld, dat er tevens een verband bestaat met non-ulcus-dyspepsie en zelfs het maagcarcinoom.

Al snel ontstond door deze kennis enerzijds de hypothese dat Helicobacter pylori (in het vervolg H. pylori) een niet-fysiologische agressieve factor zou zijn bij ontstekingsprocessen van maag en duodenum, en anderzijds de theorie dat de aanwezigheid ervan eerder als het gevolg van de ontsteking zou moeten worden beschouwd. In beide gevallen zouden er redenen zijn om na te gaan, of de aanwezigheid van deze organismen gevolgen zou moeten hebben voor de behandeling van gastroduodenale ontstekingsprocessen en met name van het ulcus duodeni. ■

## EPIDEMIOLOGIE VAN HELICOBACTER PYLORI

De prevalentie van H. pylori in de maag neemt toe met het stijgen van de leeftijd. Bij kinderen is H. pylori weinig frequent aanwezig. Bij een asymptomatische Nederlandse bevolking stijgt de frequentie van 20% rond het 20e levensjaar tot 50-60% rond het 60e-70e levensjaar.<sup>2,3</sup> Bij non-ulcus-dyspepsie is de prevalentie 50-70%, bij het ulcus ventriculi 85-95% en bij ulcus duodeni zelfs 100% (mits niet medicamenteus geïnduceerd).

De prevalentie van H. pylori-kolonisatie is ook afhankelijk

van de etnische en socio-economische groep waartoe men behoort. Mogelijk spelen verschillen in voeding, behuizing en genetische factoren daarbij een rol.

Het natuurlijke reservoir van de H. pylori is onbekend, maar is vermoedelijk de menselijke maag. Over de wijze van transmissie bestaat nog geen zekerheid, alhoewel er aanwijzingen bestaan voor faecaal-orale besmetting.

De prevalentie van H. pylori is hoger bij mentaal geretardeerden, en verloopt vrijwel parallel aan die van hepatitis A.<sup>4,5</sup> ■

## IS HELICOBACTER PYLORI EEN PATHOGEEN?

Lange tijd stond men, zoals reeds opgemerkt, voor de vraag in hoeverre H. pylori-kolonisatie leidt tot gastritis, of dat H. pylori de mucosa koloniseert secundair aan gastritis (kip of ei vraag). Uit onderzoeken bij vrijwilligers en door accidentele iatrogene inoculaties (via de endoscoop), maar ook uit therapeutische ervaring (zie verder) is inmiddels bekend, dat H. pylori een pathogeen en de oorzaak van gastritis is en niet andersom. Het ligt dan ook voor de hand de eliminatie van H. pylori-infectie als een onderdeel te beschouwen van de behandeling van bepaalde gastro-intestinale aandoeningen, met name ulcus duodeni en gastritis. ■

## DIAGNOSTIEK EN HELICOBACTER PYLORI-INFECTIE

Voor de diagnostiek van de H. pylori-infectie zijn zowel invasieve als niet-invasieve technieken beschikbaar. Bacteriologisch (kweek) en/of histologisch onderzoek van endoscopisch genomen biopten kan eenvoudig H. pylori aantonen. Men kan ook de urease-activiteit in maagmucobiop-ten meten, want urease wordt in grote hoeveelheden door H. pylori geproduceerd en detectie hiervan is pathognomonisch voor kolonisatie.

Niet-invasief kan H. pylori worden aangetoond door middel van serologisch onderzoek (ELISA-technieken). Deze immunologische tests zijn volop in ontwikkeling, echter de gevoeligheid en specificiteit zijn geringer dan de invasieve diagnostische tests. Het kan nog even duren voordat men langs deze weg de diagnose in de huisartsenpraktijk zal kunnen stellen zonder de patiënt voor een endoscopie door te behoeven verwijzen. Wel kan thans een ademtest worden uitgevoerd; ook deze berust op het aantonen van urease-activiteit. De patiënt neemt oraal een kleine dosis <sup>13</sup>C-gelabeld of <sup>14</sup>C-gelabeld ureum in. Indien urease-activiteit (en dus H. pylori) in de maag aanwezig is, wordt ureum gesplitst in H<sub>2</sub>O en gelabeld CO<sub>2</sub>. Na absorptie zal gelabeld CO<sub>2</sub> binnen 10-30 minuten aantoonbaar zijn in de uitademingslucht. Voor het aantonen van <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> is speciale apparatuur noodzakelijk, maar <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> is simpel aan te tonen in ieder isotopenlaboratorium. De ademtest is snel, nauwkeurig en kwantitatief. Zij kan dus ook worden gebruikt om de reactie op een behandeling, met name wel of niet succesvolle eradicatie van H. pylori, te meten. Voor kinderen en zwangeren is deze methode niet geschikt.

\* Prof. dr J.R.B.J. Brouwers en dr E.A.J. Rauws, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

*H. pylori* komt ook bij vele asymptomatische kinderen en volwassenen voor, maar wel steeds in strikte associatie met histologische gastritis. Daarom heeft het geen zin deze diagnostische proef in eerste instantie bij elke dyspeptische patiënt uit te voeren. Zij hebben mogelijk betekenis in die gevallen van non-ulcus-dyspepsie die resistent blijken te zijn voor een symptomatische behandeling met antacida. Bij patiënten bij wie een ulcusrecidief optreedt zal men zeker de invloed van *H. pylori*-infectie willen uitschakelen, daar irradicatie de natuurlijke recidiefkans wijzigt. ■

## DE ROL VAN HELICOBACTER PYLORI BIJ NIET-MEDICAMENTEUS GEINDUCEERDE ULCUS DUODENI

Behandeling met geneesmiddelen die de zuurproductie remmen ( $H_2$ -antagonisten, pirenzepine of omeprazol) maar ook met mucosaprotectiva, welke geen invloed op de zuurproductie hebben, doen ulcera na vier weken in gelijke percentages genezen. Kennelijk is zuur en dus zuurremning niet de enige bepalende factor voor ulcusgenezing. Na staken van de medicatie recidiveren 70-90% van de ulcera binnen één jaar en blijkt dus de ulcusdiathese te blijven bestaan.<sup>6 7 8 9 10</sup>

Zelfs waar onderhoudsbehandeling met  $H_2$ -antagonisten wordt gegeven krijgt toch nog 20-40% van de patiënten binnen één jaar een ulcusrecidief.<sup>11 12</sup>

Bij het ulcus duodeni wordt in 100% van de patiënten een met *H. pylori* geassocieerde gastritis gevonden. De aanwezigheid van de *H. pylori*-infectie alléén doet een ulcus duodeni niet ontstaan maar eradicatie van het micro-organisme blijkt het ulcusrecidief te voorkomen. *H. pylori*-infectie te zamen met zuur zijn waarschijnlijk de belangrijkste agressieve factoren die het ulcus duodeni doen ontstaan. Eliminatie van één van beiden doet het ulcus genezen maar alleen eradicatie van *H. pylori* wijzigt de ulcusdiathese.<sup>3</sup> Zolang *H. pylori* aanwezig blijft in de maag (en noch  $H_2$ -antagonisten noch sucralfaat noch pirenzepine noch omeprazol hebben effect op het organisme) zal deze cofactor mede leiden tot een ulcusrecidief.<sup>3</sup> Past men daarentegen een ulcusbehandeling toe, die de *H. pylori* onderdrukt, dan zou men het probleem van de recidieven kunnen oplossen.

Dit blijkt in belangrijke mate op te gaan, zoals naar voren komt bij het gebruik van het colloïdaal bismutsubcitraat (CBS) voor de behandeling van ulcus duodeni.<sup>13</sup> CBS heeft meerdere werkingsmechanismen: het bindt zich aan eiwitten in de ulcusbodem (bescherming), remt de activiteit van pepsine, stimuleert de mucussecretie en de endogene prostaglandinesynthese en heeft bactericide effecten ten opzichte van *H. pylori*. De ulcusgenezingspercentages zijn identiek aan die van  $H_2$ -antagonisten, echter al meer dan 10 jaar is bekend dat na het staken van CBS de ulcusrecidiefpercentages significant lager zijn dan na ulcusgenezing met  $H_2$ -antagonisten alleen (resp. 54 en 86% binnen 1 jaar). Een plausibele verklaring voor dit verschil was niet aanwezig, totdat werd ontdekt dat CBS bactericide is voor *H. pylori*. CBS-monotherapie (1 tabl. 4 dd) gedurende vier weken elimineert *H. pylori* in 10-30% van de gevallen. De balans tussen agressieve en defensieve factoren lijkt dan fysiologisch hersteld, zonder noodzaak tot langdurige suppressie van (fysiologische) zuurproductie. Deze waarneming kan een verklaring zijn voor het lage recidiefpercentage na gebruik van CBS.

Een verdere bevestiging van de theorie omtrent de rol van

*H. pylori* bij ulcus duodeni vindt men in het feit dat er nog minder ulcusrecidieven optreden wanneer CBS wordt toegediend samen met metronidazol of tinidazol (tweevoudige therapie). Deze combinatie leidt tot 50% *H. pylori*-eliminatie. Men kan CBS ook combineren met zowel metronidazol (of tinidazol) als met een antibioticum zoals amoxicilline of tetracycline. Met deze drievoudige therapie kan men *H. pylori* in 88-94% van de gevallen elimineren,<sup>14</sup> en bij deze patiënten is in een Nederlands onderzoek binnen een jaar geen ulcus recidief meer waargenomen.<sup>15</sup> De patiënten bij wie *H. pylori*-kolonisatie aanhield, bleven daarentegen recidiveren als voorheen. ■

## DE ROL VAN HELICOBACTER PYLORI BIJ GASTRITIS EN ANDERE AANDOENINGEN

De bevindingen ten aanzien van *gastritis* lopen in belangrijke mate parallel aan die bij ulcus duodeni. Behandeling met  $H_2$ -antagonisten, sucralfaat of omeprazol heeft geen enkel effect op de *H. pylori*-kolonisatie en de gastritis blijft daarom bestaan.<sup>3</sup> Behandeling met CBS doet *H. pylori* daarentegen wél verdwijnen: met CBS alleen in 20% van de gevallen en in combinatie met antibiotica in 90% van de gevallen, en met de *H. pylori* verdwijnt ook de gastritis.

De betekenis van *H. pylori* bij de gehele groep patiënten met non-ulcus-dyspepsie is niet duidelijk. Waarschijnlijk bestaat er een subpopulatie van patiënten met dyspepsie die zeer zijn gebaat met het verdwijnen van de *H. pylori*-infectie. Deze subpopulatie is echter niet te herkennen binnen de gehele groep met non-ulcus-dyspepsie.

Tot dusver kan niet worden geconcludeerd dat *H. pylori* een rol speelt bij *ulcus ventriculi* en bij *maagcarcinoom*, maar er zijn al wel aanwijzingen gevonden dat er toch een causale relatie bestaat. ■

## DE KEUS VAN HET GENEESMIDDEL BIJ HET ACTIEF ULCUS DUODENI

Terwijl  $H_2$ -antagonisten vanaf 1975 een overheersende plaats veroverden bij de behandeling van ulcus duodeni is op grond van deze meer recente bevindingen de belangstelling voor het CBS (al of niet in combinatie met antimicrobiële middelen tegen *H. pylori*) sterk toegenomen. Het voorkómen van recidieven na eradicatie van *H. pylori* biedt een verbeterde prognose (geen complicaties etc.) en levenskwaliteit, een vermindering in de geneesmiddelenconsumptie (geen onderhoudsbehandeling aansluitend aan ulcusgenezing meer nodig) en dus ook een verlaging in de kosten.

Dat wil niet zeggen dat het CBS de plaats van alle andere behandelingen dient in te nemen.  $H_2$ -antagonisten en sucralfaat zijn zeer effectieve middelen waaraan menige arts de persoonlijke voorkeur zal geven. Het is vooral in hardnekkige gevallen of bij recidieven dat de eradicatie van *H. pylori* sterk naar voren komt.

De bijwerkingen van de verschillende behandelingen zijn evenmin als regel bepalend voor de keus van een anti-ulcusmedicament. De behandeling zal immers vaak kort zijn en alle gebruikelijke middelen worden goed verdragen. Weliswaar stond bismut vroeger bekend om zijn neurotoxiciteit, maar deze ontstond vooral bij langdurig gebruik van hoge doses bismutsubnitraat of -subgallaat (10-15 gram/dag). Neurotoxiciteit ten gevolge van het gebruik van



de thans aanbevolen doses van het CBS (480 milligram/dag) is nooit beschreven.<sup>16</sup> Wel is het zo dat bij gebruik van de zeer effectieve driedovoudige therapie 20-25% van de patiënten hinderlijke bijwerkingen ondervindt. Deze zijn echter niet zozeer met CBS geassocieerd als met de antibiotische componenten van de behandeling, in het bijzonder metronidazol (misselijk, braken, vieze smaak) en/of amoxicilline (diarree, candidiasis, colitis). ■

## ADVIEZEN VOOR DE DAGELIJKSE PRAKTIJK BIJ HET ULCUS DUODENI

### a. Indien van toepassing het roken te staken.

**b. Eerste, ongecompliceerde ulcus duodeni:** 4-8 weken behandeling met H<sub>2</sub>-antagonisten, sucralfaat of CBS in de gebruikelijke doseringen. De genezingspercentages zijn bij deze drie benaderingen identiek. Indien het roken niet wordt gestaakt: 4-8 weken behandeling met één van deze drie middelen, gevolgd door een onderhoudsbehandeling met H<sub>2</sub>-antagonisten vanwege de hogere kans op een snel recidief bij deze patiënten.

**c. Bij een recidief bij een niet-roker:** behandeling herhalen, indien het een H<sub>2</sub>-antagonist betreft, vervolgens (levenslang?) onderhoudsbehandeling instellen.

### d. Onderzoek naar *H. pylori* dient vooral te worden overwogen:

- bij het optreden van een recidief;
  - bij het optreden van een recidief ondanks onderhoudsbehandeling;
  - bij patiënten met complicaties (bloeding/perforatie);
  - bij patiënten die onderhoudsbehandeling weigeren.
- Wanneer in deze situatie een gevoelige diagnostische test de aanwezigheid van *H. pylori*-infectie aantoonst dient een aangepaste behandeling te worden gekozen. De meest optimale benadering is nog in discussie. Voorlopig lijkt het gebruik van CBS met één of een tweede antibacterieel middel de voorkeur te verdienen. Tabel 2 geeft aan, welke geneesmiddelen en doseringsschema's ter beschikking staan. ■

**Trefwoorden:** *Helicobacter pylori*, ulcus duodeni

#### Stofnamen

amoxicilline  
bismutsubcitraat  
cimetidine  
famotidine  
metronidazol  
nizatidine  
omeprazol  
pirenzepine  
ranitidine  
sucralfaat  
tetracycline HCL  
tinidazol

#### Merknaam<sup>®</sup>

Amoxicilline (div.fabr.), Clamoxyl, Flemoxin, Hiconcil  
De-Nol  
Tagamet  
Pepcidin  
Elyzol, Flagyl, Metronidazol (div.fabr.)  
Naxidine  
Losec  
Abrinac, Gastrozepin  
Zantac  
Sucralfaat (div.fabr.), Ulcogant  
Tetracycline HCL caps. FNA, Tetracycline HCL (div.fabr.), Tetrarco  
Fasigyn

## LITERATUURREFERENTIES

1. Warren JR, Marshal BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in duodenic active gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273-1275.
2. Langenberg ML, Tytgat GNJ, Schipper ME et al. Campylobacter like organisms in the stomach of patients and healthy volunteers. *Lancet* 1984; i: 1348-1349.
3. Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff WJ et al. Campylobacter associated chronic active gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and anti ulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 95: 33-40.
4. Editorial. Gastroenterologists in Sidney - Histology and Helicobacter. *Lancet* 1990; 336 (ii): 779-780.
5. Chamberlain MJE, Peura CDA. Campylobacter (*Helicobacter*) pylori. Is peptic disease a bacterial infection? *Arch Intern Med* 1990; 150: 951-955.
6. Miller JP, Faragher EB. Relapse of duodenal ulcer: does it matter which drug is used in initial treatment? *Br Med J* 1986; 293: 1117-1118.
7. Gough KR, Korman MG, Bordham KD et al. Ranitidine and cimetidine in prevention of duodenal ulcer relapse. *Lancet* 1984; ii: 659-662.
8. Silviss SE. Final report in the United States multicenter trial comparing ranitidine to cimetidine as maintenance therapy following healing of duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 482-487.
9. Weir DG. Peptic ulceration. *Br Med J* 1988; 296: 195-200.
10. Guerreiro AS, Neves BC, Quina MG. Omeprazol in the treatment of peptic ulcer resistant to H<sub>2</sub> receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 309-313.
11. Brouwers JRBJ, Tytgat GNJ. Recidief peptisch ulcus, beter voorkomen dan genezen? *Pharm Weekbl* 1985; 120: 529-532.
12. Palmer RH, Frank WO, Karlstadt R. Maintenance therapy of duodenal ulcer with H<sub>2</sub>-receptor antagonists - a meta analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 283-294.
13. Lambert JR. Effect of anti-ulcer drugs on *Helicobacter pylori*. *Drug Invest* 1990; 2 (S1): 52-55.
14. Borody TJ, Cole P, Noonan S. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J Austr* 1989; 151: 431-435.
15. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: i: 1233-1235.
16. Gorbach SL. Bismuth therapy in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 1990; 99: 863-875.

## AANVULLING

### Antimicrobiële middelen en gevoeligheid (Gebu 1991; 25 (nr. 6) : 25-29)

In dit artikel wordt bij de categorie intermediaire gevoeligheid voor pefloxacin een corresponderende dosering vermeld van tweemaal 400 mg parenteraal.

Omdat het middel na orale toediening vrijwel volledig wordt geresorbeerd komt de biologische beschikbaarheid van de orale vorm overeen met die van de parenterale.

De tabel moet dus op dit punt worden aangevuld met tweemaal 400 mg oraal.

## DE BEHANDELING VAN HET ULCUS DUODENI

1.		genezingspercentages van ulcera duodeni		recidiefpercentages van ulcera duodeni na initiële genezing					
stofnaam	dosering	dagprijs	duurbehandeling		duur na afloop behandeling				
			4 weken	8 weken*	1 jaar	2 jaar			
cimetidine	400 mg 2 dd 1 tabl. 800 mg an	3,52	70-85%	85-95%	70-90%	85-90%			
ranitidine	150 mg 2 dd 1 tabl. 300 mg an	4,10 3,83							
famotidine	40 mg an	3,69							
nizatidine	150 mg 2 dd 1 tabl. 300 mg an	4,42 3,83							
bismut-subcitraat	120 mg 4 dd 1 tabl. 240 mg 2 dd 2 tabl.	3,84 3,84					35-40%		
sucralfaat	1 g 4 dd 1 tabl. 2 g 2 dd 2 tabl.	2,40-3,09 2,40-3,09					60-65%		
pirenzepine	100 mg 1 dd 1 tabl.	1,48					**		
omeprazol	20 mg 1 dd 1 caps.	5,99					82-97%	90-100%	70-90%

\* doorgaans is behandeling gedurende 4-6 weken voldoende  
 \*\* geen gegevens bekend

## 2. SCHEMA'S VOOR GERICHTE ANTI-HELICOBACTER PYLORI-THERAPIE NA ULCUSRECIDIEF

				recidiefpercentages van ulcera duodeni na initiële genezing			
dosering	dagprijs	behandelings-duur	duur na afloop behandeling				
			1 jaar		2 jaar		
			H. pylori		H. pylori		
			positief (%)	negatief (%)	positief (%)	negatief (%)	
<b>schema A (duplotherapie)</b> bismutsubcitraat 120 mg 4 dd 1 tabl. + metronidazol 500 mg 3 dd 1 tabl.	6,30	28 dagen dag 18-28	50-75%	0%	*	*	
<b>schema B (drievoudige therapie)</b> bismutsubcitraat 120 mg 4 dd 1 tabl. + metronidazol 500 mg 3 dd 1 tabl. + tetracycline HCL 500 mg 4 dd 1 caps.	6,62	28 dagen dag 18-28 28 dagen			75-90%	0%	
<b>schema C (drievoudige therapie)</b> bismutsubcitraat 120 mg 4 dd 1 tabl. + metronidazol 500 mg 3 dd 1 tabl. + amoxicilline 375 mg 3 dd 1 caps.	8,03	28 dagen dag 18-28 28 dagen					

- schema B: tetracycline mag niet worden vervangen door doxycycline. Bij gelijktijdige inname van bismut en tetracycline kan de re- sorptie van tetracycline aanzienlijk worden verminderd. Vooral nog is niet onderzocht of dit het klinisch resultaat van de drievoudi- ge therapie vermindert
  - schema C met amoxicilline zou minder goed worden verdragen dan schema B met tetracycline
  - bismutsubcitraat kan ook worden vervangen door 3 dd 600 mg bismutsubsalicylaat (in Nederland niet als specialité verkrijgbaar)
  - andere combinaties van antibiotica of monotherapie dienen niet te worden voorgeschreven i. v. m. het grote risico op het ontwikke- len van resistentie (voor m.n. metronidazol, tinidazol, chinolonen, rifampicine en erytromycine)
- \* geen gegevens bekend

### 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.

#### Acrivastine

*Semprex® (Wellcome Pharmaceuticals BV)*

*Capsule 8 mg*

Antihistaminicum

Het aanbod van zogenaamde 'niet'-sederende antihistaminica is recent weer uitgebreid met acrivastine. Doordat acrivastine slechts in geringe mate in het centrale zenuwstelsel doordringt zou sedering niet of nauwelijks optreden. Anticholinerge effecten zijn bij gebruik in de aanbevolen dosering niet aanwezig.

Acrivastine is geregistreerd voor de indicatie allergische rhinitis, met inbegrip van hooikoorts. Het is echter niet geregistreerd voor allergische huidaandoeningen en urticaria. Het effect treedt binnen één uur in en is maximaal na twee uur.

In vergelijkende onderzoeken bij allergische rhinitis is acrivastine even effectief gebleken als clemastine en

terfenadine. Er zijn tot nu toe relatief weinig bijwerkingen geconstateerd na gebruik van acrivastine. De ten opzichte van placebo iets grotere kans op slaperigheid is vergelijkbaar met die ten gevolge van terfenadine. Slaperigheid wordt ook gemeld als bijwerking in de registertekst, al zouden de meeste patiënten daar geen last van hebben. Tevens wordt erop gewezen, dat wanneer bij sommige personen acrivastine gelijktijdig wordt toegepast met stoffen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden, het effect van die stoffen kan worden versterkt.

De korte halveringstijd (1,5 uur voor de onveranderde stof en ca. 2,3 uur voor de belangrijkste werkzame metaboliet) maakt dat acrivastine drie keer per dag moet worden toegepast.

#### Plaatsbepaling

Acrivastine is minstens zo effectief als de klassieke antihistaminica en even effectief als terfenadine. Wat het beste 'niet'-sederende antihistaminicum is moet nog blijken uit vergelijkende onderzoeken. Er dient rekening mee te worden gehouden dat bij sommige personen toch slaperigheid kan optreden. Acrivastine heeft het nadeel van de korte werkingsduur, waardoor het driemaal daags moet worden ingenomen. Bij astemizol, cetirizine, loratidine en terfenadine kan meestal worden volstaan met een eenmaal daagse toediening. Vanwege de snel in-tredende maar kortdurende werking is acrivastine waarschijnlijk alleen geschikt voor intermitterende therapie.

#### Permetrine

*Loxazol® (Wellcome Pharmaceuticals BV)*

*Lotion: 10 mg permetrine/g en 200 mg isopropanol/g; flacon 59 ml*

Anti-hoofdluismiddel

Permetrine is een synthetisch pyrethroïd met pediculicide en ovidicide eigenschappen. De werking berust op aantasting van het zenuwstelsel van de luis via een verstoring van het natriumionentransport over de membranen van de zenuwcelmembranen. De toevoeging van isopropanol versterkt de ovidicide werking.

Permetrine is onder de naam Loxazol® geregistreerd voor de behandeling van hoofdluis en voor kortdurende profylaxe gedurende een epidemie van hoofdluis.

Na eenmalig gebruik van permetrine is, volgens enkele grote klinische onderzoeken, 97-99% van de patiënten vrij van luizen. Dit hoge percentage wordt onder andere bereikt doordat permetrine naast de luis ook de eitjes aanpakt. Verder is Loxazol® na opbrenging nog geruime tijd (8 dagen) op het haar aanwezig, waardoor reïnfestatie wordt bemoeilijkt.

De werkzaamheid is zeker zo groot als die van lindaan, de combinatie pyretrum/piperonylbutoxide (Crinopex®) of van malathion. Tot nu toe is geen vergelijkend onderzoek met bioalletrine/piperonylbutoxide (Para®-speciaal) bekend. Het voordeel van permetrine ten opzichte van pyretrum/piperonylbutoxide is, dat het slechts eenmalig hoeft te worden opgebracht, terwijl de combinatie na een week moet worden herhaald. Een voordeel ten opzichte van malathion is het ontbreken van een onprettige geur en het feit dat na gebruik van permetrine het haar al na 10 minuten mag worden gewassen, terwijl dit bij malathion gedurende 12 uur niet mag gebeuren. Een voordeel ten opzichte van lindaan is de grotere effectiviteit die gepaard gaat met een kleinere of waarschijnlijk ontbrekende neurotoxiciteit. Neurotoxische effecten, zoals convulsies zijn met name opgetreden

stofnaam	merknaam ®	gem. dagdos	dagprijs
acrivastine	Semprex	24 mg	1,18
astemizol	Hismanal	10 mg	1,16
cetirizine	Zyrtec	10 mg	1,33
loratidine	Claritine	10 mg	1,38
terfenadine	Triludan	120 mg	1,16



indien grote hoeveelheden linaan werden gebruikt, zoals bij de behandeling van scabies.

Minder dan 2% van het opgebrachte permethrine wordt percutaan geabsorbeerd. Het wordt snel omgezet in niet-toxische metabolieten die via de urine worden uitgescheiden. Permethrine blijft minstens tien dagen op het haar aanwezig.

Bijwerkingen, die weinig frequent vóórkomen, zijn jeuk, een mild brandend of stekend gevoel en een mild

erytheem, rash of oedeem van de hoofdhuid. Overgevoeligheid voor pyretrum, pyrethroïden of voor chrysanthemumsoorten (pollen/stuifmeel!) is een contra-indicatie. De effectiviteit en veiligheid bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld. Over gebruik tijdens zwangerschap zijn onvoldoende gegevens bekend, al zijn tot dusver bij dierproeven geen aanwijzingen voor schadelijkheid gebleken.

Bij profylactisch gebruik dient

Loxazol® eenmaal per week te worden toegepast gedurende maximaal acht weken.

#### Plaatsbepaling

Volgens de tot nu toe beschikbare literatuur is permethrine een veilig en effectief middel bij de behandeling van hoofdluis. Het is minstens zo effectief gebleken als linaan, malathion of de combinatie pyretrum/piperonylbutoxide. Permethrine heeft een lichte voorkeur ten opzichte van deze middelen omdat in 97-99% van de gevallen eenmalige toediening volstaat (pyretrum/piperonylbutoxide moet na een week worden herhaald). Het heeft geen onprettige geur (i.t.t. malathion) en het haar kan al na 10 minuten worden gewassen (bij gebruik van malathion pas na 12 uur).

Stofnaam	Merknaam®	Prijs
malathion	Noury hoofdlootion	6,69 / 100 ml
pyretrum/piperonylbutoxide	Prioderm	6,92 / 110 ml
permethrine	Crinopex	7,69 / 80 ml
bioalletrine/piperonylbutoxide	Loxazol	9,23 / 59 ml
	Para-speciaal	12,69 / 90 g

## VARIATIES

NIEUWE TOEDIENINGSVORMEN - NIEUWE DOSERINGEN				
	COMMENTAAR	VERGELIJKING NIEUWE EN BESTAANDE PRESENTATIEVORMEN (prijzen per 30 stuks)		
<b>DIPENTUM</b> olsalazine tablet 500 mg Pharmacia Ned. BV	Zinnige uitbreiding assortiment; Keerdosis immers eerder 500 dan 250 mg olsalazine Zie prijsvergelijking beide vormen	Dipentum <b>Dipentum</b>	250 mg <b>500 mg</b>	29,96 <b>59,92</b>
<b>NYCOPREN</b> naproxen tablet e.c. 250/500 mg  Sanofi Midy BV	Nycopren is een nieuw merk, maar reeds het 3e naproxen-preparaat Zie prijsvergelijking	Naprosyne Naproxenum <b>Nycopren</b> Naprosyne Naproxenum <b>Nycopren</b>	250 mg 250 mg <b>250 mg</b> 500 mg 500 mg <b>500 mg</b>	21,75 18,00 <b>21,60</b> 43,30 36,00 <b>43,20</b>
<b>PULMICORT</b> budesonide turbuhaler 100 mcg/ dosis (200 doses) Astra Pharmaceutica BV	Uitbreiding assortiment. Biedt mogelijkheid lager gedoseerde onderhoudstherapie te geven. Relatief duur vergeleken met andere presentatievormen	Per turbuhaler (200 doses) <b>Pulmicort</b> Pulmicort Pulmicort	<b>100 mcg</b> 200 mcg 400 mcg	<b>62,81</b> 78,52 157,03
<b>SULINDAC</b> sulindac tablet 100/200 mg (div. fabr.)	Sulindac is het 1 <sup>e</sup> merkloze preparaat van het merk Clinoril Zie prijsvergelijking	Clinoril <b>Sulindac</b> Clinoril <b>Sulindac</b>	100 mg <b>100 mg</b> 200 mg <b>200 mg</b>	22,15 <b>12,40</b> 40,99 <b>20,65</b>
<b>UNIBLOC</b> atenolol tablet 25/50/100 mg  Sarva-Syntex Ned. BV	50/100 mg-tabl. niets nieuws; 25 mg-tabl. nieuwe presentatie; echter ook Tenormin en Atenolol in hoeveelheid van 25 mg te geven (1/2 tabl.) Zie prijsvergelijking	<b>Unibloc</b> Atenolol Tenormin <b>Unibloc</b> Atenolol Tenormin <b>Unibloc</b>	<b>25 mg</b> 50 mg 50 mg <b>50 mg</b> 100 mg 100 mg <b>100 mg</b>	<b>8,77</b> 16,05 19,23 <b>13,08</b> 26,25 34,91 <b>23,25</b>
<b>VENTOLIN 200 INHALATIE</b> salbutamol  Dosis-aërosol, 100 doses, 200 mcg/dosis	1 puf Ventolin 200 heeft hetzelfde effect als 2 puffjes Ventolin 100.  Dit kan voor sommige patiënten nuttig zijn	Ventolin (200 doses) <b>Ventolin</b>	100 mcg <b>200 mcg</b>	10,65 <b>10,65</b>

**LET OP!****Noscapine mutageen?**

Noscapine wordt tot nu toe beschouwd als het middel van eerste keuze bij prikkelhoest. Noscapine is aanwezig in Darolan hoestprikkel-dempende stroop<sup>®</sup>, Finipect<sup>®</sup>, Noscapect<sup>®</sup>, Noscapine capsules en Noscapine capsules/stroop FNA.

Enige tijd geleden zijn de registratie-autoriteiten van de EEG-lidstaten op de hoogte gesteld van een tweetal **in vitro**-onderzoeken, waaruit de conclusie zou kunnen worden getrokken dat noscapine mutageen is. De twee onderzoeken, die naar verwachting in september in de wetenschappelijke pers worden gepubliceerd, tonen aan dat door noscapine polyploidie wordt geïnduceerd bij in vitro-geprepareerde cellen van zoogdieren. De betekenis hiervan voor gebruik bij de mens is nog onzeker, maar de mogelijkheid van een genotoxisch effect als gevolg van een noscapine kan niet worden uitgesloten.

Na overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen hebben de fabrikanten en importeurs in ons land besloten om noscapine bevattende producten voortaan niet meer in de handel te brengen.

De KNMP acht echter momenteel onvoldoende gronden aanwezig om haar leden te adviseren om de bereiding en aflevering van noscapine bevattende FNA-preparaten te staken. In het ene onderzoek wordt immers zelf al geconcludeerd dat de mutagenewerking van noscapine nog onzeker is en dat nog bevestiging **in vivo** plaats moet vinden. In het andere onderzoek werden de cellen blootgesteld aan hoge concentraties noscapine gedurende een lange tijd (4 uur). Dit leidt de KNMP tot het advies om veiligheidshalve noscapine voorlopig alleen op recept af te leveren en niet voor te schrijven aan zwangere vrouwen. De voorkeur gaat daarbij uit naar de noscapinestroop boven de -capsules, omdat er dan geen risico bestaat dat de capsules in de slokdarm blijven steken. Mochten toch capsules worden voorgeschreven dan is het advies deze staand en met veel water in te nemen.

Het zou bijzonder jammer zijn wanneer noscapine helemaal uit het

therapeutisch arsenaal zou moeten verdwijnen. Codeïne en dextromethorfan zijn op grond van hun bijwerkingenpatroon duidelijk middelen van tweede keuze bij prikkelhoest.

De geschiedenis leert ons echter dat oordelen alleen op grond van in vitro-onderzoek onvoldoende is. Metronidazol bleek enkele jaren geleden in sommige onderzoeken met proefdieren tumoren en kwaadaardige lymfomen te induceren, maar in andere onderzoeken kon dit gegeven later niet worden bevestigd. Een epidemiologisch onderzoek onder 771 vrouwen die voor Trichomonas-infecties kortdurend waren behandeld met metronidazol, liet vervolgens geen verhoogd risico op carcinomen zien.

Zodra de resultaten van binnenkort te verschijnen **in vivo**-onderzoek met noscapine zijn gepubliceerd, komen we op deze kwestie terug. In afwachting daarvan is het raadzaam om noscapine, alleen voor kortdurend gebruik, in stroopvorm voor te schrijven. Indien het toch noodzakelijk mocht zijn om capsules voor te schrijven dan dient de patiënt duidelijk te worden geïnstrueerd om deze staand en met veel water in te nemen.

**Fluconazol (Diflucan<sup>®</sup>) en het Stevens-Johnson-syndroom**

In de Lancet van 15 juli jl. beschreven artsen van het Haagse St Bronovo-Nebo ziekenhuis en het Academisch Ziekenhuis Leiden een 30-jarige, HIV-positieve man die werd opgenomen vanwege hoge koorts, diarree, braken en een rash bestaande uit gedissemineerde maculeuze en maculopapuleuze erupties op het bovenlijf. Het mondslijmvlies gaf enanthemen en oppervlakkige ulceraties te zien. Twee weken eerder was aan de man fluconazol (150 mg/dag, oraal) voorgeschreven ter behandeling van orale candidiasis.

Twee dagen na opname werd de behandeling met fluconazol (100 mg/dag, oraal) hervat, waarna binnen twee dagen de huidlaesies zich ontwikkelden tot bullae die romp en ledematen overdekten, terwijl tevens de slijmvliezen ernstig waren aangetast. Het klinisch beeld kwam overeen met het Stevens-Johnson-syndroom. De

patiënt was ernstig ziek met hoge koorts en algehele malaise. Na staken van fluconazol verbeterde zijn algemene toestand binnen twee dagen.

Tot nu toe waren er drie gevallen bekend waarbij het Stevens-Johnson-syndroom optrad tijdens gebruik van fluconazol, maar dit is voor zover bekend het eerste geval waarbij fluconazol het enige gebruikte geneesmiddel was op het tijdstip van ontstaan van de huidafwijkingen.

Volgens de fabrikant zijn er nu zeven gevallen bekend waarbij na fluconazol ernstige huidreacties optraden en waren dit alle AIDS-patiënten. Een causaal verband met fluconazol zou onduidelijk blijven, hetgeen zowel betrekking heeft op de invloed van eventuele co-medicatie als kenmerken van de door het HIV veroorzaakte ziekte.

De auteurs concluderen echter dat, hoewel deze ernstige bijwerking zelden voor lijkt te komen, fluconazol met voorzichtigheid moet worden gebruikt bij ziektebeelden die ook lokaal kunnen worden behandeld met antimycotica.

**Literatuurreferentie**

Gussenhoven MJE, Haak A, Peereboom Wynia JDR, Wout JW van 't. Letter to the editor. Stevens-Johnson syndrome after fluconazole. Lancet 1991; 338: 120.

**MAGISTRAAL****Valproïnezuur zetpillen 250/500 mg FNA**

Valproïnezuur en het natriumzout ervan worden toegepast bij een aantal vormen van epilepsie, zoals absences, tonisch-clonische aanvallen en de idiopathische vorm van gëgeneraliseerde epilepsie. Soms is orale toediening daarvan tijdelijk niet mogelijk, bijvoorbeeld bij slikklachten of een insult. Orale toediening kan bij sommige geestelijk gehandicapten altijd een probleem zijn. Rectale toediening vormt dan een mogelijke oplossing. Bij rectale toediening wordt valproïnezuur vanuit een vette zetpilbasis, even snel en goed geresorbeerd als bij orale toediening zodat de dosering dus gelijk is aan de orale<sup>1</sup>. Valproïnezuur is veel beter in een vette zetpilbasis te verwerken dan natriumvalproaat zodat in het FNA, voorschriften zijn opgenomen voor valproïnezuur in vette zetpilbasis.



Suppositoria acidi valproici FNA hebben de standaardsterkten 250 en 500 mg, maar de bereiding van andere sterkten is ook mogelijk, met een maximum van 500 mg per zetpil.

#### Literatuurreferentie

1. Moolenaar F, Greving WJ, Huizinga T. Absorption rate and bioavailability of valproic acid and its sodium salt from rectal dosage forms. Eur J Clin Pharmacol 1980; 17: 309-315.

## FTO

### Vrouwen vragen om de nieuwe pil

Het is niet zo verwonderlijk dat huisartsen steeds meer worden geconfronteerd met vragen van patiënten om een nieuw geneesmiddel. Berichten in de krant of het familieblad, of aandacht op de TV over bepaalde geneesmiddelen kunnen hiervan de oorzaak zijn. Zo ontspoon zich in één van de laatste afleveringen van Medisch Centrum West het volgende gesprek tussen drie verpleegsters:

*Verpleegster 1: 'Ik ben de laatste tijd zo moe en dat is gekomen sinds ik de pil slik'.*

*Verpleegster 2: 'Oh, dat heb ik ook gehad en daarom ben ik overgestapt op het spiraaltje. Maar helaas heb ik nu weer vreselijk veel last bij mijn menstruaties, vooral veel buikpijn. Maar ik heb net gehoord van die nieuwe pil, bij 700 vrouwen hebben ze het in een klinisch onderzoek uitgetest en je schijnt er niet moe van te worden'.*

*Verpleegster 3: 'Ik heb aan dat onderzoek meegedaan en ik gebruik nu die nieuwe pil. Hij bevalt me prima, nergens geen last meer van. Als je er meer over wilt weten kom maar eens langs'.*

Op deze wijze wordt de aandacht gevestigd op de nieuwe '3<sup>e</sup>-generatie' anticonceptiva. Evenals eerdere middelen bevatten deze minder dan 50 mcg ethinylestradiol. Het verschil vormt de toepassing van een ander progestageen. In één van de FTO-groepen in het proefgebied Midden-Nederland had de deelnemende apotheker geconstateerd dat deze middelen reeds in 15% van de gevallen werden voorgeschreven.

Uitkomst van de discussie in de

FTO-groep was dat deze nieuwe - en dure - preparaten niets wezenlijks aan de orale anticonceptie toevoegen. Daarom spraken de deelnemende huisartsen af om in beginsel de andere en toendertijd veel goedkopere sub-50-preparaten voor te schrijven. Voor de gebruiksters (of voor de verzekering) zou dit een besparing van onnodige kosten betekenen.

Vrouwen die naar de duurdere middelen vroegen werd verteld dat er geen verschil is in werkzaamheid of veiligheid dat het prijsverschil rechtvaardigt en dat de huisartsen daarom gezamenlijk hadden besloten deze middelen bij voorkeur niet meer voor te schrijven. Iedere huisarts wist zich daarbij gesteund door het feit dat zijn of haar collega dezelfde gedragslijn volgde.

## VRAAG & ANTWOORD

### 3<sup>e</sup>-generatie anticonceptiva

**Vraag:** Zijn de nieuwe pillen toch geen verbetering?

**Antwoord:** Inderdaad heeft de laatste jaren een aantal nieuwe ontwikkelingen op het gebied van orale anticonceptiva plaatsgevonden, zoals de introductie van progestagenen met een verminderde androgene activiteit (desogestrel, gestodeen en norgestimaat) en het verlagen van de hoeveelheid ethinylestradiol van 30 naar 20 microg. Deze ontwikkelingen zijn erop gericht om, met behoud van de betrouwbaarheid, de kans op bijwerkingen, zoals atherosclerose en cardio- en cerebrovasculaire accidenten te verlagen. Tot deze zogenaamde 3<sup>e</sup>-generatie anticonceptiva behoren Cilest<sup>®</sup>, Femodeen<sup>®</sup>, Marvelon<sup>®</sup>, Mercilon<sup>®</sup> en Minulet<sup>®</sup>.

### Is de betrouwbaarheid even goed?

Het is aannemelijk dat bij gebruik in de praktijk de laaggedoseerde (50 microg of minder) pillen een kleinere beschermingsmarge bieden dan de vertraagde pillen. Inname van tabletten kan worden vergeten, of de tablet kan niet uit het maagdarmkanaal worden opgenomen als gevolg van braken, diarree of interacties met geneesmiddelen. Waar men vroeger bij de hooggedoseerde pillen (50 microg of meer)

ongestraft 1-2 pillen kon missen, is dat nu niet meer het geval.

Er zal echter veel meer, langer durend epidemiologisch onderzoek nodig zijn voordat meer definitieve uitspraken over de betrouwbaarheid in de dagelijkse praktijk kunnen worden gedaan.

### Is het bijwerkingenprofiel beter?

Wat het risico op hart en bloedvaten betreft, kunnen verschillende mechanismen worden onderscheiden: metabolisme van lipiden en koolhydraten, de hemostase en de bloeddruk. Zowel de progestagene als de oestrogene component uit de orale anticonceptiva kunnen deze mechanismen in meer of mindere mate negatief of positief beïnvloeden. Het verlagen van de hoeveelheid ethinylestradiol zou bijvoorbeeld mogelijk een positieve invloed op de stollingsfactoren kunnen hebben, maar een negatieve op de lipidenstofwisseling. Vele onderzoeken met de nieuwe pillen bestuderen slechts één mechanisme, zonder daarbij de klinische relevantie aan te geven. Juist omdat de invloed op hart en bloedvaten van de orale anticonceptiva via meer, elkaar onderling beïnvloedende mechanismen verloopt, kunnen de eventuele voordelen van de nieuwe pillen alleen goed worden geëvalueerd via geïntegreerde onderzoeken die de effecten op de lange termijn bestuderen.

### Het oordeel van de FDA

Op 19 juni jl. stuurde de FDA (Food and Drug Administration) een brief aan alle registratiehouders van anticonceptiva met het verzoek zich te matigen in hun advertentiecampagnes rond anticonceptiva. De belangrijkste boodschap van de brief luidde: 'Deze pogingen om producten binnen deze klasse te onderscheiden zijn misleidend, omdat ze berusten op claims waarvan tot nu toe niet is bewezen dat ze van feitelijke klinische betekenis zijn voor de veiligheid en effectiviteit van de verschillende producten. De meest gangbare van deze pogingen om concurrerende producten te onderscheiden omvatten:

- claims dat met gebruik van het product er per cyclus of per jaar een geringere blootstelling aan hormonen plaatsvindt;
- claims dat 'faseverschuiving' van het product (onderlinge verschillen

in het gehalte aan hormonen) de totale hormonale dosis tot een minimum terugbrengt en dat het kleine verschil in deze faseverschuiving van klinisch belang is;

- claims van een lage incidentie van doorbraakbloedingen;
- claims van een lage incidentie van androgene en/of lipide effecten als gevolg van een bepaald progestageen of een bepaalde dosis ervan;
- claims van een lagere incidentie van gangbare bijwerkingen verbonden aan het gebruik van orale anticonceptiva;
- claims die woorden omvatten, zoals 'natuurlijk' of 'fysiologisch', refererend aan faseverschuiving van hormonen.

Orale anticonceptiva worden allen beoordeeld volgens dezelfde standaarden van werkzaamheid en moeten een soortgelijk veiligheidsprofiel hebben om te worden goedgekeurd. Tot op dit moment zijn er aan de FDA geen gegevens overgelegd, die aantonen dat de verschillen die worden genoemd bij de reclame voor laaggedoseerde anticonceptiva inderdaad bestaan en, als dat zo is, klinisch relevant zijn.

In een aantal FTO-groepen is men op goede gronden tot de conclusie gekomen dat de nieuwe 3<sup>e</sup>-generatie anticonceptiva niet op voorhand een wezenlijke verbetering inhouden die de hoge prijs rechtvaardigen. Medisch Centrum West ten spijt!

### KOSTE - WAT - HET - KOST ?

#### Prijsverhoging anticonceptiva

Reeds eerder is in deze rubriek aandacht besteed aan prijsverschillen tussen de al langer bestaande anticonceptiva en de recenter geïntroduceerde middelen (zie ook Gebu Prikbord 1991: 25: 17).

Een nieuwe ontwikkeling op dit front is echter dat vrijwel alle fabrikanten en importeurs van orale anticonceptiva (Organon en dochter Nourypharma, Schering, Wyeth en Cilag) per 1 augustus jl. hun prijzen spectaculair en zonder opgaaf van redenen hebben verhoogd. Als gevolg hiervan zijn er van de meest gebruikte anticonceptiva, de sub-50-pillen en de

driefasen-pillen, geen preparaten zonder bijbetaling meer beschikbaar. Een klein aantal hiervan is wel zonder bijbetalen te verkrijgen indien het mogelijk is om deze parallel te importeren.

In totaal zullen de verzekerden door dit prijsgedrag op jaarbasis circa 43 miljoen gulden moeten bijbetalen. Hieronder volgen de anticonceptiva met de grootste procentuele bijbetaling:

percentage bijbetaling	merknaam <sup>®</sup>	fabrikant/ importeur	prijsstijging van april naar augustus
72%	Mercilon	Organon	0%
60%	Ovidol	Organon	18%
51%	Marvelon	Organon	30%
51%	Femodeen	Schering	0%
51%	Microgynon 30	Schering	65%
51%	Minulet	Wyeth	0%
51%	Stediril 30	Wyeth	65%
51%	Cilest	Cilag	0%
43%	Trigynon	Schering	44%
43%	Trinordiol	Wyeth	44%
43%	Trinovum	Cilag	44%

Opvallend zijn de grote overeenkomsten in prijsstijging en percentage bijbetaling voor de diverse anticonceptiva van verschillende fabrikanten. Zo gelden voor zes middelen van vier verschillende fabrikanten bijbetalingspercentages van 51%. Voor drie andere middelen van drie verschillende fabrikanten gelden bijbetalingspercentages van 43% die alle tot stand kwamen door prijsverhogingen van 44%. Verder geeft het gelijktijdige tijdstip van de verhogingen aanleiding tot de verdenking van gezamenlijke prijsafspraken door de betrokken fabrikanten.

Geen bijbetaling is momenteel vereist voor de volgende anticonceptiva:

#### 1-fase anticonceptiva met 50 microg

Neogynon 21<sup>®</sup>

Ovulen 50<sup>®</sup>

Stediril D<sup>®</sup>

Neo Stediril<sup>®</sup>

#### 1-fase anticonceptiva met minder dan 50 microg

Marvelon<sup>®</sup> (parallel geïmporteerd)

Microgynon 30<sup>®</sup> (parallel geïmporteerd)

#### 2-fasen anticonceptiva

Binordiol<sup>®</sup>

#### 3-fasen anticonceptiva

Trinordiol<sup>®</sup> (parallel geïmporteerd)

Door middel van het Farmacotherapie-overleg (FTO) kan wellicht worden voorkómen dat op deze wijze consumenten de dupe worden. Parallel-import is nu vaak slechts beperkt beschikbaar, maar voldoende druk vanuit de artsen en apothekers zou dit misschien in de toekomst wel eens kunnen veranderen.

### GVS IN HET KORT

In deze rubriek bespreken we actuele veranderingen in het GVS, die van belang zijn voor de dagelijkse prescriptie.

#### Kortgeding-uitspraken

Als gevolg van gerechtelijke uitspraken is een aantal producten verplaatst naar bijlage 6 van de Regeling farmaceutische hulp ziekenfondsverzekering, hetgeen betekent dat deze producten nu zonder bijbetaling beschikbaar zijn. Dit betreft de volgende producten:

Ciproxin <sup>®</sup>	tabl. 250/500/750 mg
Estraderm TTS <sup>®</sup>	pleister 4/8 mg
Motilium <sup>®</sup>	zetpil 60 mg
Mycospor <sup>®</sup>	crème en hydrogel 10 mg/g
Noroxin <sup>®</sup>	tabl. 400 mg

Door een verhoging van de vergoedingslimiet is voortaan ook vrij van bijbetaling:

Dipentum <sup>®</sup>	caps. 250 mg
-----------------------	--------------

#### Prijsverlagingen

De volgende producten zijn als gevolg van prijsverlagingen nu zonder bijbetaling beschikbaar:

Amfetamine <sup>®</sup>	tabl. 5 mg
-------------------------	------------

Ampiclox®	caps. 500 mg
Brallobarbitalum comp.	tabl.
Bricanyl retard®	tabl. 5 mg
Clamoxyl®	disperstabl. 3000 mg sachet 200 mg
Dipentum®	tabl. 500 mg
Elyzol®	tabl. 500 mg
Imovane®	tabl. 7,5 mg
Isonox®	tabl.
Lanoxin®	tabl. 0,25 mg
Novatec®	tabl. 5/10 mg
Penbritin®	caps. 250 mg
Renitec®	tabl. 2,5/5/10 mg
Rhinocort®	neusspray 2/4 mg nevel 1/2 mg
Selektine®	tabl. 10 mg
Syscor®	tabl. 5 mg
Tenormin®	tabl. 50 mg
Thyrax®	duotabl. 0,025/0,1/0,15 mg
Tremaril®	bitab 15 mg
Zocor®	tabl. 10 mg

### Nieuwe producten en het GVS

Imigran® injectievloeistof is op bijlage 6 geplaatst. De reden hiervoor is dat alle injectievloeistoffen nog niet in het GVS zijn ingedeeld. In tegenstelling tot de Imigran®-tablet is de injectievloeistof dus zonder bijbetaling beschikbaar. Over plaatsing van de tablet moet nog een beslissing worden genomen.

### PROMOTIELE ACTIVITEITEN

In deze rubriek willen we aandacht besteden aan goede of minder goede informatiecampagnes voor geneesmiddelen die ons in de afgelopen tijd zijn opgevallen.

### Geneesmiddelenreclame die dendert als een trein

Eind juni werd in het Kurhaus voor de tweede maal de 'Farma Communicatie Jaarprijs' uitgereikt voor de beste promotiecampagne op het terrein van de geneesmiddelen. De jury stond dit jaar wederom onder voorzitterschap van de heer J.C. Sanders, voorzitter van Nefarma. Het reclameweekblad 'Nieuwstribune' deed uitvoerig verslag van het evenement.

Wel een nominatie, maar niet voldoende punten voor de jaarprijs behaalde de campagne voor Fiberform®

van Duphar. De marketingdoelstelling, verdubbeling van de omzet eind 1990 ten opzichte van het voorafgaande jaar, werd zelfs overtroffen met 124%. Voor de campagne werden speciale met diverse granen geïlustreerde placemats en dienbladen ontworpen die de arts via een antwoordkaart kon aanvragen.

De campagne rond de introductie van de Rotadisks® van Glaxo was genomineerd en viel in de prijzen. De doelstelling om een omzet te halen van f 76,5 miljoen in de poederinhalatiemarkt één jaar na introductie werd gehaald: f 77,5 miljoen. De jury prees met name de sterke oriëntatie op de voorlichting aan de patiënt.

Nog een jaarprijs ging naar de campagne rond de introductie van Zofran®, een anti-emeticum van Glaxo. Het streven in het introductiejaar was het behalen van een 10%-aandeel in alle behandelingen en een penetratie in 50% van alle kankercentra. Het resultaat loog er niet om: na 3 1/2 maand was reeds een aandeel van 50% in alle behandelingen bereikt en een penetratie in 90% van alle kankercentra.

Tenslotte was de campagne voor Rulide®, een nieuw macrolide-antibioticum van Roussel een groot succes. Na één jaar was het marktaandeel in het 'macrolidensegment' al 13%. Dit was vooral te danken aan het feit dat in de advertentie Rulide® werd gekoppeld aan de snelle Franse trein TGV met begeleidende teksten als 'Het antibioticum met de beste dienstregeling' en 'Wat helpt spoorwegs bij luchtweginfecties?'. Van de 1500 daartoe benaderde huisartsen maakten er 800 (!) gebruik van de mogelijkheid tot het maken van een speciale treinreis, die Roussel ter gelegenheid van de introductie had georganiseerd. De conclusie van de jury: 'De campagne dendert als een trein'. Volgens het aprilnummer van Gebu Prikbord zijn de macroliden in de algemene praktijk geen eerste keus. Rulide® lijkt ons dan ook meer geschikt voor een rustig zijspoor dan voor een drukbezette lijn waarover de TGV voortsnel.

### Correctie

In Gebu Prikbord 1991; 25: nr 8 (pag. 30) is in de rubriek 'Kostewat-het-kost?' in tabel 1 sprake van Camcolit®-tabletten van 4 mg. Dit moet zijn **400 mg**.



**STICHTING GENEESMIDDELENBULLETIN**

J.C. van Markenlaan 5  
Rijswijk (ZH)

**REDACTEUR (M/V)**

0,5 dienstverband

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

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

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

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

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

De werkzaamheden zullen in Rijswijk worden verricht.

Een psychologisch onderzoek kan deel uitmaken van de selectieprocedure.

Nadere inlichtingen kunt u verkrijgen bij drs W.G.M. Toenders (070-336 03 70) of bij prof. dr E. van der Does (010-476 61 24)

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

# Geneesmiddelenbulletin

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

**Adviesraad:** prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; P.C.M. van den Berg, anesthesist, Amsterdam; L. Bienfait, arts, Rijswijk; prof. dr J.R.B.J. Brouwers, Heerenveen; S. Flikweert, huisarts, Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen; dr D.E. Grobbee, Rotterdam; prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam; dr J.V.T.H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A.L.M. Kerremans, Helmond; dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede; dr H. Mattie, Leiden; prof. dr M.F. Michel, Rotterdam; prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht; dr I.L.D. Nauta, Nijmegen; mw. dr B.C.P. Polak, Rotterdam;

prof. dr A.J. Porsius, Utrecht; R.W. Zaadnoordijk, tandarts/kaakchirurg, 's-Gravenhage

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

**Redactiestaf/-secretariaat:** prof. dr M.N.G. Dukes, drs. W.G.M. Toenders / mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven, mw. M. 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.

