

## 1 OUDE OF NIEUWE 5-ASA-MIDDELEN BIJ INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN ?

### **PRIKBORD**

#### 1 NIEUWE GENEESMIDDELEN

Remoxipride (Roxiam®): een nieuw neurolepticum

#### 2 LET OP

Onzekerheid over gelijkwaardigheid humane en dierlijke insuline

#### 3 ALLERLEI

Stoppen met antihypertensiva in de huisartsenpraktijk

#### 4 MAGISTRAAL

Bij jeuk geen antihistaminica op de huid

#### 4 EPIDEMIOLOGIE

Streptokinase na hartinfarct: voordelen wegen op tegen gering risico

#### 5 FTO

Een goede voorbereiding is het halve werk

#### 5 KOSTE-WAT-HET-KOST?

De verleiding

#### 5 GVS IN HET KORT

#### 6 PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

De verpleging weet wel waar Abraham de mosterd haalt

# OUDE OF NIEUWE 5-ASA-MIDDELEN BIJ INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN?\*

## INLEIDING

Salazosulfapyridine werd ongeveer 50 jaar geleden door dr Nana Svartz ontwikkeld voor de behandeling van reumatoïde artritis.<sup>1</sup> Men veronderstelde in die tijd, dat de aandoening een bacteriële oorzaak had. Tevens was het bekend, dat de ziekte reageerde op acetylsalicylzuur. Om deze reden lag het voor de hand het acetylsalicylzuur-analogon 5-aminosalicylzuur (5-ASA of mesalazine) en het chemotherapeuticum sulfapyridine te combineren in één middel, salazosulfapyridine, ook wel bekend onder de naam sulfasalazine (Salazopyrine®). Spoedig bleek het middel echter van minstens even grote waarde bij de behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekten. Sulfasalazine bestaat uit sulfapyridine en 5-aminosalicylzuur, met elkaar verbonden door een azobinding (-N=N-). De biologische beschikbaarheid na orale inname is gering: het grootste deel van de dosis komt, deels na resorptie in de dunne darm en uitscheiding via de gal, onveranderd in het colon. Daar wordt de azobinding door bacteriën gesplitst, waardoor de beide bestanddelen vrijkomen. Pas in 1977 bleek, dat mesalazine het werkzame bestanddeel van sulfasalazine is.<sup>2</sup> Sulfapyridine fungeert slechts als drager om mesalazine naar het colon te transporteren. Dit inzicht leidde uiteindelijk tot de introductie van nieuwe 5-ASA-middelen, zonder sulfapyridine. Deze bevatten mesalazine of derivaten daarvan. Eerder werd in het Geneesmiddelenbulletin reeds aandacht besteed aan de nieuwe ontwikkelingen rond salazosulfapyridine (Gebu 1984; 18: 51-53).

Het werkingsmechanisme van mesalazine is niet precies bekend.<sup>3</sup> Wel is duidelijk, dat de lokale effecten op de mucosa van de darm veel belangrijker zijn dan eventuele systemische effecten. Verondersteld wordt, dat remming van het metabolisme van prostaglandinen en vooral leukotriënen een belangrijke rol speelt. Ook het wegvangen van vrije zuurstofradicalen is mogelijk van belang. ■

## INDICATIEGEBIED

De 5-ASA-verbindingen zijn effectief gebleken bij zowel de behandeling van actieve proctitis en colitis ulcerosa als de handhaving van een bereikte remissie. Sulfasalazine is tevens geregistreerd als geneesmiddel ter behandeling van de ziekte van Crohn. Dit is (vooralsnog) niet het geval met de nieuwe produkten die alleen de mesalazinecomponent bevatten. ■

## NIEUWE 5-ASA-MIDDELEN

Met de wetenschap, dat mesalazine het werkzame bestanddeel is en sulfapyridine verantwoordelijk is voor de meeste bijwerkingen van sulfasalazine, lag het voor de

hand om mesalazine alleen te geven. Oraal gegeven mesalazine in pure vorm wordt echter in de proximale dunne darm al snel geresorbeerd en bereikt het lumen van het colon in onvoldoende mate om daar werkzaam te kunnen zijn.<sup>4</sup> Speciale toedieningsvormen zijn ontwikkeld om mesalazine toch in actieve vorm in colon en distale dunne darm af te leveren. Vier nieuwe 5-ASA-middelen zijn momenteel in Nederland in de handel, geconstrueerd volgens drie verschillende principes:

- a) Mesalazine-microgranules (Pentasa®) tabletten. Deze microgranules met mesalazine zijn individueel gecoat met een semipermeabele membraan van ethylcellulose. De tabletten vallen in de maag snel uiteen in microgranules en zorgen, onafhankelijk van de maagontleding, voor een geleidelijke afgifte van mesalazine in dunne darm en colon.
- b) Mesalazine-Eudragit L (Salofalk®)- en mesalazine-Eudragit S (Asacol®)-tabletten bevatten mesalazine met een zuurbestendige acrylharscoating met resp. Eudragit L en Eudragit S. Bij mesalazine-Eudragit L komt het mesalazine snel vrij bij een pH > 5,5 à 6, meestal vanaf het duodenum/proximale jejunum. Bij mesalazine-Eudragit S bij een pH > 7, zoals in het (terminale) ileum en colon te verwachten is.<sup>3</sup>
- c) Olsalazine (Dipentum®) is een dimeer van twee 5-ASA-moleculen, die met elkaar zijn verbonden door een azobinding. Deze binding wordt, analoog aan die bij sulfasalazine, in het colon gesplitst door bacteriën, waarna het mesalazine geleidelijk vrij komt. Een versnelde darmpassage of een verkort colon kan leiden tot verminderte splitsing van de azobinding en minder effectiviteit.

## Farmacokinetiek

In de darm vrijgekomen mesalazine wordt deels vanuit de dunne darm en het colon geresorbeerd, door de lever geacetyleerd en door de nieren uitgescheiden, deels in het colon door darmbacteriën en mucosa geacetyleerd tot het onwerkzame acetylmesalazine.<sup>3</sup> Acetylmesalazine wordt weinig geresorbeerd uit het darmlumen, en de hoeveelheid ervan in de faeces kan samen met de hoeveelheid onveranderd mesalazine daarom worden beschouwd als een maat voor de beschikbaarheid van mesalazine in het colon.<sup>5</sup> Een lage uitscheiding van acetylmesalazine in de urine (wijzend op een geringe vrijkoming en resorptie van mesalazine in de dunne darm), gecombineerd met een hoge uitscheiding ervan in de faeces, kan worden beschouwd als het profiel van het ideale mesalazinepreparaat<sup>6</sup>. Gelet op hun verschillende chemische structuren en farmaceutische formuleringen is het voorspelbaar, dat er tussen de 5-ASA-middelen duidelijke verschillen bestaan qua bloedspiegels, urine-uitscheiding en (acetyl)mesalazinegehalte in de faeces. Bovendien treden niet onaanzienlijke veranderingen in de farmacokinetiek op wanneer diarree bestaat (zie tabel 1).

Bij gezonde vrijwilligers en colitispatiënten zonder diarree worden van de distaal vrijkomende preparaten (sulfasalazine en olsalazine) lage bloedspiegels en urine-uitscheiding gevonden, en een relatief grote hoeveelheid mesala-

\* Dr M.C.J.M. Becx en dr E.J. Vollaard, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie.

Met dank aan dr M.C.M. Rijk

## 1. FARMACOKINETIEK 5-ASA-MIDDELEN: HOEVEELHEDEN IN BLOED, URINE EN FAECES<sup>5-9</sup>

	bloed urine		faeces normaal	faeces diarree
	totaal mes+ac-mes*		mes/ac-mes	mes /ac-mes
mesalazine-microgranules	++	+++	+ /+++	+++ /+++
mesalazine-Eudragit L	++++	++++	+ /++	+++ /++
mesalazine-Eudragit S	+++	+++	+ /++	++++ /+
olsalazine	+	++	+ /+++	++ /+
sulfasalazine	+	++	++ /++++	++ /+
* = mesalazine + acetylmisalazine				

zine en acetylmisalazine in de faeces, naast een hoeveelheid ongesplitst moedermolecuul. De meer proximaal afgevendende middelen mesalazine-microgranules en vooral mesalazine-Eudragit L en het intermediair afgevendende mesalazine-Eudragit S leiden tot veel hogere bloedspiegels en uitscheiding in de urine, met geringere hoeveelheden (acetyl)mesalazine in de faeces.<sup>5-9</sup>

In tegenstelling tot de situatie bij gezonde vrijwilligers is in de actieve fase van een inflammatoire darmziekte vaak sprake van diarree en versnelde maagdarmpassage. Bij vrijwilligers of colitispatiënten met (al of niet geïnduceerde) diarree worden de distaal vrijkomende middelen sulfasalazine, olsalazine en ook het intermediair vrijkomende mesalazine-Eudragit S voornamelijk als ongeacetyleerd mesalazine uitgescheiden met de faeces. Van mesalazine-Eudragit L en vooral mesalazine-microgranules verschijnt een groter deel als geacetyleerd mesalazine in de faeces, en ook de urine-uitscheiding is hoger.<sup>6,7,10</sup> Dit betekent, dat vooral de distaal vrijkomende preparaten bij versnelde darmpassage en diarree vaak te laat in actieve vorm vrijkomen, omdat er onvoldoende tijd is voor de bacteriële splitsing van de azobinding (olsalazine), en voor het vrijkomen van mesalazine bij een pH  $\geq 7$ , die pas vrij distaal wordt bereikt (mesalazine-Eudragit S).<sup>7</sup> Van olsalazine en sulfasalazine verschijnt bij diarree zelfs ruim 40% als ongesplitst moedermolecuul in de faeces.

Theoretisch kan gelijktijdige toediening van antibiotica de splitsing van sulfasalazine en olsalazine tot het actieve mesalazine doen verminderen. Middelen met pH-gevoelige coating kunnen in combinatie met middelen die de pH in de maag verhogen, door versnelde dissolutie van de coating mogelijk te proximaal en te snel worden afgegeven ('dose-dumping'). Ook inname tijdens de maaltijd van deze preparaten kan dit effect hebben, als gevolg van de lange retentietijd in de maag.<sup>11</sup> Dit geldt niet voor microgranulvormen zoals mesalazine-microgranules, die snel en regelmatig de maag passeren, onafhankelijk van de maaltijd.

### Effectiviteit nieuwe 5-ASA-middelen

Zowel bij lichte tot matig actieve colitis ulcerosa als bij de onderhoudsbehandeling van colitis ulcerosa in remissie zijn alle nieuwe 5-ASA-middelen effectiever dan placebo, en even werkzaam als sulfasalazine. Na 8-12 weken orale therapie is 40-80% van de patiënten met een lichte tot matig actieve colitis in remissie, zonder duidelijke onderlinge verschillen tussen de preparaten.<sup>7,12-15</sup> Hogere doses dan door de fabrikanten officieel aangegeven geven soms betere resultaten. Na één jaar onderhoudsbehandeling met een nieuw 5-ASA-middel stijgt het remissiepercentage van

35% (placebo) naar 50-75%.<sup>7,16-19</sup> Klinische onderzoeken met een directe vergelijking tussen de verschillende mesalazinepreparaten zijn nog niet gepubliceerd.

Bij de ziekte van Crohn zijn de nieuwe 5-ASA-middelen theoretisch even effectief als sulfasalazine bij een Crohn'se colitis, en mogelijk zelfs effectiever (m.n. mesalazine-microgranules en mesalazine-Eudragit L) bij aantasting van de dunne darm. In een gecontroleerd onderzoek blijkt 1,5 g mesalazine-Eudragit L recidieven bij de ziekte van Crohn in de remissiefase te voorkómen.<sup>20</sup> Mesalazine-Eudragit L 1,5-3 g alleen is even effectief als een steroïdpreparaat met of zonder sulfasalazine bij de actieve ziekte van Crohn.<sup>21,22</sup>

### Bijwerkingen

Sulfasalazine heeft bij 15-30% van de patiënten bijwerkingen, die het gebruik ervan beperken.<sup>23</sup> De belangrijkste zijn: gastro-intestinale klachten, hoofdpijn, huidafwijkingen, (reversibele) oligospermie, bloedbeeldafwijkingen en allergische reacties. Gebleken is, dat vrijwel al deze bijwerkingen te wijten zijn aan het sulfapyridine. De mesalazinepreparaten hebben daarom minder bijwerkingen.

Slechts ongeveer 10-15% van de patiënten, die sulfasalazine niet verdragen, ondervinden dezelfde problemen met de nieuwe 5-ASA-middelen.<sup>24</sup> Ook het spectrum van bijwerkingen is geringer dan bij sulfasalazine. De meest voorkomende zijn hoofdpijn (13%), misselijkheid (8%) en duizeligheid (8%).<sup>12</sup> Behalve wat de diarree betreft, die vooral bij olsalazine wordt gezien, zijn er geen aanwijzingen dat er tussen de nieuwe 5-ASA-middelen onderling belangrijke verschillen bestaan qua bijwerkingen. Overgevoelighedsreacties komen zelden voor. De bij sulfasalazine frequent voorkomende sperma-afwijkingen worden niet gezien bij de nieuwe 5-ASA-middelen en blijken reversibel te zijn na overschakeling van sulfasalazine op mesalazine.<sup>25</sup> Van mesalazine zijn inmiddels enkele gevallen van nefrotoxiciteit beschreven: significante stijging van het serumcreatinine, nefrotisch syndroom en interstitiële nefritis.<sup>26</sup> Of in dit opzicht een hoge piekbelasting van de nier met acetylmisalazine (als gevolg van 'dose-dumping' bij de pH-afhankelijk afgegeven middelen) of een langdurige constante nierbelasting (bij mesalazine-microgranules) de belangrijkste factor vormt, is nog onduidelijk. Een zo laag mogelijke systemische resorptie, zoals bij olsalazine, vermindert de nierbelasting met mesalazine en daarmee waarschijnlijk de kans op nefrotoxiciteit. Verder moet rekening worden gehouden met de kans op pyurie, beenmergdepressie, pancreatitis en soms exacerbatie van de ontsteking.<sup>27</sup>

Olsalazine veroorzaakt in gemiddeld 10% van de patiënten diarree, met name bij uitgebreide colitiden, waarschijnlijk als gevolg van toegenomen secretie van water en zout in de dunne darm.<sup>28</sup>

### Dosering en prijs (tabel 3)

In het algemeen wordt in de actieve fase van de ontsteking een hoge dosis van het betreffende middel gegeven. In tabel 3 wordt soms een hogere maximale dosis geadviseerd dan door de fabrikant is opgegeven, wanneer deze dosis effectiever gebleken is dan de lagere, en toch veilig.<sup>12 13</sup> Voor sommige preparaten (sulfasalazine, olsalazine) wordt, ter reductie van bijwerkingen, een enkele dagen durend insluipschema geadviseerd. Als een remissie is bereikt, wordt een lagere dosis gebruikt als onderhoudstherapie. De volgende doseringen zijn equivalent wat hun gehalte aan mesalazine betreft: 1 g sulfasalazine = 385 mg mesalazine = 430 mg olsalazine. Bij kinderen moet gestreefd worden naar een zo hoog mogelijke dosering van 5-ASA-middelen, dat wil zeggen dat bij de leeftijd van 8-10 jaar een volwassen dosis gebruikt kan worden. Tot de leeftijd van 8 jaar is een halve dosis over het algemeen goed verdraagbaar.

### Lokaalwerkende middelen

Sulfasalazine en de nieuwe 5-ASA-middelen kunnen ook lokaal worden toegediend, door gebruik te maken van suppositoria en retentieklysma's. Bij lokale toediening verdient mesalazine de voorkeur boven sulfasalazine. Bij sulfasalazine en olsalazine moet het werkzame mesalazine eerst nog worden vrijgemaakt door bacteriële splitsing, die

in het distale colon is verminderd, waardoor het effect onzeker is. Bij proctitis is behandeling met suppositoria aangewezen, aangezien de verspreiding van de werkzame stof zich beperkt tot het rectum en eventueel distale sigmoid. Suppositoria met mesalazine 2 of 3 dd 500 mg zijn effectief bij de behandeling van actieve proctitis, en als profylaxe van een recidief.<sup>29 30</sup> (Zie tabel 3 voor een overzicht van de beschikbare middelen, dosis en prijs.)

Retentieklysma's zijn effectief gebleken bij behandeling van actieve distale en linkszijdige colitis. De werkzaamheid van klysma's met 4 g mesalazine is beter dan die met 100 mg hydrocortison<sup>31</sup>, 1 g mesalazine is even effectief als 25 mg prednisolon.<sup>32</sup> Er werd geen duidelijk verschil in effectiviteit gevonden tussen 1, 2 en 4 g mesalazine in het klysma.<sup>33</sup> Ook onderhoudstherapie met mesalazine, 1 dd of om de dag is werkzaam gebleken bij colitis in remissie.<sup>34</sup> Het door het klysma bereikte gebied is vooral afhankelijk van de volume-inhoud van het klysma en mede van de viscositeit ervan. Bij ontstekingen beperkt tot het rectosigmoid kan worden volstaan met een inhoud van 30-60 ml.<sup>35</sup> Bij uitbreiding van de ontsteking in het colon descendens is 60-100 ml nodig.<sup>36</sup> Tot nu toe is geen vergelijkend onderzoek bekend waaruit zou blijken dat toevoeging van prednisolon aan mesalazine klysma's een additioneel therapeutisch effect heeft.

Bijwerkingen van suppositoria en klysma's komen weinig frequent voor: soms anale jeuk en irritatie.<sup>32 34</sup> Systemische resorptie van mesalazine uit suppositoria en retentieklysma's, vooral die met 1 g mesalazine/100 ml, is gering en minder bij een zure dan een neutrale pH van het klysma. ■

## 2. ADVIES VOOR DE PRAKTIJK

	Actief	Profylaxe
Proctitis	mesalazine suppositoria	mesalazine suppositoria
Distale colitis (rectosigmoid)	mesalazine klysma 1 g/30-100 ml en/of sulfasalazine oraal (of nieuw 5-ASA-middel)	sulfasalazine oraal of nieuw 5-ASA-middel of mesalazine klysma 1 g/30-100 ml
Linkszijdige colitis (incl. descendens)	mesalazine klysma 1 g/60-100 ml en/of sulfasalazine oraal (of nieuw 5-ASA-middel)	sulfasalazine oraal of nieuw 5-ASA-middel of mesalazine klysma 1 g/60-100 ml
Uitgebreide colitis (incl. transversum/ascendens)	sulfasalazine oraal (of nieuw 5-ASA middel)	sulfasalazine oraal of nieuw 5-ASA-middel
Ziekte van Crohn van de dunne darm al of niet met colitis	sulfasalazine oraal of mesalazine-Eudragit L	sulfasalazine oraal of mesalazine-Eudragit L

Bij indicatie voor oraal middel, en tevens:

- intolerantie voor sulfasalazine: nieuw 5-ASA-middel
- mannen met (toekomstige?) kinderwens: nieuw 5-ASA-middel
- (heftige) diarree: mesalazine-microgranules, of ev. mesalazine-Eudragit L
- in situaties waarbij een hogere dosering 5-ASA wenselijk is. Dit is veelal bij sulfasalazine niet mogelijk, vanwege de bijwerkingen: nieuw 5-ASA-middel

## CONCLUSIE EN SAMENVATTING

Vooralsnog is er geen reden om af te stappen van sulfasalazine als eerste keus bij orale behandeling van inflammatoire darmziekten. Het middel is even effectief als de nieuwe 5-ASA-middelen, veel goedkoper, en wordt door veel patiënten zonder problemen verdragen.

In een aantal omstandigheden zal echter een nieuw 5-ASA-middel de voorkeur verdienen:

- bij gebleken intolerantie voor sulfasalazine;
- bij mannen met kinderwens nu of in de nabije toekomst.
- bij (heftige) diarree

Eventueel zal hieraan kunnen worden toegevoegd, wanneer de theorie ook in de praktijk blijkt op te gaan: bij aantasting van duodenum en/of dunne darm als gevolg van de ziekte van Crohn. De mesalazinepreparaten met relatief proximale afgifte (mesalazine-microgranules, ev. mesalazine-Eudragit L) hebben dan op z'n minst theoretische voordelen ten opzichte van de meer distaal vrijkomende middelen.

Verder is het denkbaar, dat van de nieuwe preparaten, gezien het gunstigere bijwerkingenprofiel, relatief hogere doses mesalazine kunnen worden gebruikt dan van sulfasalazine, met mogelijke winst aan effectiviteit.

Momenteel zijn er nog te weinig gegevens om één van de nieuwe 5-ASA-middelen te verkiezen boven de andere. Bij ontsteking in duodenum en/of dunne darm bieden mesalazine-microgranules en mesalazine-Eudragit L voordelen boven de andere. Bij diarree hebben mesalazine-microgranules het gunstigste afgiftepatoon. Bij onderhoudsbehandeling van colitis in een rustige fase kunnen het afgiftepatoon en de geringe nierbelasting van olsalazine van voordeel zijn. ■

**Trefwoorden:** colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, 5-ASA-middelen bij -, proctitis

### Stofnaam

acetylsalicylzuur  
hydrocortison

mesalazine  
mesalazine-Eudragit L  
mesalazine-Eudragit S  
mesalazine-microgranules  
olsalazine  
prednisolon  
sulfasalazine

### Merknaam®

Diverse merknamen  
Hydrocortison klysma FNA,  
Hydrocortison (div.fabr.)  
Mesalazine klysma FNA  
Salofalk  
Asacol  
Pentasa  
Dipentum  
Prednisolon klysma FNA  
Salazopyrine (EC), Salazosulfapyridine (div.fabr.)

## 3. OVERZICHT 5-ASA-MIDDELEN

stofnaam	merknaam®	toedieningsvorm en sterkte	dosering		gem. dagprijs per 1.11.91*
			actief	remissie	
oraal sulfasalazine  olsalazine  mesalazine-Eudragit S mesalazine-microgranules  mesalazine-Eudragit L	Salazosulfapyridine (div.fabr.)	tabl. 500 mg	4 dd 1-3	4 dd 1	1,14
	Salazopyrine	tabl. e.c. 500 mg	4 dd 1-3	4 dd 1	1,65
	Salazopyrine	tabl. 500 mg	4 dd 1-3	4 dd 1	1,14
	Salazopyrine	tabl. e.c. 500 mg	4 dd 1-3	4 dd 1	1,65
	Dipentum	caps. 250 mg	3 dd 2-4	2 dd 2	5,99
	Dipentum	tabl. 500 mg	3 dd 1-2	2 dd 1	5,99
	Asacol	tabl. e.c. 400 mg	3 dd 1-3	3 dd 1	4,99
	Pentasa	tabl. retard 250 mg	3 dd 2-4	3 dd 1-2	5,99
	Pentasa	tabl. retard 500 mg	3 dd 1-2	3 dd 1	4,99
	Salofalk	tabl. e.c. 250 mg	3 dd 2-4	3 dd 1-2	4,99
Salofalk	tabl. e.c. 500 mg	3 dd 1-2	3 dd 1	4,47	
suppositoria sulfasalazine mesalazine-Eudragit L	Salazopyrine	zetpil 500 mg	3 dd 1	2 dd 1	4,58
	Salofalk	zetpil 250 mg	2-3 dd 2	2 dd 1-2	5,49
	Salofalk	zetpil 500 mg	2-3 dd 1	2 dd 1	4,68
klysma's mesalazine  mesalazine-microgranules mesalazine-Eudragit L	Mesalazine FNA	klysma 1 g/100 ml	1 dd 1	per 2 dg	3,25
	Mesalazine FNA	klysma 4 g/100 ml	1 dd 1	per 2 dg	7,44
	Pentasa	klysma 1 g/100 ml	1 dd 1	per 2 dg	9,06
	Salofalk	klysma 2 g/30 ml	1 dd 1	per 2 dg	18,12
	Salofalk	klysma 4 g/60 ml	1 dd 1	per 2 dg	20,75

\* dagprijs = prijs van gestandaardiseerde dagdosis: 3 g voor sulfasalazine, en 1,5 g voor mesalazine en olsalazine; bij suppositoria resp. 1,5 en 0,75 g; bij klysma's per klysma

## LITERATUURREFERENTIES

- 1 Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. *Acta Med Scand* 1942; 110: 577-596.
- 2 Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; i: 892-895.
- 3 Brogden RN, Sorkin EM. Mesalazine - a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in chronic inflammatory bowel disease. *Drugs* 1989; 38: 500-523.
- 4 Myers B, Evans DNW, Rhodes J et al. Metabolism and urinary excretion of 5-aminosalicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut* 1987; 28: 196-200.
- 5 Rijk MCM, Schaik A van, Tongeren JHM van. Disposition of 5-aminosalicylic acid by 5-aminosalicylic acid-delivering compounds. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 107-112.
- 6 Rijk MCM, Hogezaand RA van, Schaik A van et al. Disposition of 5-aminosalicylic acid by 5-aminosalicylic acid-delivering drugs during accelerated intestinal transit in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 1179-1185.
- 7 Rijk MCM, Schaik A van, Tongeren JHM van in: Medical treatment of chronic inflammatory bowel diseases. Disposition of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) from 5-ASA delivering drugs in patients with inflammatory bowel disease, with and without diarrhoea. Thesis, Nijmegen Katholieke Universiteit 1991.
- 8 Christensen LA, Fallingborg J, Abildgaard K et al. Topical and systemic availability of 5-amino-salicylate: comparisons of three controlled release preparations in man. *Aliment Pharmacol Therap* 1990; 4: 523-533.
- 9 Staerk Laursen L, Stokholm M, Bukhave K et al. Disposition of 5-aminosalicylic acid by olsalazine and three mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis: comparison of intraluminal colonic concentrations, serum values, and urinary excretion. *Gut* 1990; 31: 1271-1276.
- 10 Norlander B, Gotthard R, Ström M. Pharmacokinetics of a 5-aminosalicylic acid enteric-coated tablet in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Therap* 1990; 4: 497-505.
- 11 Davis SS, Hardy JG, Fara JW. Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut* 1986; 27: 886-892.
- 12 Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-1629.
- 13 Hanauer SB, Schwartz J, Roufail W et al. Dose-ranging study of oral mesalazine capsule (Pentasa) for active ulcerative colitis. *Gastroenterol (abstr)* 1989; 96: A 195.
- 14 Meyers S, Sachar DB, Present DH et al. Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging clinical trial. *Gastroenterol* 1987; 93: 1255-1262.
- 15 Rachmilewitz D, with International Study Group. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J* 1989; 298: 82-86.
- 16 Miner PB, Biddle WL. Maintaining remission in distal ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Can J Gastroenterol* 1990; 4 (7): 476-480.
- 17 Rutgeerts P, with International Study Group. Comparative efficacy of coated, oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) and sulphasalazine for maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Therap* 1989; 3: 183-191.
- 18 Ireland A, Mason CH, Jewell DP. Controlled trial comparing olsalazine and sulphasalazine for the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29: 835-837.
- 19 Mulder CJ, Tytgat GNJ, Weterman IT et al. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1988; 95: 1449-1453.
- 20 Thomson ABR, with International Mesalazine Study Group. Coated oral 5-aminosalicylic acid versus placebo in maintaining remission of inactive Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Therap* 1990; 4: 55-64.
- 21 Martin R, Sutherland L, Beck IT et al. Comparative efficacy and safety of oral mesalazine (Salofalk) versus prednisone in the short term treatment of active Crohn's disease. A Canadian multicentre controlled trial. *Can J Gastroenterol* 1990; 4 (7): 452-457.
- 22 Maier K, Frick H-J, von Gaisberg U et al. Clinical efficacy of oral mesalazine in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1990; 4: 13-18.
- 23 Sottile RF, Quandt CM, Present DH et al. Medical management of inflammatory bowel disease. *DICP* 1989; 23: 963-973.
- 24 Turunen U, Elomaa I, Anttila V-J et al. Mesalazine tolerance in patients with inflammatory bowel disease and previous intolerance or allergy to sulphasalazine or sulphonamides. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 798-802.
- 25 Riley SA, Le Carpentier J, Mani V et al. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. *Gut* 1987; 28: 1008-1012.
- 26 Verzijl JM, Dijk A van. Plaatsbepaling van orale mesalazinepreparaten bij colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. *Pharm Weekbl* 1991; 126: 232-238.
- 27 Chakaborty TK, Bhatia D, Heading RC et al. Salicylate induced exacerbation of ulcerative colitis. *Gut* 1987; 28: 613-615.
- 28 Sandberg-Gertzen H, Järnerot G, Kraaz W. Azodisal sodium in the treatment of ulcerative colitis. A study of tolerance and relapse-prevention properties. *Gastroenterol* 1986; 90: 1024-1030.
- 29 Campieri M, De Franchis R, Bianchi Porro G et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 663-668.
- 30 D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP et al. 5-aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1079-1082.
- 31 Campieri M, Gionchetti B, Belluzzi A et al. Efficacy of 5-aminosalicylic acid enemas versus hydrocortisone enemas in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1987; 32 (suppl dec): 67S-70S.
- 32 Danish 5-ASA Group. Topical 5-aminosalicylic acid versus prednisolone in ulcerative proctosigmoiditis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 598-602.
- 33 Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A et al. Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32: 929-931.
- 34 Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT et al. 5-aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left sided ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1988; 94: 1075-1079.
- 35 Buul MMC van, Mulder CJJ, Wiltink EHH et al. Retrograde spread of therapeutic enemas in patients with inflammatory bowel disease. *Hepato-Gastroenterol* 1989; 36: 199-201.
- 36 Tiel-van Buul MMC, Mulder CJJ, Royen EA van et al. Retrograde spread of mesalazine (5-aminosalicylic acid)-containing enema in patients with ulcerative colitis. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20 (3): 247-251. lues, and urinary excretion. *Gut* 1990; 31: 1271-1276.

## Geneesmiddelenbulletin

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

**Adviesraad:** dr H. Mattie (voorzitter), Leiden; P.C.M. van den Berg, anesthesist, Amsterdam; L. Bienfait, arts, Rijswijk; prof. dr J.R.B.J. Brouwers, Heerenveen; prof. dr E. van der Does, Rotterdam; S. Flikweert, huisarts, Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen; dr D.E. Grobbee, Rotterdam; prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam; dr J.V.T.H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A.L.M. Kerremans, Helmond; dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede; prof. dr M.F. Michel, Rotterdam; prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht; dr I.L.D. Nauta, Nijmegen; mw. dr B.C.P. Polak, Rotterdam; prof. dr A.J. Porsius, Utrecht; R.W. Zaadnoordijk, tandarts/kaakchirurg, 's-Gravenhage  
**Redactiecommissie:** prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; drs H. Buurma, Leiden; drs. W. Blijleven, Rijswijk; mw. drs. L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; dr J.W.A. van Loenhout, Amstelveen; prof. dr J.P. Nater, Groningen; mw. drs. M. Pannevis, Rotterdam  
**Redactiestaf/-secretariaat:** prof. dr M.N.G. Dukes, drs. W.G.M. Toenders / mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven, mw. M. Kloppe, mw. H.G. Oetomo-Ratha. Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070)3360370, Fax (070)3360589  
**Uitgever:** Wegener Tijl Medische Media, Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020)5182828, Abonnementen 06-0224222  
 Adreswijzigingen aan dit adres

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

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd 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.



## 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 december 1991, inkooprijzen excl. BTW.

### REMOXIPRIDE

*Roxiam® (Astra Pharmaceutica BV)*  
capsule met vertraagde afgifte 150 en 300 mg  
suspensie 25 mg/ml (180 ml)  
injectievloeistof 100 mg/ml (2 ml)  
Neurolepticum

Remoxipride is een gesubstitueerd benzamide met een structuur die sterk lijkt op die van sulpiride (Dogmatil®). Remoxipride heeft een zwakke centrale dopamine D<sub>2</sub>-receptor-antagonistische activiteit. De selectiviteit voor D<sub>2</sub>-receptoren is vergelijkbaar met die van sulpiride.

Na orale toediening van de capsule met vertraagde afgifte wordt remoxipride volledig geresorbeerd. De plasmaspiegel bereikt na 8 uur zijn maximum zodat éénmaal daagse toediening mogelijk is. Na toediening van de suspensie respectievelijk de intramusculaire injectie is dit 3 en 1 uur.

De meeste vergelijkende onderzoeken met remoxipride duurden 6 weken. De werkzaamheid van remoxipride (gem. 238 mg) en thioridazine (gem. 440 mg) in een onderzoek onder 61 chronisch schizofrene patiënten was vergelijkbaar. Opvallend was het hoge uitvalspercentage in de remoxipridegroep. In het enige placebo-gecontroleerde onderzoek, gedurende 4 weken onder 61 chronisch schi-

zofrene patiënten, bleek chloorpromazine (gem. 555 mg) significant beter werkzaam te zijn dan remoxipride (gem. 361 mg) dat vergelijkbaar was met placebo. Remoxipride bleek alleen een betere werkzaamheid dan placebo te hebben bij patiënten die eerder goed op antipsychotische therapie hadden gereageerd. Er zijn diverse kortdurende (4-6 weken) dubbelblind vergelijkende onderzoeken verricht waaruit bleek, dat remoxipride (150-600 mg/dag) in de acute fase van schizofrenie even effectief is als haloperidol (5-40 mg/dag). In het enige langdurende onderzoek onder 145 patiënten werd dit resultaat bevestigd. Op dit onderzoek is echter, wat de methodologie betreft, het nodige aan te merken. Het uitvalspercentage na 12 maanden was in de remoxipridegroep 85% en in de haloperidolgroep 88%. De redenen voor deze grote vroegtijdige uitval worden gebrekkig en onvolledig weergegeven. De interpretatie van gegevens uit het vergelijkend onderzoek over de frequentie van optreden van extrapiramidale bijwerkingen wordt bemoeilijkt omdat een gedeelte van de patiënten bij het begin van de therapie extrapiramidale verschijnselen had als gevolg van het gebruik van één of meer andere neuroleptica. Desondanks kan voorzichtig worden geconcludeerd worden, dat in vergelijking tot haloperidol met remoxipride relatief minder extrapiramidale verschijnselen optraden. Meer dan twee keer zo-

#### Plaatsbepaling

In kortdurende onderzoeken (4-6 weken) blijkt de werking van remoxipride bij schizofrenie vergelijkbaar te zijn met die van haloperidol en thioridazine, maar minder goed dan die van chloorpromazine. In deze kortdurende onderzoeken komen extrapiramidale en andere klassieke bijwerkingen, met uitzondering van slaperigheid, minder vaak voor dan bij haloperidol.

De werking en de bijwerkingen op langere termijn (6, 12 of meer maanden) zijn echter nog niet vol-

doende duidelijk door het ontbreken van goed opgezet dubbelblind vergelijkend onderzoek. In afwachting van dat onderzoek zijn er gezien de ruime ervaring met diverse andere neuroleptica weinig redenen om het middel voor te schrijven. De prijsstelling is een verhaal apart.

veel patiënten in de haloperidolgroep gebruikten verder anticholinergica. Van neuroleptica is bekend dat later in de behandeling, na maanden tot jaren, bewegingsstoornissen (m.n. tardieve dyskinesie) kunnen ontstaan, zowel tijdens als na de behandeling. Vanwege de beperkte ervaring met remoxipride tijdens langdurige behandeling kan vooralsnog niet worden uitgesloten dat ook remoxipride deze kunnen veroorzaken. Tot nu toe zijn er echter bij gebruik van remoxipride geen tardieve dyskinesieën gemeld. In vergelijking tot haloperidol vertoonde remoxipride in de kortdurende onderzoeken gemiddeld vaker slaperigheid als bijwerking maar minder vaak moeheid, tremor, concentratieverlies, acathisie, slaperigheid, stijfheid, droge mond, wazig zien en hypo- en akinesie. Over het gebruik van remoxipride tijdens de zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens om de schadelijkheid te kunnen beoordelen. Remoxipride gaat over in moedermelk zodat het geven van borstvoeding wordt ontraden. De toepassing bij cardiovasculaire aandoeningen (prikkelgeleidingsstoornissen, decompensatio cordis, coronairlijden en een recent myocardinfarct) is onvoldoende onderzocht zodat de grootst mogelijke voorzichtigheid wordt geadviseerd. Tot nu toe zijn echter geen klinisch relevante cardiovasculaire veranderingen waargenomen.

## VERGELIJKING VAN ANDERE NEUROLEPTICA

stofnaam	merknaam	gem. dag-dosis	kosten 30 dagen	bijbetaling 30 dagen
remoxipride	Roxiam caps 150 mg	300 mg	89,48	21,24
	caps 300 mg	300 mg	74,57	17,10
	susp. 25 mg /ml	300 mg	168,90	112,02
	inj.vlst. i.m. 100 mg /ml	300 mg	165,60	
haloperidol	Haloperidol tabl. 1 mg	8 mg	32,40	
	tabl. 5 mg	8 mg	28,08	
	drupp. 2 mg /ml	8 mg	38,11	

### LET OP!

#### ONZEKERHEID OVER GELIJKWAARDIGHEID HUMANE EN DIERLIJKE INSULINE

In de jaren tachtig werd de introductie van humane insuline, bereid door semi- of biosynthese, allerwegen toegejuicht. Patiënten die systemische of lokale allergische reacties op insuline van dierlijke oorsprong hadden ontwikkeld, verdroegen het humane insuline als regel zonder problemen<sup>1</sup>, hoewel allergische reacties ook met het humane produkt niet geheel te vermijden bleken.<sup>2</sup>

In de praktijk is echter wel duidelijk geworden dat de zeer vele patiënten die jarenlang goed zijn ingesteld op gezuiverde varkensinsuline geen voordeel hebben te verwachten van overschakeling op humane insuline.

Inmiddels wordt gesteld dat humane insuline in tenminste één opzicht achterblijft bij het dierlijke produkt. Er zijn aanwijzingen dat, wanneer bij een gebruiker van het humane produkt een hypoglykemische aanval optreedt, deze in mindere mate vóór kan worden opgemerkt door bepaalde prodromale symptomen, zoals transpireren, hongergevoel en duizeligheid. Zonder deze waarschuwingssymptomen is de patiënt minder goed in staat, tijdig te reageren door suiker in te nemen, voordat bewusteloosheid en eventueel zelfs hersenschade optreedt.<sup>3</sup> Daarentegen zou bij hypoglykemie tijdens gebruik van humane insuline vaker vermindering van con-

centratievermogen, verwarring en rusteloosheid vóór komen, symptomen waarvan men zich mogelijk niet bewust zal zijn.

Ondanks klinisch onderzoek<sup>4,5</sup> waarin het fenomeen bij gebruikers van humane insuline duidelijk naar voren komt, blijft een andere verklaring van het probleem mogelijk. Volgens sommigen is het uitblijven van prodromale symptomen niet zozeer een gevolg van het gebruik van humane insuline alswel van verschuivingen in de behandelingswijze van diabetes met als doel tot een strakkere controle van de bloedsuikerspiegel te komen. Deze verschuivingen vielen in de tijd samen met de komst van humane insuline.

Verder onderzoek is noodzakelijk. Op dit moment is het echter aan te bevelen een patiënt alleen over te schakelen van dierlijke op humane insuline indien er een goede reden voor is. Het is dan belangrijk om de patiënt te waarschuwen dat de prodromale symptomen van hypoglykemie anders en minder duidelijk kunnen worden dan men gewend is. Een wat minder scherpe instelling van de bloedsuikers kan de veiligheid overigens vergroten.

1. Bruni B, Barolo P, Blatto A et al. Treatment of allergy to heterologous monocomponent insulin with human semisynthetic insulin. *Diabetes Care* 1988; 11: 59.

2. Krans HMJ. Insulin, glucagon and oral hypoglycemic drugs. In: Duker MNG (ed). *Side Effects of Drugs Annual* 1988; 12: 358-364.

3. Dyer C. A case against human insulin? *Br Med J* 1991; 303: 601.
4. Egger M, Smith GD, Imhoof H et al. Risk of severe hypoglycaemia in insulin treated diabetes patients transferred to human insulin: a case control study. *Br Med J* 1991; 303: 617-621
5. Egger M, Smith GD, Teuscher AU et al. Influence of human insulin on symptoms and awareness of hypoglycaemia: a randomised double blind crossover trial. *Br Med J* 1991; 303: 622-626.

### ALLERLEI

#### STOPPEN MET ANTIHYPERTENSIVA IN DE HUISARTSENPRAKTIJK

Onlangs promoveerde mw M.C.M. van Kruijsdijk aan de KU Nijmegen op een onderzoek naar de mogelijkheid tot het succesvol beëindigen van medicatie met antihypertensiva in de huisartsenpraktijk<sup>1</sup>. Hieronder volgt een korte samenvatting van dit onderzoek.

#### INLEIDING

Prevalentiecijfers van hypertensie lopen in verschillende Nederlandse onderzoeken uiteen van 34-250 per duizend. Dit hangt onder meer af van de in deze onderzoeken gehanteerde criteria voor hypertensie. Bij het vaststellen van hypertensie dient ook rekening te worden gehouden met fenomenen als de variabiliteit van de bloeddruk ('regressie naar het gemiddelde') en het reageren op het opnemen van de bloeddruk met een tijdelijke bloeddrukstijging. Om de invloed van deze verschijnselen te verkleinen, dient herhaaldelijk te worden gemeten alvorens tot behandeling over te gaan. Dit wordt en werd mogelijk in de dagelijkse praktijk niet altijd gedaan. Aangezien de diagnose hypertensie zodoende ten onrechte kan zijn gesteld, is het zinvol, bij voor hypertensie behandelde patiënten, te onderzoeken of het mogelijk is de medicatie te staken zonder dat de bloeddruk wederom stijgt.

In het buitenland zijn in enkele populaties onderzoeken verricht naar de gevolgen van het stoppen van het gebruik van antihypertensiva. Hierbij bleken uiteenlopende percentages patiënten (15-70%) na zes maanden tot 12 jaar (afhankelijk v.d. vervolgperiode) geen medicatie meer nodig te



hebben. De uiteenlopende succespercentages houden vooral verband met het hanteren van verschillende criteria voor het opnieuw starten van de medicatie en verschillen in de ernst van de bestudeerde hypertensie.

In de huisartsenpraktijk is tot nu toe weinig onderzoek verricht naar de mogelijkheid medicamenteuze antihypertensieve behandeling te beëindigen. In één onderzoek bleek 37% van de gestopte patiënten na een jaar nog geen medicatie nodig te hebben.<sup>2</sup> Recent werd in een Engelse huisartsenpraktijk de medicatie gestaakt bij een groep hypertensiepatiënten met een goed ingestelde bloeddruk, die met monotherapie werden behandeld en geen eindorgaan schade hadden.<sup>3,4</sup> In totaal ging het om tien patiënten van 40-64 jaar. Bij één van hen steeg de diastolische bloeddruk (dbd) na twee maanden boven de 100 mm Hg. De overige negen ontvingen na twee jaar nog geen antihypertensiva. Geconcludeerd werd dat er vraagtekens dienen te worden gezet bij de noodzaak hypertensie te allen tijde levenslang te behandelen.

#### Vraagstelling en methode

De belangrijkste vraagstelling in het onderzoek luidde: Is het mogelijk om in de huisartsenpraktijk bij voor hypertensie behandelde patiënten de medicatie te staken zonder nadelig effect op de bloeddruk? Zijn voor een succesvolle beëindiging verklaringen te vinden?

Het onderzoek bestond uit drie fasen. In de **inventarisatieperiode** (4 maanden) werden alle bij de huisarts bekende hypertensiepatiënten geïnventariseerd. In de **stopperiode** (12 weken), werd bij de groep die aan de insluitcriteria voldeed de medicatie gestaakt. In de **vervolgperiode** (15 maanden) werden de patiënten die na de stopperiode normotensief bleven verder gevolgd.

#### De inventarisatieperiode

Aan het onderzoek werd meegewerkt door 58 huisartsen met een totale populatie van rond de 140.000 patiënten, waarvan er 3597 (2,6%) als hypertensiepatiënt stonden geregistreerd. Deze prevalentie is lager dan in andere onderzoeken wordt gevonden.

Na inventarisatie van de voor hypertensie behandelde patiënten volgde, na toepassing van de insluitcriteria,

de selectie voor een onderzoek waarbij de gebruikte antihypertensieve medicatie werd gestaakt. Van de geïnventariseerde patiënten voldeden er 592 (17%) aan deze criteria. Zij waren allen 70 jaar of jonger, hadden (voorzover bekend) geen cardiovasculaire aandoeningen, gebruikten matig gedoseerde medicatie en hadden minstens gedurende het laatste jaar een goed ingestelde bloeddruk van  $\leq 95$  mm Hg diastolisch en  $\leq 200$  mm Hg systolisch. (N.B. De Consensus en de NHG-Standaard Hypertensie hanteren als criterium een dbd  $\leq 95$ . De Consensus hanteert bovendien een sbd  $\leq 160$  mm Hg).

#### Stoppen van de medicatie

Van de patiënten die voor stoppen in aanmerking kwamen weigerde 22% aan het onderzoek deel te nemen. Nadat de medicatie werd gestopt, bleek bij 40% van de patiënten de bloeddruk te stijgen, bij 20% daalde deze en bij 40% bleef de dbd nagenoeg gelijk. Gemiddeld steeg de dbd van 89 naar 92 mm Hg. Bij 65% bleef de dbd  $< 95$  mm Hg, bij 79% bleef de dbd  $< 100$  mm Hg.

Na drie maanden was zodoende bij 59% van degenen die waren gestopt (7,5% van het oorspronkelijke totaal) de dbd nog beneden 95 mm Hg. Van de patiënten die de medicatie stakten, gebruikte na 18 maanden 44% nog geen medicatie (5,6% van het aanvankelijke totaal).

De kans op succesvolle beëindiging was groter naarmate de dbd vóór het staken van de medicatie lager was. Van de patiënten die jonger dan 55 jaar waren, bleken bij de mannen er meer succesvol de medicatie te hebben beëindigd dan bij de vrouwen. Hoe hoger de dbd bij het stellen van de diagnose was, des te geringer was de kans op succes. Dit was onafhankelijk van het aantal destijds verrichte metingen. Maar ook van de patiënten bij wie oorspronkelijk de diagnose na drie of vier metingen met een dbd van  $\geq 110$  mm Hg was gesteld, bleek nog 43% na staken een dbd onder de grenswaarde te houden.

De behandelingsduur, de voorheen gebruikte medicatie en de totale symptomenscore hadden geen invloed op de kans de medicatie met succes te kunnen beëindigen. Van de patiënten met een grotere mate van 'psychisch onwelbevinden' bleek een

grotere groep succesvol te kunnen stoppen. Voordat de medicatie werd gestaakt had een kwart van de patiënten, volgens eigen zeggen last van: 'nycturie', 'koude handen en voeten', 'hoofdpijn', 'duizeligheid', 'wazig zien', 'slaperig gevoel' en een 'verminderde interesse in sex'. In het algemeen hadden jongeren meer klachten dan ouderen en vrouwen meer dan mannen. Bij degenen die de stopperiode helemaal hebben doorlopen, namen de meeste klachten af. Bij de uitvallers daarentegen namen vrijwel alle klachten toe.

#### CONCLUSIES

Het onderzoeksresultaat, dat na drie maanden 59% en na 18 maanden 44% van de patiënten die de medicatie hebben gestaakt nog geen medicatie gebruiken, kan een aantal oorzaken hebben. De in de huisartsenpraktijk voor hypertensie behandelde patiënten vormen een zeer uiteenlopende groep. Hierbij speelt vooral de verschillende wijze waarop de diagnose is gesteld een rol. De grenswaarde waarbij van hypertensie wordt gesproken, is in de loop van de jaren veranderd en ligt nu hoger dan voorheen. Mogelijk is de hypertensie 'gezezen', doordat een opnieuw afstellen van de baroreceptoren heeft plaatsgevonden of de oorzaak van de hypertensie (bv. stress) inmiddels is verdwenen.

Tot zover een korte samenvatting van dit interessante onderzoek. Welke aanbevelingen kunnen nu op grond hiervan worden gedaan voor de praktijk?

#### AANBEVELINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- De procedure van de meest juiste 'diagnosestelling in de huisartsenpraktijk moet verder worden onderzocht. Volgens de NHG-Standaard Hypertensie kan een juiste schatting van de basale bloeddruk bij matige tot lichte hypertensie pas worden verkregen na vijf consulten, bij voorkeur over een periode van 3-6 maanden, met twee metingen per consult.<sup>5</sup>
- Huisartsen zouden bij patiënten die met een lichte hypertensie (een dbd  $\leq 105$  mm Hg) onder medicamenteuze

behandeling normotensief (een dbd  $\leq 95$  mm Hg gemiddeld gedurende tenminste het laatste jaar) zijn geworden, moeten proberen de medicatie te verminderen of te staken. Een geleidelijke vermindering van de dosering is meestal noodzakelijk omdat na abrupt beëindigen van sommige antihypertensiva een rebound-hypertensie kan ontstaan. Verder dient de patiënt nauwkeurig, frequent en gedurende langere periodes (6-12 maanden) door de huisarts te worden gecontroleerd.<sup>6</sup> Zodra de patiënt normotensief wordt verklaard zijn jaarlijkse metingen van de bloeddruk aan te bevelen.

1. MCM van Kruijsdijk. Hypertensie opnieuw gemeten - een onderzoek in de huisartsenpraktijk naar de medicamenteuze behandeling van hypertensie. Nijmegen 1991. Te bestellen door f 20,- over te maken op giro 3769929 t.n.v. M. van Kruijsdijk te Den Bosch o.v.v. 'proefschrift'.
2. Mitchell A, Haynes RR, Adsell CA et al. The likelihood of remaining normotensive following antihypertensive drug withdrawal. *J Gen Int Med* 1989; 4: 221-225.
3. Aylett M, Ketchin S. Stopping treatment in patients with hypertension. *Br Med J* 1991; 303: 345.
4. Burton R. Withdrawing antihypertensive treatment. *Br Med J* 1991; 303: 324-325.
5. Binsbergen JJ van, Grundmeyer HGLM, Hoogen JPH van den et al. NHG-Standaard Hypertensie. Huisarts en Wetenschap 1991; 34: 389-395.
6. Feen JA van der, Thien Th. Controle. In: Consensus diagnostiek en behandeling hypertensie. *Hart Bulletin* 1990; 21: 187-190.

## MAGISTRAAL

### BIJ JEUK GEEN ANTIHISTAMINICA OP DE HUID

Jeuk zonder duidelijke oorzaak kan worden behandeld met antipruritics, zoals menthol, fenol en kamfer. Uitwendig gebruik van antihistaminica bij jeuk wordt ontraden, omdat deze stoffen bij cutane toepassing sensibiliserend kunnen werken, Promethazine kan bovendien foto-allergische reacties veroorzaken. Het FNA heeft de voorschriften voor crèmes met de antihistaminica promethazine of tripelennamine om deze reden laten vervallen. De registratie van Phenergan<sup>®</sup> crème (promethazine) is al enige tijd

vervallen, Azaron<sup>®</sup> crème (tripelennamine) is daarentegen nog verkrijgbaar.

Gebleken is dat crèmes met promethazine en tripelennamine nog regelmatig worden voorgeschreven en afgeleverd. Geadviseerd wordt deze te vervangen door andere middelen, zoals bijvoorbeeld Menthol Strooipoeder FNA, Camphenol hydrogel FNA, Calaminelotion FNA of Lanettecrème FNA met 2% menthol.

Menthol Strooipoeder FNA bevat menthol 20 mg/g en talk; Camphenol FNA is een hydrogel met kamfer 3 mg/g en fenol 1,8 mg/g, geketoneerde alcohol en glycerol; Calaminelotion FNA bevat fenol 4 mg/ml, calamine 150 mg/ml, zinkoxide 50 mg/ml, aluminiummagnesiumsilicaat, natriumcitraat en glycerol.

## EPIDEMIOLOGIE

### STREPTOKINASE NA HARTINFARCT: VOORDELEN WEGEN OP TEGEN GERING RISICO

Bij een vers hartinfarct zijn er goede redenen om streptokinase als thrombolyticum te geven. Op tijd toegediend, leidt streptokinase tot vermindering van de mortaliteit, beperking van de infarctgrootte en een verbeterde ejectiefraction. Het gevaar van streptokinase wordt, naast andere bijwerkingen, gevormd door het risico van bloedingen. Vooral hemorrhagische cerebrovasculaire accidenten (CVA's) zijn ernstige complicaties. De vraag is hoe groot dit risico is?

Deze vraag is onderzocht door de zogenaamde GISSI-groep in Italië (GISSI: Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto miocardico). Bij dit onderzoek<sup>1</sup> kregen 5860 patiënten met een vers hartinfarct streptokinase, terwijl bij 5852 andere patiënten, eveneens met een vers hartinfarct, deze behandeling achterwege bleef. Patiënten met een recent CVA of TIA werden van het onderzoek uitgesloten. Beide groepen werden nauwkeurig gevolgd, onder andere met computertomografie, een gestandaardiseerde beoordeling van de ernst van het infarct en een blinde beoordeling door klinische experts.

In het eerste jaar na het hartinfarct trad in de behandelde groep een cerebrovasculair accident op bij 54 patiën-

ten, tegen 45 in de onbehandelde groep. Dit verschil is niet-significant. Wel was er een verschil in het tijdstip van optreden en de aard van de gevallen. In de behandelde groep traden 27 van de 54 gevallen op binnen de eerste dag, in de onbehandelde groep ontstonden slechts zeven van de 45 gevallen binnen de eerste dag, de overige 38 later. Zeven van de 54 accidenten in de behandelde groep waren hemorrhagisch, dus niet een gevolg van ischemie of trombose, en traden binnen één dag op. In de onbehandelde groep was geen van de 45 complicaties hemorrhagisch. Over de oorzaken van deze verschillen kan het onderzoek geen uitsluitel geven. (NB. Hierbij moet worden opgemerkt, dat van de meeste patiënten geen CT-scan of autopsie beschikbaar was, zodat de oorzaak ongedefinieerd was).

Van de in totaal 99 (54 + 45) patiënten met een CVA overleed 47% tijdens verblijf in het ziekenhuis tegen 11,6% van de patiënten die geen CVA hadden. Na één jaar waren deze getallen 63, resp. 19%. Bij de patiënten met een CVA was de mortaliteit zowel op de korte termijn als na één jaar voor de met streptokinase behandelde en de onbehandelde groep vergelijkbaar.

Overigens vond de GISSI-groep, dat een hogere leeftijd, een relatief ernstig infarct en een infarct in de voorwand, risicofactoren zijn voor een CVA.

### Conclusie

Uit dit onderzoek blijkt dat toediening van streptokinase na een recent hartinfarct wel het patroon en het tijdstip van cerebrovasculaire accidenten beïnvloedt, maar niet of nauwelijks het aantal ervan. Dit kleine risico valt weg tegen de voordelen die het gebruik van streptokinase na een infarct heeft.

Momenteel wordt in enkele grote onderzoeken (o.a. GUSTO) bestudeerd welke combinatie van middelen, zoals streptokinase, heparine, alteplase en acetylsalicylzuur, in welk behandelingschema het beste resultaat geeft als trombolytische behandeling na een hartinfarct.

Maggioni AP, Franzosi MG, Farina ML et al. Cerebrovascular events after myocardial infarction: analysis of the GISSI trial. *Br Med J* 1991; 302: 1428-1431.

**FTO****EEN GOEDE VOORBEREIDING IS HET HALVE WERK**

Tijd is geld, en tijd voor overleg is schaars. Een FTO-bijeenkomst moet daarom zo goed mogelijk worden benut. Een goede voorbereiding van het FTO is hierbij een absolute voorwaarde.

In de eerste plaats omdat een onderwerp inhoudelijk goed moet worden uitgediept. FTO is niet bedoeld om vragen op te roepen of open einden te laten bestaan, maar om antwoorden te geven en duidelijkheid te creëren. In de tweede plaats is een goede voorbereiding noodzakelijk omdat een FTO-bijeenkomst daardoor gestructureerder, en dus efficiënter verloopt. Het onderwerp wordt afgeperkt en de discussie gestroomlijnd. Voorkómen wordt dat zijpaden worden ingeslagen en/of stokpaardjes worden bereden.

Hoe ziet een optimale voorbereiding er uit? Afhankelijk van wat men met het FTO wil, zijn op deze vraag meer antwoorden mogelijk. Wil men aan de hand van literatuurstudie een onderwerp bespreken of stelt men de dagelijkse praktijk centraal? Wil men vooral worden geïnformeerd of wordt er naar gestreefd om gezamenlijke richtlijnen op te stellen? De voorbereiding van het FTO zal er steeds anders uitzien. Een aantal algemene tips kan echter wel worden gegeven:

1. Betrek zowel een huisarts als een apotheker bij de voorbereiding. Integratie van beide invalshoeken is van groot belang en voorkómt een eenzijdige invulling van het FTO-overleg.
2. Inventariseer onder de deelnemers wat er leeft en welke vragen er zijn over het te behandelen onderwerp.
3. Perk het onderwerp af. Dit kan naar indicatie of geneesmiddel, maar ook naar lokalisatie, acuut vs chronisch, enz..
4. Maak een **beknopte** voorbereidende notitie.
5. Geef hierin duidelijk aan of, en waarover besluiten moeten worden genomen.
6. Overzichten van het voorschrijfgedrag zijn vaak zeer illustratief en

verhelderend. 'Schrijf ik dat middel toch nog zo vaak voor?' Een grafiekje zegt vaak meer dan een cijfermatig overzicht.

7. Begin ruim op tijd met de voorbereiding. De deelnemers moeten de notitie tijdig krijgen toegestuurd om zich op het FTO te kunnen oriënteren.
8. Soms is het aan te bevelen dat degenen die het FTO hebben voorbereid ook het verslag ervan maken. Zij zijn immers het meest in het onderwerp ingewerkt.
9. Zorg dat alle deelnemers een keer een FTO voorbereiden.

**KOSTE-WAT-HET-KOST?****DE VERLEIDING**

Werd in het novembernummer van Gebu Prikbord in de rubriek 'Variaties' nog verbazing uitgesproken over het feit dat de nieuwe 25 mg tablet van Tenormin® f 0,51 kost, terwijl één tablet Unibloc® 25 mg met dezelfde werkzame stof atenolol maar f 0,29 kost, nu blijkt met ingang van 1 november 1991 de prijs van Unibloc ineens te zijn verhoogd. En wel naar - u raadt het al - f 0,51. Overigens blijkt dat ook de prijzen van de andere toedieningssterkten van Unibloc®, te weten de 50 en 100 mg tabletten, gelijk zijn getrokken met de overeenkomstige sterkten van Tenormin®. Sarva Syntex Nederland BV de producent van Unibloc®, heeft hiermee de twijfelachtige eer om tot de grootste prijsstijgers van de maand november te behoren.

Bravo Sarva Syntex! Eerst wordt door een lage prijs een marktaandeel opgebouwd, vervolgens wordt de prijs verhoogd. De boodschap voor de voorschrijver luidt: schrijf niet langer de merknaam voor, maar steeds de merkloze, generieke naam zodat de apotheker het goedkoopste middel af kan leveren.

**GVS**

In het GVS is per 1 december 1991 weer een aantal zaken veranderd. In deze rubriek noemen we enkele wijzigingen.

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

**NIET INGEDEELD BIJ ANDERE ONDERLING VERVANGBARE GENEESMIDDELEN EN DUS VOLLEDIG VERGOED**

Livostin®-oogdruppels met als werkzame stof levocabastine, een H<sub>1</sub>-receptorblokkerend antihistaminicum, is op bijlage 6 geplaatst. Het indicatiegebied is de behandeling van klachten van allergische conjunctivitis. Er zijn geen andere H<sub>1</sub>-antihistaminicum oogdruppels op de Nederlandse markt.

N.B. De fabrikant heeft aangekondigd dat de naam Livostin® zal worden gewijzigd in Livocab®.

**WEL INGEDEELD BIJ ONDERLING VERVANGBARE GENEESMIDDELEN**

- Van de calciumantagonist Lomir® (isradipine) zijn twee nieuwe presentatievormen geïntroduceerd: een SRO-capsule 2,5 mg en een SRO-capsule 5 mg.
- Rozex® hydrogel en Elyzol® hydrofiele crème (beide met de werkzame stof metronidazol) zijn van bijlage 6 naar één groep van onderling vervangbare geneesmiddelen op bijlage 5 verplaatst.
- Van het triazoliderivaat Diflucan® (fluconazol) is een nieuwe presentatievorm geïntroduceerd: een capsule van 200 mg.
- Zoladex® implantatiestaafje, Lucrin® depot injectiepoeder en Decapeptyl CR® injectiepoeder (alle 3 met als werkzame stof een gonadoreline) zijn van bijlage 6 naar één groep van onderling vervangbare geneesmiddelen op bijlage 5 geplaatst.
- Tenslotte zijn de inhalatievloeistoffen met  $\beta_2$ -sympathicomimetica van bijlage 6 naar bijlage 5 verplaatst. Het gaat hier om de volgende werkzame bestanddelen: fenoterol, salbutamol en terbutaline.

**HET GVS EN DE AWBZ**

Per 1 januari 1992 worden de geneesmiddelen overgeheveld naar de

AWBZ. Daardoor gaat het GVS ook gelden voor particulier verzekerden. Voor de ziekenfondsverzekerden en de verzekerden volgens een standaard(pakket)polis verandert er in de praktijk niets. Zij gaan weliswaar meer premie betalen voor de AWBZ, maar daar staat tegenover dat de ziekenkostenpremie daalt.

Voor particulier verzekerden verandert er per 1 januari wél het één en ander. In de eerste plaats gaat voor hen het GVS gelden, hetgeen betekent dat ook zij voor de keus kunnen worden gesteld: wel of niet bijbetalen. Gezien de ervaringen, die tot nu toe met het GVS zijn opgedaan, is het niet te verwachten dat dit veel problemen op zal leveren.

Daarnaast gaat voor deze groep de prescriptieregeling gelden. Dus ook voor hen wordt de per recept uit te schrijven hoeveelheid geneesmiddelen beperkt.

## PROMOTIONELE ACTIVITETEN

### DE VERPLEGING WEEFT WEL WAAR ABRAHAM DE MOSTERD HAALT

Enige tijd geleden (Gebu 1991; 25 (nr 9): 37) besteedden we aandacht aan de campagne rond de introductie van ondansetron (Zofran®), die opviel door foto's van kartonnen bekkens om te braken.

Na dit vrij ingetogen en sobere begin van de campagne op het beladen gebied van de behandeling van kanker, wordt nu duidelijk een andere koers ingeslagen. In advertenties worden emotionerende kleurenfoto's afgedrukt van jonge kankerpatiënten met kale hoofden en een flauwe glimlach op het gezicht. De teksten maken duidelijk wat hier aan de hand is: 'Bij veel patiënten was er kortgeleden ook nog sprake van braken en misselijkheid'..... 'Maar braken en misselijkheid is voor veel patiënten nu gelukkig verleden tijd'. Uiteraard allemaal dankzij ondansetron.

Werkelijk alle remmen worden losgelaten in het hoogglanzende boekwerkje 'Zofran in de praktijk - eerste ervaringen in Nederland -1', dat bestaat uit gesprekken over ondansetron met enkele oncologen, verpleegkundigen en patiënten. Tot vervelens toe wordt hierin gemeld dat de verple-

ging nu niet meer met braakbekentjes zou hoeven sjouwen en eindelijk meer tijd aan de patiënt kan besteden. Eén van de in de tekst, overigens anoniem, opgevoerde artsen aarzelt niet om te spreken van een 'wondermiddel'. En een verpleegster meent: 'De verpleging is goed op de hoogte en weet best waar Abraham de mosterd haalt en ook waar je Zofran haalt'. Hierbij moet echter worden opgebokst tegen ziekenhuisapothekers en directies die vanwege de hoge kosten van ondansetron (f. 32,82/tablet!) een restrictief beleid voorstaan. Het is verbluffend dat in het 102 pagina's tellende boekje zelfs niet in één regel wordt uitgelegd hoe deze prijs tot stand is gekomen. Wel wordt onder meer een arts opgevoerd die zegt: 'Nu zijn wij zover, dat we zeggen: je kunt ons nog veel meer vertellen met je budget. Als dokters zijn wij helemaal niet geïnteresseerd in wat het kost'. Een verpleegkundige legt voorts uit hoe bestaande afspraken omzeild kunnen worden: 'Wat je officieel niet mag doen is een patiënt een recept meegeven voordat hij opgenomen wordt en zo zijn eigen Zofran® mee laten nemen. Op die manier wordt het toch binnen geloodst en dan is het helemaal niet meer tegen te houden'.

### Ondansetron in de praktijk

Ondansetron is in de praktijk ongetwijfeld een waardevolle aanvulling gebleken bij de preventie van misselijkheid en braken ten gevolge van chemo- en radiotherapie. Recente onderzoeken bevestigen echter nog eens onze eerdere plaatsbepaling (Gebu 1991; 25 (nr 5): 7), waarin wordt gepleit voor een zeer selectief gebruik van ondansetron, dat wil zeggen alleen bij patiënten die na het sterk emetogene cisplatine onvoldoende reageren op metoclopramide, al of niet gecombineerd met dexamethason.

Vergelijkend onderzoek<sup>2</sup> liet zien, dat 24-48 uur na behandeling met cisplatine 30% van de patiënten met oraal ondansetron goed reageerde tegen 78% van de patiënten met de combinatie ondansetron/dexamethason oraal. Deze resultaten met ondansetron als monotherapie zijn slechter dan in eerdere onderzoeken waarbij het effectiever was dan hoge doses metoclopramide, in het bijzonder gedurende de eerste acht uur. Hoewel

bij zeer emetogene chemotherapie de combinatie ondansetron/dexamethason bij de grote meerderheid van de patiënten effectief blijkt, is vergelijkend onderzoek met de combinatie metoclopramide/dexamethason nog steeds zeer gewenst.

Een ander onderzoek<sup>3</sup> bij minder emetogene chemotherapie zonder een platinumverbinding vergeleek het effect van intraveneus ondansetron 4 mg met i.v. dexamethason 8 mg, beiden gevolgd door orale onderhoudsbehandeling. Wat de controle van de acute emesis betreft werd geen verschil gevonden, terwijl tijdens de emesis in de vertraagde fase (2-5 dagen) dexamethason een significant beter resultaat (87%) gaf dan ondansetron (72%).

Geconcludeerd kan worden dat een beleid van zeer selectief gebruik van ondansetron wordt ondersteund door nieuwe onderzoeksfeiten en dat hiermee aanzienlijke kosten kunnen worden bespaard. Het geven van adviezen om de budgettering te ontduiken is volstrekt ongepast.

1. Zofran in de praktijk. Glaxo, Nieuwegein 1991.
2. Smith DB, Newlands ES, Rustin GJS et al. Comparison of ondansetron and ondansetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. *Lancet* 1991; 338: 487-490.
3. Jones AL, Hill AS, Soukop M et al. Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Lancet* 1991; 338: 483-487.