

52

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN PSYCHIATRISCHE - EN GEDRAGSSTOORNISSEN BIJ HET DEMENTIESYNDROOM (2, SLOT)

PRIKOBORD

53

NIEUWE GENEESMIDDELEN

Finasteride (Proscar[®]) behandeling benigne prostaathyperplasie

54

VARIATIES

Permethrine (Loxazol[®]) behandeling van scabies

Vitamine K (Davitamon K[®]) aanvulling bij kinderen met borstvoeding

55

LET OP!

Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen signaleert:

Smaakverlies door terbinafine (Lamisil[®])

Psychische stoornissen door vigabatrine (Sabril[®])

Leverbeschadiging door benzbromaron (Desuric[®])

Plotselinge dood tijdens fluorescentie-angiografie

56

FTO

Bindende afspraken maken of niet?

57

GVS IN HET KORT

Wijzigingen per 1 november 1992

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN PSYCHIATRISCHE- EN GEDRAGSSTOORNISSEN BIJ HET DEMENTIESYNDROOM (2, SLOT)*

Anxiolytica en hypnotica (benzodiazepinen)

Farmacologie/farmacokinetiek.¹ Benzodiazepinen zijn eerste keus hypnotica en anxiolytica (Gebu 1990; 24 (1): 1-6). Voor een slaapmiddel zijn een snelle absorptie en een matig korte halveringstijd gewenst. Aan deze voorwaarden voldoet temazepam als oplossing in een capsule (die bij slikproblemen ook rectaal kan worden toegediend), met een maximale plasmaspiegel na 0,5-1 uur en een halveringstijd van 8-12 uur. Voor anxiolyse is een vlak verlopende plasmaspiegel gewenst om sedatie te voorkómen. Oxazepam met een trage absorptie en een matig lange halveringstijd (8-20 uur) levert een dergelijke plasmaspiegel op bij tweemaal daagse toediening. Wanneer zowel een hypnoticum als een anxiolyticum zijn geïndiceerd, bestaat de voorkeur voor monotherapie met diazepam, een middel met een snelle absorptie en een lange halveringstijd. Bij toediening eenmaal daags 's avonds wordt de maximale plasmaspiegel gebruikt als hypnoticum, de nawerking de volgende dag als anxiolyticum. Men moet zich echter realiseren dat diazepam in het begin kortdurend werkt, aangezien door een sterke herdistributie naar vetweefsel een snelle daling van de plasmaspiegel optreedt. Gedurende de eerste week geeft men dan ook zonnig overdag extra diazepam.

Een (te) korte halveringstijd (o.a. midazolam, triazolam) kan de volgende ochtend leiden tot ernstige 'rebound'-verschijnselen. Een lange halveringstijd (o.a. chloordiazepoxide, diazepam, flurazepam, flunitrazepam en nitrazepam) kan leiden tot cumulatie. Met name ouderen zijn gevoelig voor de bijwerkingen van benzodiazepinen, ook bij normale doseringen. Deze bestaan uit sedatie, ataxie, spierverslapping (leidend tot valpartijen), ademhalingsdepressie en paradoxale reacties in de zin van verwardheid en agitatie. Er bestaat een verhoogd risico op paradoxale reacties bij organisch cerebrale stoornissen.

Klinische toepassing. Er is slechts een beperkt indicatiegebied voor het gebruik van benzodiazepinen. Het blijkt, dat zij nuttig kunnen zijn bij de behandeling van een reactieve angststoornis die slechts gepaard gaat met lichte agitatie en slaapstoornissen.^{2,3} Bij angststoornissen met ernstige agitatie en slaapstoornissen zijn neuroleptica effectiever gebleken.

Slapeloosheid vormt een speciaal probleem. De bejaarde slaapt vaak korte periodes overdag, brengt 's nachts in bed minder uren slapend door en slaapt daarbij ook minder diep.⁴ Bij dementerenden is zelfs vaak sprake van een omgekeerd slaap-/waakritme. In instituten worden bejaarden vaak gedwongen hun slaapbehoefte af te stemmen op het werkrooster van de hulpverleners. Slaapmedicatie is alleen geïndiceerd wanneer nachtelijke slapeloosheid niet wordt veroorzaakt door andere psychiatrische aandoeningen dan de demantie, somatische factoren (bv. pijn, benauwdheid, een vol-

le blaas), psychosociale factoren of iatrogene factoren. Tevens moet de nachtelijke slapeloosheid leiden tot toegenomen slaap en slechter functioneren overdag. De voorkeur gaat in dat geval uit naar temazepam of pipamperon (zie deel I, pag. 48-51). ■

Antidepressiva

Farmacologie/farmacokinetiek. Bij de keuze van een antidepressivum spelen twee factoren een rol: de effectiviteit en de bijwerkingen. Wat deze eigenschappen betreft kunnen twee groepen antidepressiva worden onderscheiden: de klassieke antidepressiva (o.a. de tricyclische antidepressiva: amitriptyline, desipramine, nortriptyline) en de nieuwere niet-tricyclische antidepressiva (o.a. trazodon, en de serotonineheropnameremmers fluvoxamine, fluoxetine en paroxetine). Van al deze geneesmiddelen staat de effectiviteit bij vitale depressies vast, hoewel de effectiviteitsscore bij geen enkel middel hoger komt dan 60 à 70%.⁵ Verschillen in werkingsmechanisme in de zin van heropnameremming van serotonine dan wel noradrenaline of beide hebben niet geleid tot verschillen in effectiviteit. De keuze wordt dus uiteindelijk bepaald door de bijwerkingen. De tricyclische antidepressiva zijn anticholinerg en in hoge doseringen cardiotoxisch. De nieuwere antidepressiva zijn minder cardiotoxisch en minder anticholinerg. Orthostatische hypotensie en hypnosedatie komen bij de serotonine-heropnameremmers in veel geringere mate voor. Deze middelen hebben echter het nadeel dat zij door hun versterking van serotonerge effecten veelvuldig aanleiding geven tot maag- en darmklachten, zoals misselijkheid en braken. Tevens komen centrale bijwerkingen, zoals slapeloosheid, hoofdpijn en nervositeit, bij deze middelen vaker voor dan bij de klassieke antidepressiva. Bij oudere patiënten gaat de voorkeur vaker uit naar de nieuwere middelen dan bij jongere patiënten. Zij hebben immers vaak hart- en vaataandoeningen. Tevens kunnen anticholinerge effecten een negatieve invloed hebben op de cognitieve functies van de dementerende en op bij ouderen vaak voorkomende aandoeningen, zoals obstipatie en urineretentie. Wanneer hypnosedatie is gewenst met het oog op een snel herstel van de slaapkwaliteit, kan men kiezen voor trazodon. Mianserine verdient geen voorkeur vanwege de kans op agranulocytose. Is hypnosedatie niet gewenst dan gaat de voorkeur uit naar een serotonine-heropnameremmer, zoals fluvoxamine en paroxetine. Fluoxetine is vanwege de lange halveringstijd geen eerste keus (Gebu 1992; 26 (6): 29-32). Wanneer ernstige misselijkheid optreedt dan geeft men er een anti-emeticum bij zoals domperidon. Van de tricyclische antidepressiva hebben desipramine en nortriptyline een relatief gering anticholinerg effect.

Agitatie en angst vormen geen indicatie voor een hypnosedatief antidepressivum. De gewenste demping komt evenzeer tot stand door gebruik van een niet-hypnosedatief mid-

*Mw M.A.J.H. Willekens-Bogaers, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

del, aangezien deze een onderdeel vormt van het antidepressief effect.

Dosering. Men begint met eenmaal daags de helft van de normale aanvangsdosis van die bij jongeren toe te dienen. De dosis wordt langzaam opgevoerd op geleide van de bijwerkingen met een interval van drie dagen tot een week, tot een dosering waarbij men bij de doorsnee patiënt effect ziet ontstaan. Resultaat van de behandeling wordt na twee tot zes weken zichtbaar, op grond waarvan een behandeling minimaal zes weken dient te worden gecontinueerd. Indien dan nog geen resultaat optreedt kan men, wanneer de bijwerkingen dit toelaten, de dosis verder verhogen tot de maximale dosis van die bij jongeren.

Klinische toepassing. Antidepressiva zijn vooral effectief gebleken bij de behandeling van vitale (endogene) depressies. Bij reactieve depressies zijn benzodiazepinen in het algemeen eerste keus. In de beginfase van een dementiesyndroom worden vaak verschijnselen waargenomen van somberheid, initiatiefverlies, sociale desinteresse en apathie.^{6,7} Naarmate de dementie in ernst voortschrijdt, worden vaker tekenen gezien van emotionele labiliteit. Meestal is de patiënt niet in staat aan te geven somber gestemd te zijn. Zowel psychomotorische agitatie als apathie worden waargenomen. Reactief-depressieve verschijnselen komen vaak voor bij patiënten met een multi-infarct dementie, die nog blijik geven van enig ziekte-inzicht. Hierbij doen zich ook vaak vitale verschijnselen voor, zoals slaapproblemen en verminderde eetlust tot voedselweigering toe. Een behandeling met antidepressiva kan worden overwogen wanneer een ernstige pathologische stemmingsdaling langer dan twee weken bestaat, of als eerdere behandelingen geen effect hebben gesorteerd. Een andere reden om in dergelijke twijfelgevallen toch een proefbehandeling in te stellen, is dat zodra de behandeling succes heeft de patiënt in de regel cognitief ook beter gaat functioneren.

Antidepressiva zijn ook succesvol gebleken bij geagiteerde demente bejaarden met een prikkelbare of labiele stemming, die verder geen tekenen vertoonden van een depressief syndroom.²

Overige middelen

Gezien de beperkte effectiviteit van de hiervoor besproken middelen wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van andere farmaca, zoals β -blokkers (vnl. propranolol), anti-epileptica (vnl. carbamazepine) en lithium.^{2,3}

Dementerenden met agitatie en agressie, die onvoldoende of niet reageren op een behandeling met neuroleptica, deden dit in een aantal gevallen wel op de hierboven genoemde middelen. Het betrof steeds kleine aantallen patiënten. Na dagelijkse toediening van propranolol verbeterden agitatie, agressie en prikkelbaar gedrag bij patiënten die niet reageerden op neuroleptica. Carbamazepine bleek met name succesvol bij patiënten met EEG-afwijkingen in de temporale kwab en met impulsief ontremd gedrag, lithium bij patiënten waarbij de verdenking bestond van een (bipolaire) affectieve stoornis. In verband met de vele bijwerkingen dient men het gebruik van deze middelen te reserveren voor patiënten die niet op de andere groepen geneesmiddelen reageren.^{2,3}

Trefwoorden: dementiesyndroom, anxiolytica en hypnotica bij -, antidepressiva bij -, overige middelen bij -

Conclusie en samenvatting

Psychofarmaca vinden op grote schaal toepassing bij de demente patiënt. De keuze voor een bepaald geneesmiddel wordt vaak niet op rationele grond gemaakt. Soms lijkt het erop dat vooral de hulpverleners gebaat zijn bij een 'rustige' patiënt. Men gaat dan echter voorbij aan de vele bijwerkingen van psychofarmaca waar bejaarden vaak nog gevoeliger voor zijn dan jongere patiënten. De langwerkende benzodiazepinen kunnen vooral bij de oudere patiënt leiden tot cumulatie en tevens tot paradoxale reacties. In tegenstelling tot hetgeen voor jongere patiënten geldt, zijn de nieuwere antidepressiva gezien de contra-indicaties van de tricyclische antidepressiva bij dementen vaker eerste keus.

Angst voor de vele bijwerkingen van psychofarmaca kan echter ook leiden tot onderbehandeling. Rationeel gebruik van psychofarmaca kan een waardevolle bijdrage leveren aan de kwaliteit van zowel het leven van de dementerende als dat van diens directe verzorgers. In het algemeen geldt dat bij de demente patiënt lage doseringen volstaan. ■

GLOBAAL ADVIES MET BETREKKING TOT START- EN ONDERHOUDSDOSIS			
stofnaam	merknaam®	startdosis	onderhoudsdosis/dag
Antidepressiva			
desipramine	Pertrofran	10 mg	10-75 mg
fluvoxamine	Fevarin	50 mg	50-100 mg
nortriptyline	Nortrilen	10 mg	10-75 mg
paroxetine	Seroxat	10 mg	10-30 mg
trazodon	Trazolan	50 mg	50-150 mg
Benzodiazepinen			
diazepam	Diazepam (merkloos, div. fabr.), Valium, Stesolid, Diazemuls	2 mg	2-10 mg
oxazepam	Oxazepam (merkloos, div. fabr.), Seresta	5 mg	10-50 mg
temazepam	Euhypnos, Levanxol, Normlson, Temazepam (merkloos, div. fabr.)	10 mg	10-20 mg
Overige middelen			
carbamazepine	Carbamazepine (merkloos, div. fabr.) Carbymal, Tegretol	50 mg	100-400 mg
propranolol	Inderal Propranolol (merkloos, div. fabr.)	10 mg	30-120 mg

Stofnaam	Merknaam®
Antidepressiva	
amitriptyline	Amitriptyline (merkloos, div. fabr.), Sarotex, Tryptizol
fluoxetine	Prozac
mianserine	Mianserine (merkloos, div. fabr.) Tolvon
Benzodiazepinen	
flunitrazepam	Rohypnol, Flunitrazepam (merkloos, div. fabr.)
flurazepam	Dalmadorm, Flurazepam (merkloos, div. fabr.)
chloordiazepoxide	Chloordiazepoxide (merkloos, div. fabr.), Librium,
midazolam	Dormicum
nitrazepam	Mogadon, Nitrazepam (merkloos, div. fabr.)
triazolam	Halcion
Neuroleptica	
pipamperon	Dipiperon
Overige middelen	
domperidon	Motilium
lithium	Camcolit, Litarex, Lithiumcarbonaat (merkloos, div. fabr.), Priadel

Literatuurreferenties

- Moleman P, Peplinkhuizen L. Praktische Psychofarmacologie. Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, Utrecht 1987.
- Leibovici A, Tariot PN. Agitation associated with dementia: a systematic approach to treatment. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 49-53.
- Risse SC, Barnes R. Pharmacologic treatment of agitation associated with dementia. *JAGS* 1986; 34: 368-376.
- Hoed J van den, Hooftdacker RH van den. Slaap en slaapproblemen. *Leerboek Geriatrie*. Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht 1985.
- Nolen WA, Putte JJ van der et al. Behandlingsstrategieën bij depressies. I. Literatuuroverzicht van de biologische behandelmethoden van depressie. *Pharm Weekbl* 1988; 123: 781-789.
- Salzman C. Treatment of agitation, anxiety and depression in dementia. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 39-41.
- Godderis J. Diagnostiek. Hoe ziet depressie eruit op oudere leeftijd? *Depressies bij ouderen*. Gerontologische reeks, deel 6. Samson & Stafleu, Alphen aan de Rijn 1985.

Dit is het tweede en laatste artikel over de medicamenteuze behandeling van psychiatrische - en gedragsstoornissen bij het dementiesyndroom. Het eerste deel werd in november 1992 gepubliceerd. Hierin werden de neuroleptica behandeld.

Geneesmiddelenbulletin

PRIK BORD

NIEUWE GENEESMIDDELEN

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

De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van november 1992, inkoopprijzen excl. BTW.

Finasteride

Proscar® (MSD BV)
Tabletten 5 mg

behandeling benigne prostaat-hyperplasie

Finasteride (Proscar®) is geregistreerd voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie. Het is een specifieke remmer van 5- α -reductase, het enzym dat de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron bevordert. Dihydrotestosteron is vereist voor het ontwikkelen en blijven bestaan van prostaathyperplasie.

De daling van de dihydrotestosteronconcentratie begint acht uur na de eerste dosering en bedraagt in de loop van de behandeling gemiddeld 70%. Twee weken na het staken van de behandeling is deze concentratie weer op het oude niveau teruggekeerd. De testosteronconcentratie in prostaatweefsel neemt tijdens de behandeling met een factor tien toe. Ook de plasmaconcentratie neemt toe maar blijft binnen de normale grenzen.

Er zijn tot nu toe twee grote, placebogecontroleerde, onderzoeken verricht bij patiënten met benigne prostaathyperplasie. In het eerste werden 297 patiënten met finasteride 5 mg en 300 patiënten met placebo behandeld. Na een jaar was de gemid-

delde omvang van de prostaat afgenomen met 19% (placebo: 3%). De gemiddelde netto toename van de maximale urinestroomsnelheid bedroeg slechts 1,4 ml/sec. Bij 31% van de met finasteride behandelde patiënten was sprake van een toename van 3 ml/sec. of meer, maar bij 17% van de met placebo behandelde patiënten was dit eveneens het geval. De klachtenscore nam af met 1,9 (placebo: 0,8).

In het tweede onderzoek bij 246 patiënten met finasteride 5 mg en 255 patiënten met placebo was de afname na een jaar 24% (placebo 6%). Regressie van de vergrote prostaat werd gehandhaafd bij 300 patiënten die gedurende twee jaar en bij 50 patiënten die drie jaar werden behandeld. In de actief behandelde groep nam de gemiddelde maximale urinestroomsnelheid toe en namen de symptomen van benigne prostaathyperplasie af (na verloop van tijd significant). Bij een meerderheid van de patiënten trad na één jaar behandeling echter geen klinisch relevante toename van de urinestroomsnelheid op.

Gezien het indicatiegebied (geringe prostatismeklachten) heeft nog geen vergelijkend onderzoek met transurethrale resectie van de prostaat plaatsgevonden. De te verwachten klinische verbetering staat echter in geen verhouding tot de effecten op de mictie na resectie. Het is nog onbekend of door behandeling met finasteride op de langere duur chirurgie kan worden voorkómen. Er is geen verge-

lijkend onderzoek beschikbaar met α -receptorblokkerende stoffen, zoals doxazosine, prazosine en terazosine.

Bijwerkingen die tijdens het klinisch onderzoek in een significant hogere frequentie dan placebo optraden waren: impotentie (3,7%) en vermindering van de libido (3,3%) en het volume van het ejaculaat (2,9%). Verder kan het een abnormale ontwikkeling van de mannelijke foetus veroorzaken. Wanneer de partner van de patiënt zwanger is, moet worden voorkómen dat de partner wordt blootgesteld aan het zaad van de patiënt. Wanneer de partner zwanger wil worden dient de patiënt de behandeling te staken.

Finasteride verlaagt de plasmaconcentratie van prostaat specifiek antigeen (PSA), dat verhoogd kan zijn bij prostaatkanker. Klinische- en laboratoriumtests op prostaatkanker moeten daarom worden uitgevoerd vóór en routinematig tijdens de behandeling. Stijgende concentraties PSA bij patiënten die finasteride gebruiken, kunnen duiden op therapie-ontrouw of een maligniteit.

De gebruikelijke dosering bedraagt 5 mg per dag. Indien de behandeling na zes maanden nog geen resultaat heeft, dient deze te worden gestaakt. Bij degenen die er goed op reageren moet de behandeling voor de rest van het leven worden voortgezet, omdat na staken de prostaat snel zijn oorspronkelijke omvang zal terugkrijgen en het ziektebeeld waarschijnlijk zijn natuurlijke beloop zal hernemen.

Plaatsbepaling

Finasteride kan de omvang van de prostaat verkleinen bij patiënten met benigne prostaathyperplasie, maar het merendeel van de patiënten zal waarschijnlijk geen verbetering van de symptomen ondervinden. Om de verkleining van de omvang van de prostaat te handhaven is een behandeling voor de rest van het leven noodzakelijk, terwijl de effectiviteit

en veiligheid op de langere termijn nog niet zijn vastgesteld. Na een jaar behandeling bleken bijwerkingen weinig voor te komen en beperkt te zijn tot impotentie en afname van libido en ejaculaatvolume. Finasteride lijkt slechts bij een beperkte groep patiënten met lichte tot matige benigne prostaathyperplasie een bescheiden bijdrage te gaan leveren aan de verbetering van de symptomen.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdos	prijs 30 dagen
finasteride	Proscar	5 mg	85,20

VARIATIES

Permetrine

Loxazol[®] 5% hydrofiele crème
(Wellcome Pharmaceuticals BV)
Conserveermiddel formaldehyde;
tube 30 g
behandeling van scabies

Permetrine is een synthetisch pyrethroïd met scabicide, pediculicide en ovicide eigenschappen. De lotion (1%) (Gebu Prikbord 1991; 25 (9): 32-33) is al langer op de markt voor de behandeling en profylaxe van hoofdluis. De hydrofiele crème (5%) is nu geregistreerd voor de behandeling van scabies. De werking hierbij berust waarschijnlijk op aantasting van het zenuwstelsel van de schurftmijt via een omkering van het natriumionentransport in de zenuwcelmembranen.

Permetrinecrème is in meer dan 90% van de gevallen effectief bij de behandeling van scabies. In vergelijkende onderzoeken is de effectiviteit bij minimaal acht uur aanbrengen minstens zo groot gebleken als van lindaan, en in het algemeen groter dan van benzylbenzooat. Permetrine blijkt tot nu toe vaak ook effectief te zijn in de zeldzame gevallen dat bij scabies resistentie voor lindaan is opgetreden.

Lindaan 3% en benzylbenzooat dienen drie achtereenvolgende dagen te worden opgebracht. Zoals doorgaans bij lindaan 10% ook het geval is, kan bij permetrine worden volstaan met eenmalige toepassing en wel gedurende minimaal tien uur. Het is dan belangrijk om het gehele lichaam tot aan de kaak goed in te smeren. Huisgenoten, ook zonder klachten, dienen te worden meebehandeld. Voor een volwassene is een tube van 30 g voldoende.

Door inslikken of anderszins verkeerd gebruik van lindaan zijn enkele zeldzame gevallen van neurotoxiciteit bij kinderen gemeld. Benzylbenzooat geeft nogal eens aanleiding tot irritatie van de huid en heeft een onprettige

geur. Permetrine wordt nauwelijks door de huid geabsorbeerd. Het geabsorbeerde gedeelte wordt in het lichaam snel omgezet in niet-toxische metabolieten. Bijwerkingen die, zij het niet frequent, op de huid kunnen optreden, zijn: een branderig of stekend gevoel, een allergische reactie, jeuk, erytheem, uitslag en tinteling. Overgevoeligheid voor permetrine, voor andere pyrethroïden of pyrethrinen of één van de bestanddelen van de crème is een contra-indicatie. Het gebruik tijdens de zwangerschap en lactatie dient te worden vermeden.

Plaatsbepaling

Volgens de tot nu toe beschikbare gegevens is permetrine bij de behandeling van scabies minstens zo effectief als lindaan, en in het algemeen effectiever dan benzylbenzooat. Met permetrine is echter minder ervaring opgedaan, terwijl daarnaast de kosten zeer hoog zijn. Bij de behandeling van scabies dient daarom, mede om vroegtijdige resistentievorming te voorkómen, de voorkeur te worden gegeven aan lindaan. Bij jonge kinderen van 2-24 maanden heeft permetrine de voorkeur, omdat na verkeerd gebruik van lindaan bij hen enkele gevallen van neurotoxiciteit zijn vóórgelopen. Bij zwangeren is vooralsnog de toepassing van benzylbenzooat aangewezen.

Vitamine K (fytomenadion)

Davitamon K[®] (Chefaro Nederland BV)
oliedruppels 0,15 mg/ml; 25 ml
aanvulling bij kinderen met borstvoeding

Davitamon K[®] is bedoeld ter aanvulling van de vitamine K-behoefte van zuigelingen die geheel of grotendeels borstvoeding krijgen. Met de in-

troductie van Davitamon K[®] zijn er thans drie vitamine K-druppelvloeistoffen verkrijgbaar: Davitamon K[®], Konakion[®] en Vitamine K Druppels FNA. De vloeistoffen verschillen onderling in een aantal eigenschappen. Het gehalte aan fytomenadion bij Konakion[®] is met 20 mg/ml veel groter dan dat van de andere twee (zie tabel) en het heeft een olie- in plaats van een waterbasis. Davitamon K[®] bevat als anti-oxidans α -tocoferol (vit. E) en heeft een houdbaarheid van twee jaar. De Vitamine K Druppels FNA bevatten geen extra toevoeging en hebben een houdbaarheid van drie maanden.

In Gebu 1991; 25 (3): 11 staat in het advies 'Vitamine K bij zuigelingen' vermeld: voor de vitamine K-toediening aan alle pasgeborenen direct post partum kan het beste eenmalig Konakion[®] worden gebruikt, omdat één druppel overeen komt met de aanbevolen dosering van 1 mg. Voor de onderhoudsdosering (0,025 mg/dag vanaf de tweede week tot en met de derde maand) bij kinderen met borstvoeding, komen alleen Vitamine K Druppels FNA of Davitamon K[®] in aanmerking. Met deze middelen is een nauwkeurige toediening van de aanbevolen onderhoudsdosis mogelijk. Konakion[®] is hiervoor minder geschikt, omdat het eenmaal per week in een dusdanig hoge dosering wordt toegediend, dat de aanbevolen onderhoudsdosering ver wordt overschreden. In de literatuur zijn overigens geen schadelijke neveneffecten van orale toediening van hoge doses vitamine K bekend. Wel is een aantal keren melding gemaakt van hyperbilirubinemie en hemolyse bij parenterale toediening van hoge doses en bij G6PD-deficiëntie.¹ Onlangs is verder gewezen op een mogelijke samenhang tussen intramusculaire toediening van vitamine K aan pasgeborenen en een verhoogd risico op maligniteiten op de kinderleeftijd.²

stofnaam	merknaam [®]	prijs per verpakking
lindaan	Lindaan Smeersel FNA Jacutin	1,98 per 100 ml 5,33 per 95 ml
benzylbenzooat permetrine	Benzylbenzooat Smeersel FNA Loxazol crème	2,89 per 100 ml 21,43 per 30 g

1. Uitentuis J. Toediening van vitamine K aan pasgeborenen en zuigelingen. Ned Tijdschr Geneesk 1990; 134: 1642-1646.

2. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. BMJ 1992; 305: 341-346.

Plaatsbepaling

Davitamon K[®] kan, evenals Vitamine K Druppels FNA, worden toegepast als onderhoudsbehandeling bij

kinderen met borstvoeding tot drie maanden. Voor Konaktion[®] is hierbij geen plaats.

stofnaam	merknaam [®]	gemiddelde dagdos	prijs consument
fytomenadion	Vitamine K Druppels FNA: 0,25 mg/g in olie	0,025 mg = 3 druppels	12,50 (25 g)
fytomenadion	Davitamon K: 0,15 mg/ml in olie	0,025 mg = 5 druppels	14,95 (25 ml)

LET OP!**WAT GEBEURT ER MET MELDINGEN VAN VERMOEDELIJKE BIJWERKINGEN BIJ HET BBG?****Algemeen**

Uit telefonische en andere contacten, die de medische medewerkers van het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (BBG) hebben met collegae in het land, blijkt dat veel melders niet precies weten wat er met een melding wordt gedaan. Dit uit zich soms in de klacht 'je hoort er niets meer van' of 'er gebeurt toch niets mee'. De eerste veronderstelling is vaak juist, de tweede niet. Alhoewel alle melders een bevestiging van ontvangst van de melding en een nieuw meldingsformulier toegestuurd krijgen, is het onmogelijk om in alle gevallen met de melder contact op te nemen. Dit is ook niet altijd nodig. In die gevallen waarin nadere informatie of vervolcontact van belang is, gebeurt dit wél, meestal telefonisch. Ook zijn er melders die expliciet aangeven een reactie te wensen, die men dan uiteraard ook krijgt. Nader contact volgt bij ruim 30% van de meldingen, een percentage dat waarschijnlijk hoger ligt dan in andere landen. Overigens betekent dit niet dat in ons land de meldingen onvoldediger zouden zijn dan in andere landen. Integendeel, deze zijn vaak al goed gedocumenteerd zodat ze uitstekend aansluiten bij het beleid van het BBG om de melding zo volledig mogelijk te maken. Een meldingssysteem is immers in het algemeen niet erg geschikt voor de vaststelling van de frequentie van bijwerkingen en moet het dus van de documentatie en

kwaliteit van zijn meldingen hebben.

Enkele goed gedocumenteerde meldingen van nieuwe bijwerkingen (bv. bevestigd na hernieuwde toediening) kunnen leiden tot een wezenlijk andere beoordeling van de balans werkzaamheid/schadelijkheid van een geneesmiddel en tot internationale aanpassing van de bijsluiters. Recente voorbeelden hiervan zijn de cholestatische hepatitis, die kan optreden na toediening van de combinatie amoxicilline en clavulaanzuur (Augmentin[®])¹ of van itraconazol (Trisporal[®])².

Ook het cumuleren van subjectieve, onbekende bijwerkingen zoals smaakverlies tijdens gebruik van terbinafine (Lamisil[®]) (zie verderop), kan leiden tot bijsluiteraanpassingen. Melden is dan van belang omdat de ontvangst van overeenkomstige meldingen mogelijk een startpunt is voor verder onderzoek. De veronderstelling 'er gebeurt toch niets mee' is dus onjuist. Integendeel, elke melding heeft - in directe of indirecte zin - betekenis voor de farmacotherapie. Het systeem bevat namelijk ook ongepubliceerde gegevens, die van belang kunnen zijn voor de behandeling van uw patiënten. Indien een bijwerking wordt vermoed, is het dan ook verstandig om te overleggen met het BBG (070-340 67 93) dat over een uitgebreid literatuursysteem beschikt.

In de volgende twee bijdragen zal nader worden ingegaan op de vraag wat er bij het BBG met een melding gebeurt: de verificatie, validatie en causaliteitsbeoordeling van een vermoedelijke bijwerking (april 1993) en de toepassingsmogelijkheden van deze gegevensverzameling (augustus 1993).

In Gebu Prikbord 1992; 26 (11): 49-50 werd aandacht besteed aan de stichting Lareb. Het staatstoezicht op de volksgezondheid staat positief tegenover het regionaal melden van vermoedelijke bijwerkingen. Benadrukt dient echter te worden dat het belangrijk is om *ernstige en onbekende* bijwerkingen (ook) direct bij het BBG te melden, zelfs wanneer het maar een vermoeden betreft. U kunt hiervoor gebruik maken van het bijgesloten formulier of met het BBG bellen. Voorbeelden van recent gemelde onbekende of minder bekende bijwerkingen worden hier besproken.

1. Broek JWG van den, Buennemeyer BLM, Stricker BHCh. Cholestatische hepatitis door de combinatie amoxicilline en clavulaanzuur (Augmentin). Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 1495-1497.
2. Lavrijsen APM, Balmus KJ, Nugteren-Huying WM, Roldaan AC, Wout JW van 't, Stricker BHCh. Hepatic injury associated with itraconazole. Lancet 1992; 340: 251-252.

HET BUREAU BIJWERKINGEN GENEESMIDDELEN SIGNALEERT:**Smaakverlies door terbinafine (Lamisil[®])**

In december 1991 werd terbinafine (Lamisil[®]) in Nederland geregistreerd voor de orale behandeling van dermato- en onychomycosen. Het is een antimycoticum behorend tot de groep der allylamine, dat in schimmels het enzym squaleenepoxidase blokkeert. Het BBG ontving in korte tijd drie meldingen van patiënten met smaakverlies, toegeschreven aan het gebruik van terbinafine¹ en inmiddels is dit aantal uitgebreid tot zeven. Bij vier van de patiënten deed zich volledig smaakverlies voor. Bij één patiënt bleef slechts de smaak voor zoete producten bestaan, terwijl zich bij een tweede patiënt uitsluitend smaakverlies voor zoute en bij een derde voor zoete producten voordeed. In alle gevallen trad de reactie op binnen vier tot acht weken na aanvang van de behandeling. Een soortgelijk geval werd eerder beschreven² en vergelijkbare gevallen werden gemeld in Duitsland.³ Voorzover bekend herstelt de smaak zich volledig binnen drie tot zes weken na staken van de behandeling. Het ligt in de bedoeling om deze bijwerking in de bijsluitertekst op te nemen.

- Ottervanger JP, Stricker BHCh. Loss of taste and terbinafine. *Lancet* 1992; 340: 728.
- Juhlin L. Loss of taste and terbinafine. *Lancet* 1992; 339: 1483.
- Terbinafin: Beeinträchtigung des Geschmackssinns? *Bundesgesundheitsblatt* 1992; (8): 420.

Psychische stoornissen door vigabatrine (Sabril®)

Sinds 1990 is de 'new chemical entity' vigabatrine (Sabril®) in Nederland geregistreerd voor de behandeling van epilepsie (Gebu 1992; 26 (3): 11-13). Reeds in klinische onderzoeken waren aanwijzingen gevonden dat vigabatrine psychische problemen kan veroorzaken.¹ Het BBG ontving een melding van ernstig psychotisch gedrag tijdens gebruik van vigabatrine. Het betrof een 50-jarige vrouw met epilepsie, die sinds enige jaren werd behandeld met natriumvalproaat (4 dd 500 mg). Psychische stoornissen hadden zich in deze periode niet voorgedaan. Wegens ontregeling van de epilepsie, werd vigabatrine (4 dd 500 mg) aan de bestaande medicatie toegevoegd. Twee weken na het begin van de behandeling werd de patiënte echter psychotisch en vertoonde zij suïcidaal gedrag. De behandeling met vigabatrine werd gestaakt en ongeveer een week later was de patiënte volledig hersteld. Gezien de duidelijke tijdsrelatie lijkt een causaal verband tussen het gebruik van vigabatrine en de psychotische decompensatie en het suïcidale gedrag in dit geval aannemelijk. Het blijft wel onduidelijk of deze bijwerking berust op vigabatrine alleen, of op een interactie tussen vigabatrine en natriumvalproaat. Mede gezien het suïcidaal gedrag moet dit worden gezien als een potentieel ernstige bijwerking. Psychische stoornissen zijn van vrijwel alle anti-epileptica beschreven.² Daarbij valt op dat deze bijwerking relatief vaker lijkt voor te komen indien een combinatie van verschillende anti-epileptica wordt gebruikt, maar het exacte mechanisme hiervan is nog onduidelijk. Teneinde meer inzicht te verkrijgen in door vigabatrine veroorzaakte psychische stoornissen, is het van belang dat alle (vermoedelijke) bijwerkingen van deze 'new chemical entity' worden gemeld bij het BBG.

1. Sander JWAS, Hart YM, Trimble MR, Shorvon SD. Vigabatrin and psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 435-439.

- Reynolds EH, Trimble MR. Adverse neuropsychiatric effects of anticonvulsant drugs. *Drugs* 1985; 29: 570-581.

Leverbeschadiging door benzbromaron (Desuric®)

Benzbromaron (Desuric®) is een benzofuraanderivaat dat als uricosurisch geneesmiddel wordt toegepast bij de behandeling van jicht. Het gebruik van benzbromaron is incidenteel in verband gebracht met diarree, door uraat- and oxalaatstenen veroorzaakte nierkolieken en exantheem.¹

Het BBG ontving onlangs een melding van leverbeschadiging die zeer waarschijnlijk samenhangt met het gebruik van benzbromaron. Het betrof een 68-jarige vrouw, die ruim drie maanden na het begin van de behandeling met 200 (later 100) mg benzbromaron per dag met een griepachtig beeld in de polikliniek kwam. Biochemisch was er sprake van een hepatocellulaire leverbeschadiging, waarvoor geen virale of extrahepatische oorzaak kon worden gevonden. Omdat zij tevens methyldopa gebruikte, werd de leverbeschadiging hieraan toegeschreven en de toediening van alle geneesmiddelen beëindigd. De patiënte herstelde volledig. Enkele jaren later werd opnieuw een behandeling met benzbromaron ingesteld, waarna de reactie zich herhaalde. Leverbeschadiging ten gevolge van benzbromaron werd nog niet eerder beschreven, maar wel werden soortgelijke gevallen gerapporteerd na gebruik van het in ons land niet verkrijgbare benzaron of benziodaron.¹ Naar aanleiding hiervan werd benziodaron in 1964 van de Britse markt teruggetrokken en benzaron onlangs voorlopig van de Duitse markt.

1. Stricker BHCh, Biour M, Wilson JHP. Individual agents - Drugs. In: Stricker BHCh, editor. *Drug-induced hepatic injury*. Amsterdam, Elsevier 1992: 359-360.

Plotselinge dood tijdens fluoresceentie-angiografie

Fluoresceïne (div.fabr.) wordt als diagnostisch hulpmiddel veelvuldig toegepast in de oogheelkunde. Bij de meest gebruikte, lokale toepassing van de lage concentratie (1-2%) dient men vooral alert te zijn op het gevaar van contaminatie van de fluoresceïne-oplossing. Een hogere concentratie (10-25%) wordt intraveneus gebruikt voor het maken van een angio-

gram van de retinale vaten. De meest hierbij voorkomende bijwerking is misselijkheid.

Het BBG ontving onlangs een melding van een plotselinge dood van een 71-jarige vrouw met hypertensie en diabetes mellitus type II, bij wie fluoresceentie-angiografie plaatsvond. Enkele minuten na de intraveneuze injectie van 3 ml van een 20%-fluoresceïne-oplossing collapseerde de patiënte. Er was sprake van een circulatiestilstand waarna uitgebreide reanimatie plaatsvond. Het bleek echter niet mogelijk de patiënte hemodynamisch stabiel te krijgen zodat zij na ongeveer één uur overleed. Bij obductie werden geen duidelijke afwijkingen gevonden die de dood konden verklaren, met name geen recent hartinfarct of longembolie. Mogelijk was bij deze patiënte sprake van een allergische reactie.

Als oorzaak speelt wellicht een te snelle toediening van de intraveneuze oplossing een rol.¹ Hoewel de frequentie van ernstige bijwerkingen van fluoresceentie-angiografie waarschijnlijk laag is,² dient men bij toepassing van deze diagnostische techniek rekening te houden met de mogelijkheid dat deze bijwerking kan optreden. Zeker voor extramuraal werkzame oogartsen, is het van belang voorbereid te zijn op de eventuele noodzaak van reanimatie.

1. Fujita K, Suzuki H, Amano K. A case of death after examination of fluorescein (FI-Na) angiography (Japanese). *Japanese J Clin Ophthalmology* 1977; 31: 575-577.

2. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986; 93: 611-617.

FTO

Bindende afspraken maken of niet?

De wens van veel huisartsen en apothekers die deelnemen aan FTO is om te komen tot goede afspraken over het medicatiebeleid. Onderzoek¹ laat echter zien dat slechts 9% van de FTO-groepen dit ook daadwerkelijk doet. Hoe komt dat?

Er zijn afspraken en afspraken. Vergelijk de volgende lijst van mogelijke afspraken over het voorschrijven van hypnotica, die oplopen van vrijblijvend tot bindend en van algemeen tot specifiek:

- Proberen minder slaapmiddelen voor te schrijven.
- Afspreken slaapmiddelen zo kort mogelijk voor te schrijven.
- Afspreken alleen langwerkende hypnotica voor te schrijven wanneer sedering overdag vereist is. Zowel kort- als langwerkende middelen worden voor zo kort mogelijke periodes voorgeschreven.
- Afspreken te kiezen uit drie voorkeurspreparaten en deze voor maximaal twee weken voor te schrijven.

Uit de formulering van de bovenstaande afspraken blijkt duidelijk de verschillende mate waarin deze bindend en specifiek zijn. In de FTO-groep dient dan ook steeds te worden gezocht naar een formulering die voor alle deelnemers acceptabel is.

Het is zinloos om het maken van afspraken tot doel op zichzelf te verheffen. Ervaringen in huisartsen- en FTO-groepen wijzen uit dat indien de groep te sterk streeft naar het maken van afspraken, dit ten koste gaat van de kwaliteit van de discussie. De kunst van het FTO is om een grondige discussie te voeren over het afgesproken onderwerp, zodat efficiënt naar een conclusie kan worden toegewerkt.

Het is nuttig om bij de voorbereiding te anticiperen op de discussie en conceptafspraken achter de hand te hebben om deze na de meningsvorming in te brengen.

Tevens is het van belang om tijdens de bijeenkomst de fase van informatie-uitwisseling, meningsvorming en besluitvorming goed van elkaar te scheiden. Voorkóm alvast meningen tegenover elkaar te zetten als nog niet alle informatie op tafel ligt en om alvast naar besluiten toe te werken als nog over een casus wordt gediscussieerd.

Nadat de overeenkomsten en verschillen in het voorschrijven van bepaalde middelen boven tafel zijn gebracht, moet er vervolgens ruime aandacht zijn voor de motivering van de keuzen. Kan er daarna geen consensus worden bereikt, dan worden geen afspraken gemaakt maar blijft het bij het uitwisselen van adviezen. Bestaat er consensus dan kan de groep bekijken in hoeverre deze bindend kan worden verklaard in de vorm van werkafspraken die toetsbaar zijn.

Criteria

Voor een uitvoerbare werkafpraak gelden drie criteria:

1. De afspraak moet *concreet* zijn. Het voorschrijfgedrag of het doel moet eenduidig zijn omschreven.
2. De afspraak moet *acceptabel* zijn. Alle deelnemers moeten in kunnen stemmen met de afspraak. Dus niet: 'De meerderheid van ons vindt ..., dus kunnen we afspreken', maar: 'Is er iemand op tegen als we de afspraak als volgt formuleren: ...?'
3. De afspraak moet *controleerbaar* zijn. Het afgesproken voorschrijfgedrag moet bijvoorbeeld via regelmatige computeruitdraaiën zichtbaar worden gemaakt.

Conclusie

Ga als FTO-groep niet verder in het maken van afspraken dan u wilt. Begin pas aan het maken van bindende afspraken als u werkelijk vindt dat u er in de praktijk aan kunt voldoen. En voor groepen die voor het eerst afspraken maken geldt: begin met relatief gemakkelijk uitvoerbare afspraken.

1. Mulder J. Naar criteria voor farmacotherapie-overleg. Medisch Contact 1991; 46: 627-629.

GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 november 1992 weer een aantal zaken veranderd. In deze rubriek noemen we enkele interessante wijzigingen.

N.B. Plaatsing van een produkt in het GVS hoeft niet automatisch te betekenen dat het produkt al in de handel is.

Wel ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Brexine® 20 mg sachets en tabletten met als werkzame stof piroxicam-betacyclodextrine, een prostaglandinesynthetaseremmer, zijn op bijlage 5 geplaatst in de groep van de prostaglandinesynthetaseremmers. Piroxicam-betacyclodextrine biedt geen voordeel boven 'gewone' piroxicam bevattende preparaten.

Triodeen®, een driefasen-anticonceptivum met als oestrogeen ethinylestradiol en als progestageen gestageen, is eveneens op bijlage 5 geplaatst in de groep van de driefasen-anticonceptiva. Alle preparaten in deze groep bevatten ethinylestradiol als oestrogeen. Triodeen verschilt van de andere preparaten wat betreft de aard van het gestageen. Dit heeft echter geen klinisch relevante consequenties.

Zumeston® is een combinatie van 28 tabletten met 2 mg estradiol en 14 tabletten met 10 mg dydrogesteron. Zumeston is ingedeeld in de groep van combinaties van oestrogenen en progestagenen, die worden toegepast bij de behandeling van oestrogeendeficiëntie in de (post)menopauze en de preventie van postmenopauzale osteoporose. De preparaten in deze groep vertonen verschillen in het aantal dagen, dat het oestrogeen en het gestageen gedurende één cyclus van 28 dagen worden gebruikt. Er bestaan in het algemeen geen klinisch relevante verschillen in de werkzaamheid en bijwerkingen van de verschillende preparaten. Wel kunnen er verschillen bestaan in gebruiksge-

Geneesmiddelenbulletin

Onafhankelijk informatieblad over geneesmiddelen voor allen die deze voorschrijven of afleveren, onder verantwoordelijkheid van de Stichting Geneesmiddelenbulletin te Utrecht.
 Adviesraad: dr H. Mattie (voorzitter), internist/Leiden, P.C.M. van den Berg, anesthesist/Amsterdam, prof. dr J.R.B.J. Brouwers (vice-voorzitter), ziekenhuisapotheker/Heerenveen, S. Flikweert, huisarts/Nijkerk, prof. dr F.W.J. Gribnau, internist/Nijmegen, dr D.E. Grobbee, epidemioloog/Rotterdam, prof. dr C.J. de Groot, kinderarts/Amsterdam, dr J.V.T.H. Hamerijncx, gynaecoloog/Amsterdam, A.C.J. van der Hoeven, huisarts/Avenhorn, dr A.L.M. Kerremans, internist/Helmond, dr J. de Koning, kinderarts/Rijswijk, dr J.F.F. Lekkerkerker, internist/Enschede, prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, dierenarts/Utrecht, dr I.L.D. Nauta, cardioloog/Nijmegen, mw dr B.C.P. Polak, oogarts/Rotterdam, prof. dr A.J. Porsius, farmacoloog/Utrecht, R.W. Zaadnoordijk, arts/tandarts/kaakchirurg/Warmmond
 Redactiecommissie: prof. dr E. van der Does (voorzitter), huisarts/Rotterdam, W. Bljleven, arts/Rijswijk; H. Buurma, apotheker/Leiden; mw dr L.T.W. de Jong, van den Berg, apotheker/Groningen; dr J.W.A. van Loenhout, internist/Nijmegen; prof. dr J.P. Nater, dermatoloog/Heerde, mw M. Pannevis, apotheker/Rotterdam
 Redactie bureau: prof. dr M.N.G. Dukas, arts, W.G.M. Toenders, apotheker, mw J. J. Doorschodt, van der Steenhoven, mw M. Klopffer
 Lomanlaan 85, 3526 XC Utrecht, telefoon 030-80 26 60, fax: 030-80 23 88.
 Uitgever: Wegener Tijdschrift Media, Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, telefoon 020 518 28 28. Abonnementen 06-022 42 22.
 Adreswijzigingen aan dit adres

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

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie
 ISSN 0304-4629

