

SYMPTOOMBEHANDELING BIJ PATIENTEN IN DE TERMINALE FASE VAN ONGENEESLIJKE AANDOENINGEN

6 **ALGEMENE PRINCIPES EN VERANDERINGEN IN DE TOLERANTIE (1)**

8 **MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN DYSPNOE (2)**

PRIK BORD

7 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**
Moclobemide (Aurorix[®])

8 **VARIATIES**
Busereline (Suprecur[®])

9 **LET OP!**
Convulsies als gevolg van chinolonen

9 **ALLERLEI**
Gouden pil 1991

9 **MAGISTRAAL**
Richtlijnen voor het voorschrijven van preparaten die in de apotheek worden bereid

11 **EPIDEMIOLOGIE**
Recente onderzoeken met β -blokkers en diuretica bij ouderen met hypertensie: afname morbiditeit en mortaliteit

11 **BOEKENPLANK**
Kiezen en delen - keuzen in de geneesmiddelenzorg

12 **CORRECTIE**

SYMPTOOMBEBANDELING BIJ PATIENTE ONGENEESLIJKE AANDOENINGEN:

ALGEMENE PRINCIPES EN VERANDERINGEN

INLEIDING

Bij patiënten in de terminale fase van een ongeneeslijke aandoening, zoals AIDS of diverse vormen van kanker, staat het bevorderen van de kwaliteit van hun leven centraal. De levenskwaliteit is vooral gebaat bij een benadering die zich op 'heel de mens' richt en die niet alleen de medische aspecten, maar ook de verpleegkundige en psychosociale dimensies van de zorg erbij betreft. De tak van de geneeskunde, die zich met het bovenstaande bezighoudt, zou naar analogie van de ontwikkelingen in de Angelsaksische landen 'palliatieve geneeskunde' kunnen worden genoemd.

Medicamenteuze ondersteuning is een belangrijk onderdeel van deze 'totale' benadering, in het bijzonder bij de bestrijding van hinderlijke symptomen. Enige tijd geleden werd in het Geneesmiddelenbulletin de medicamenteuze behandeling van pijn bij patiënten met kanker belicht (Gebu 1989; 23: nr 2). In deze en volgende afleveringen komt het medicamenteuze aspect bij de behandeling van enkele andere, veel voorkomende hinderlijke symptomen bij terminale ziekte aan de orde. Achtereenvolgens worden besproken:

1. principes van de symptoombehandeling en veranderingen in de tolerantie
2. dyspnoe
3. misselijkheid en braken
4. tumorregressie en ontstekingsremming met corticosteroiden
5. blaasproblematiek
6. psychische problemen
7. obstipatie

SYMPTOOMBEBANDELING: ENIGE GRONDREGELS

Bij de meeste patiënten in de terminale fase is een aantal - zowel specifieke als algemene - maatregelen nodig om een bepaald, hinderlijk symptoom onder controle te krijgen. Zo zal de specifieke behandeling van bijvoorbeeld dyspnoe kunnen bestaan uit het toedienen van zuurstof, het bevorderen van expectoratie door houdingsdrainage en het toepassen van geneesmiddelen. Daarnaast zal echter ook door een vertrouwenwekkende omgeving angst en onzekerheid zoveel mogelijk moeten worden teruggedrongen. Alleen wanneer aandacht aan al deze aspecten wordt geschonken kan het symptoom adequaat worden bestreden.

Algehele zwakte, moeheid en anorexie bepalen in belangrijke mate het bestaan van de terminale patiënt. Het gevoelsleven van deze patiënten wordt bovendien gekleurd door de psychosociale last, die de ziekte hem of haar op de schouders legt. Velen lijden onder angsten en zijn neerslachtig. Sommigen koesteren wrok over (vermeende) gemiste kansen bij de behandeling van de oorspronkelijke ziekte.

Een belangrijk kenmerk van 'palliatieve geneeskunde' is dat deze zich niet alleen op de patiënt richt, maar ook op diens naaste omgeving. Behandeling heeft alleen kans van slagen wanneer de naaststaanden direct worden betrokken bij de behandeling.

Nog afgezien van deze algemene facetten bestaat het probleem dat de patiënt in de terminale fase van het leven anders kan reageren op geneesmiddelen, enerzijds vanwege een gewijzigde farmacokinetiek, anderzijds als gevolg van een veranderde tolerantie. Bovendien krijgt in de terminale fase de afweging tussen het potentiële voordeel en het risico van een bepaald geneesmiddel een andere dimensie.

VERMINDERDE TOLERANTIE DOOR VERANDERINGEN IN DE FARMACOKINETIEK

1. Een gewijzigde weefselsamenstelling van het lichaam kan verschuivingen veroorzaken in het verdelingsvolume van toegediende geneesmiddelen. Reductie van het vetweefselcompartiment als gevolg van cachexie verkleint het verdelingsvolume en verhoogt daarmee de plasmaconcentratie van de in vet oplosbare geneesmiddelen. Omdat er minder van het geneesmiddel in het vetweefsel wordt opgenomen zal dus eenzelfde dosering bij een cachectische patiënt in een relatief hoge plasmaspiegel resulteren. Het goed in vet oplosbare diazepam is hiervan een belangrijk voorbeeld.

Bij dehydratie zal het waterhoudende compartiment kleiner zijn met als gevolg een verkleining van het verdelingsvolume voor de in water oplosbare geneesmiddelen en daardoor een hogere plasmaconcentratie.

2. Daling van het albuminegehalte in het plasma betekent dat voor geneesmiddelen die zich in belangrijke mate aan albumine binden er een relatieve toename zal zijn van de niet aan eiwit gebonden - dus werkzame - fractie in het bloed. Ook dit zal een versterking van het effect tot gevolg hebben, dat met name tot uiting zal komen bij cachectische patiënten.¹

*Dr B.J.P. Crul, onder medeverantwoordelijkheid van de redactie-commissie

N IN DE TERMINALE FASE VAN

GEN IN DE TOLERANTIE (1)*

3. Afname van de lever- en nierfunctie als gevolg van de primaire ziekte dan wel van geneesmiddelentoxiciteit of van verminderde perfusie bij daling van het hartminuutvolume, kan leiden tot stoornissen in het metabolisme en de uitscheiding van geneesmiddelen.² Een bekend voorbeeld is de patiënt die icterisch wordt en bij gelijkblijvende inname van morfine door een verminderde afbraak suf wordt.

Al deze omstandigheden kunnen leiden tot een **cumulatie** van het geneesmiddel en zijn metabolieten. Wanneer de bloedspiegels een kritisch niveau hebben overschreden, kan dit snel tot een ernstige verslechtering van de algemene toestand van de patiënt leiden. ■

VERHOOGDE TOLERANTIE: DIVERSE OORZAKEN

Terwijl bovengenoemde kinetische veranderingen tot een versterking van het geneesmiddeleffect kunnen leiden, kunnen andere factoren de tolerantie bij sommige terminale patiënten juist verhogen:

- a. Door veranderingen in het slijmvlies van de maag en de dunne darm, en een verminderde doorbloeding van het splanchnicusgebied kan de resorptie van oraal ingenomen geneesmiddelen afnemen.³
- b. Farmacologische tolerantie kan bij tal van geneesmiddelen optreden wanneer zij reeds lange tijd zijn toegediend, zoals bij de terminale patiënt vaak het geval is. ■

BELEID BIJ HET GENEESMIDDELEN- GEBRUIK

Nog afgezien van een mogelijke versterking of vermindering van het effect kan het gebruik van geneesmiddelen bij terminale patiënten worden gecompliceerd door het feit dat het nodig kan zijn vele geneesmiddelen tegelijk toe te dienen. Ongewenste interacties kunnen het beeld dan vertroebelen.

Het is dan ook raadzaam om het geneesmiddeengebruik van de patiënt aan een kritisch onderzoek te onderwerpen en daarbij middelen die niet strikt noodzakelijk zijn, te schrappen. Het gebruik van geneesmiddelen die bedoeld zijn als preventie op lange termijn, zoals de antihypertensiva, wordt bijvoorbeeld minder relevant.

Ook dan kan de uiteindelijke reactie van de patiënt op de toediening van geneesmiddelen echter onvoorspelbaar blijken. De juiste dosering kan het best op geleide van het klinisch effect door middel van titratie worden vastgesteld. Afhankelijk van de indicatie, de urgentie van de aandoening en de aard van het geneesmiddel moet naar boven of naar beneden worden getitreerd.

Over het algemeen heeft bij symptoombehandeling inname van geneesmiddelen op vaste tijdstippen de voorkeur. Meestal is een continue medicatie toch nodig om het optreden van de ongewenste symptomen te voorkómen of te onderdrukken. Inname op 'zo nodig'-basis loopt achter de feiten aan.

Bij het instellen van de medicatie is het van belang de patiënt of de verpleging een formulier ter hand te stellen waarop de tijden, het soort geneesmiddel en de reden waarvoor het moet worden ingenomen staan vermeld. Verder kan de patiënt worden gevraagd een dagboek bij te houden, waardoor de effecten van de behandeling gemakkelijker kunnen worden geëvalueerd. Een dergelijke aanpak verhoogt het vertrouwen van de patiënt in de therapie en de therapietrouw aanzienlijk. ■

Trefwoorden: terminale fase, symptoombehandeling in de - , veranderde tolerantie in de -

Stofnaam
diazepam

Merknaam[®]
Diazemuls, Diazepam (div.fabr.),
Stesolid, Valium

LITERATUURREFERENTIES

1. Jusko W, Gretch M. Plasma and tissue binding of drugs in pharmacokinetics. *Drug Metabol Rev* 1976; 5: 55-59.
2. Roberts R, Wilkinson G, Branch R. Effect of age and parenchymal liver disease on the dispositioned elimination of chlordiazepoxide. *Gastroenterology* 1978; 75: 479-485.
3. Smucker D, Wang R in: CRC handbook on aging-biological sciences, vol. 3. The effect of aging on digestive processes, 235-285. Ed. Masoro E. West Palm Beach, Florida. CRC Press 1981.

DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN DYSPNOE (2)*

INLEIDING

Dyspnoe kan worden omschreven als het gevoel van een bemoeilijkte ademhaling. De klachten kunnen luiden: kortademigheid, beklemde borst, ademnood, vermoeidheid of verstikkingsgevoel. Soms kan de omschrijving een aanduiding zijn van de mogelijke oorzaak van de dyspnoe. Om een adequate behandeling te kunnen instellen, zal echter door onderzoek de oorzaak zo goed mogelijk moeten worden vastgesteld.

Dyspnoe kan vele oorzaken hebben (zie tabel 1 voor de meest voorkomende bij de terminale patiënt met een ongeneeslijke aandoening).

| 1. Oorzaken van dyspnoe bij de terminale patiënt met een ongeneeslijke aandoening | |
|---|---|
| skeletomusculair | bepaalde thoraxwand excursies diafragma-paralyse |
| pulmonaal | luchtwegobstructie lymphangitis carcinomatosa infectie verlies van functioneel longweefsel/ pneumonitis, fibrose pleuravocht pneumothorax |
| cardiaal | pericarditis decompensatio cordis |
| vasculair | longembolie vena cava superior-syndroom |
| extrathoracal | anemie neurologisch lijden diafragma hoogstand (ascites of subileus) |

Soms zal de maligne aandoening zelf met zijn complicaties reden zijn voor de dyspnoe. In andere gevallen berusten de klachten op een verergering van een onderliggend pulmonaal of cardiaal lijden dat los staat van het maligne proces. In nog andere gevallen zal de dyspnoe vooral op angst berusten.

Om een diagnose te stellen zal naast lichamelijk onderzoek ook beeldvormend onderzoek van de thoraxorganen, electrocardiografie en bloedgasanalyse nodig zijn en, indien dit mogelijk is, longfunctie-onderzoek voor en na

toediening van bronchusverwijdende farmaca. Geven deze onderzoeken onvoldoende verklaring voor de dyspnoe, dan is bronchoscopie te overwegen. De uitgebreidheid van het onderzoek zal mede worden bepaald door de toestand en de prognose van de patiënt. ■

BEHANDELING

De niet-medicamenteuze behandelingen van dyspnoe, zoals radiotherapie, de toepassing van laser of het plaatsen van bronchusprothesen blijven hier buiten beschouwing. De behandeling van dyspnoe met geneesmiddelen zal vaak enigszins empirisch zijn, zonder dat er een goede wetenschappelijke onderbouwing van dosis en effectiviteit voor handen is. Individuele aanpassingen en het uitproberen van de effectiviteit blijven geboden (zie tabel 2). Een behandeling waarbij bijwerkingen optreden die hinderlijk zijn voor de patiënt dan wel acuut gevaar opleveren, zal moeten worden vermeden. Problemen zoals verslaving of bijwerkingen die op lange termijn ontstaan, zullen in deze levensfase niet van belang zijn.

Sympathicomimetica met β_2 -adrenerge werking

De β_2 -sympathicomimetica veroorzaken bronchusverwijding door verslapping van de bronchiale gladde musculatuur. Zij komen daarom slechts in aanmerking indien dyspnoe op bronchoconstrictie berust. Deze middelen zijn effectief bij de behandeling van zowel acute situaties als ook van recidiverende of chronische bronchospasmen. Hinderlijke bijwerkingen bij sommige patiënten zijn tremoren, transpiratie, lusteloosheid en hartritme stoornissen. Terughoudendheid is geboden bij patiënten met hartaandoeningen of hyperthyreoïdie. Na inhalatie treedt het effect binnen enkele minuten op. Afhankelijk van de mogelijkheden van de patiënt kan worden gekozen voor dosis-aërosolen al of niet met voorzetkamer, droge poederinhalatoren of verneveling. Een goede instructie van de patiënt blijft nodig. Mocht deze wijze van toediening, die de voorkeur heeft, niet mogelijk zijn, dan valt orale toediening te overwegen.

Parasympatholytica

Ook deze middelen hebben een bronchusverwijdende werking onder meer vanwege hun anticholinergische eigenschappen. Deze eigenschappen betekenen echter tevens dat de secretie van de bronchiaalboom afneemt, waardoor het ophoesten van mucus kan worden bemoeilijkt. Verder hebben deze preparaten de bekende bijwerkingen van de anticholinergica, welke onder meer tot urineretentie, mydriasis en accommodatiestoornissen kunnen leiden. Bij toediening in inhalatievorm zijn de anticholinerge bijwerkingen minder uitgesproken.

Xanthinederivaten

Ook theofyllinepreparaten doen de bronchiale spieren verslappen. Zij kunnen tevens de mucociliaire klaring bevorderen en de activiteit van de slijmproducerende cellen

*Dr. J Festen, onder medeverantwoordelijkheid van de redactie-commissie

doen afnemen. Extrapulmonale effecten kunnen echter leiden tot misselijkheid, buikpijn, slapeloosheid of agitatie, versterkte diurese en (vooral bij hogere doses of gepre-disponeerde patiënten) tot hartklachten. *Cave*: de afbraak vindt voornamelijk plaats in de lever, en vooral bij lever-functiestoornissen worden gemakkelijk te hoge spiegels bereikt - in het bijzonder bij de aanwezigheid van decompensatio cordis. Bij de terminale patiënt is het daarom alleen verantwoord theofyllinepreparaten toe te dienen, indien de plasmaspiegel wordt gecontroleerd. Nagestreefd wordt een plasmaspiegel tussen 7 en 15 mg/l.

Corticosteroiden

Corticosteroiden kunnen nuttig zijn omdat zij, ongeacht de oorzaak, ontstekingsreacties onderdrukken en tevens de oedeemvorming verminderen. Zij worden vooral toegepast bij bronchospasme, omdat deze effecten die van de bronchodilatoren complementeren. Zij worden - hoewel hun werking niet duidelijk is bewezen - eveneens gebruikt bij het vena cava superior-syndroom, pneumonitis ten gevolge van lokale radio- of chemotherapie en bij lymphangitis carcinomatosa. Ondanks de veelzijdige farmacologische effecten van de corticosteroiden is bij dyspnoe de uiteindelijke werking slechts een onderdrukking van de symptomen, waarbij de oorzaak niet wordt weggenomen.

De (gluco)corticosteroiden hydrocortison en cortison hebben ook in mindere mate een mineralocorticoïde werking. Er bestaat dus een kans op zout- en waterretentie met mogelijk decompensatio cordis. Ook een ontregeling van de suikerstofwisseling kan optreden. De katabole effecten kunnen uitgesproken aanwezig zijn, zeker bij patiënten in een eindfase van hun ziekte. Myopathie kan zeer hinderlijk zijn. Psychische effecten zijn mogelijk: euforie (die nuttig kan zijn) dan wel depressie. Toediening per inhalatie is alleen zinvol als de benauwdheid berust op een specifieke bronchiale hyperreactiviteit.

Lisdiuretica

De krachtig werkende lisdiuretica zijn geschikt voor de behandeling van oedeem van cardiale, renale of hepatische oorsprong. Ze zijn daarom van waarde wanneer dyspnoe te wijten is aan vochtretentie, en indien deze laatste niet op zoutbeperking of andere middelen reageert.

Een problematische bijwerking voor de verzwakte patiënt kan hypovolemie zijn. Dit is vooral het geval bij bejaarden of zieken die onvoldoende vocht opnemen of te veel vocht verliezen. Verder kan hypokaliëmie een probleem zijn. Dit is vooral van betekenis bij patiënten die braken of diarree hebben en bij patiënten die met digitalis, corticosteroiden of laxeremiddelen worden behandeld. Voorts kan hyponatriëmie, hyperurikemie en hyperglykemie voorkomen. De krachtige diurese kan problematisch zijn bij patiënten met een neiging tot urineretentie.

Codeïne

Centraal werkende hoestprikkeldepende geneesmiddelen zullen vooral nodig zijn bij de patiënt bij wie hoest hinderlijk is. Ten aanzien van de dyspnoe kunnen zij juist averechts werken, want zij onderdrukken tevens het ademhalingscentrum en door het bevorderen van het vrijkomen van histamine kunnen zij een bronchospasme verergeren. Een voordeel is dat stoffen zoals codeïne euforiserend kunnen werken. Omdat deze stoffen in de lever worden gemetaboliseerd, zal aanpassing van de dosis noodzakelijk

zijn bij leveraandoeningen. Noscapine heeft als voordeel dat het geen depressie van het ademhalingscentrum noch obstipatie veroorzaakt.

Acetylcysteïne, carbocysteïne en mercapto-ethaan-sulfonzuur

Deze mucolytica zijn aangewezen wanneer taaie mucus de luchtwegen verstopt. Zij blijken effectief wanneer zij worden toegepast door verneveling of directe instillatie in de bronchiaalboom. De effectiviteit van orale toediening is tot nu toe nooit overtuigend aangetoond.

Tetracycline en bleomycine

Hoewel tetracycline een antibioticum is en bleomycine een cytostaticum, worden zij toegepast bij de behandeling van pleuritis omdat beide na intrapleurale toediening een scleroserend effect hebben. De twee middelen lijken even effectief te zijn. Hinderlijke bijwerkingen zijn koorts na de toediening, en pijn ten gevolge van de pleuraprikkeling. Eerst moet worden leeggepuncteerd. Alleen bij een prognose van meer dan enkele weken is intrapleurale toepassing van deze medicatie te overwegen.

Zuurstof

Als symptomatische therapie kan zuurstof effectief zijn bij hypoxie door onder andere pneumonitis, lymphangitis carcinomatosa en bronchospasme. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten, die reeds neigen tot koolzuurretentie en hypoxie. Zij kunnen afhankelijk zijn geworden van deze prikkel om de ademhaling voort te zetten! Alvorens zuurstof toe te dienen is het daarom wenselijk na te gaan of de arteriële zuurstofspanning is verlaagd.

Beleid bij resistente dyspnoe

Lukt het niet met de genoemde maatregelen de dyspnoe te bestrijden, dan moet een beleid worden gevoerd, waardoor de dyspnoe door de patiënt niet meer als hinderlijk wordt ervaren. Dit betekent toedienen van morfine, zonedig intraveneus, op geleide van de klachten. ■

Trefwoorden: dyspnoe; medicamenteuze behandeling van -

| Stofnaam | Merknaam® |
|----------------------------|---|
| acetylcysteïne | Acetylcysteïne (div.fabr.), Acetylcysteïne inj. vlst. FNA, Cystamucil, Flui-mucil, Hoestil, Mucocil, Mukinex, Pectomucil, Pharmucil |
| bleomycine | Bleomycin |
| carbocysteïne | Mucotab, Pulmoclaste, Rhinathiol, Siroxyl |
| codeïne | Codeïne (div.fabr.), Codeïne inj. vlst. FNA |
| furosemide | Furosemide (div.fabr.), Furosemide inj. vlst FNA, Fusid, Lasiletten, Lasix, Vesix |
| mercapto-ethaan-sulfonzuur | Mistabron, Uromitexan |
| noscapine | Noscapine caps./stroop FNA |
| tetracycline | Tetracycline (div.fabr.), Tetracycline FNA, Tetrarco |
| theofylline | Euphyllin, Euphyllong, Pediaphyllin PL, Pharphylline (retard), Theolair (retard), Theolin (retard), Theoplus Retard, Unilair |

LITERATUURREFERENTIES

1. Cost WS. Corticosteroïden. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 1179-1186.
2. Festen J. Geneesmiddelen bij hoesten. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 1652-1655.
3. Georgopoulos D, Anthonisen NR in: Current pulmonology, vol. 11. Oxygen Therapy, 221-246. Ed. Simmons DH. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago 1990.
4. Herwaarden, CLA van. Bronchusverwijders: β -sympathicomimetica. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 1876-1878.
5. Kerremans ALM. Furosemide. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 1588-1590.
6. Neijens HJ. Bronchusverwijders: theofyllinederivaten. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 2068-2071.
7. Ostrowski MJ, Halsall GM. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions: a multicenter study. Cancer Treat Rep 1982; 66: 1903-1907.
8. Sculier JP, Feld R. Superior vena cava obstruction syndrome: recommendations for management. Cancer Treat Rev 1985; 12: 209-218.
9. Wallach HW. Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. Chest 1975; 68: 510-512.

2. OORZAKEN VAN DYSPNOE EN DE BEHANDELING ERVAN

| <i>oorzaak dyspnoe</i> | <i>medicament</i> | <i>toedieningswijze</i> | <i>dosering</i> |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| bronchospasme | β_2 -sympathicomimetica | inhalatie, oraal | 4-6 dd |
| | parasympathicolitica | inhalatie | 4-6 dd |
| | xanthinederivaten | oraal, intraveneus | op geleide serumspiegel |
| | prednison | inhalatie, oraal intraveneus | 40-50 mg dd |
| | zuurstof | inhalatie | op geleide bloedgasanalyse |
| decompensatio cordis | lisdiuretica (o.a. furosemide) | oraal, intraveneus | \geq 20-40 mg |
| vena cava superior- syndroom | prednison | oraal | 40 mg |
| | lisdiuretica (o.a. furosemide) | oraal | \geq 40 mg |
| pneumonitis | prednison | oraal | 40-60 mg |
| lymphangitis carcinomatosa | prednison | oraal | 60 mg |
| | zuurstof | inhalatie | op geleide bloedgasanalyse |
| hypoxie | zuurstof | inhalatie | op geleide bloedgasanalyse en klachten |
| pleuritis | tetracycline | (na thoraxdrain) intrapleuraal | 1000-1500 mg |
| | bleomycine | intrapleuraal | 60 mg |
| hoesten | codeïne | oraal | 20 mg 4-6 dd |
| vastzittend secreet | acetylcysteïne | verneveling oraal | 300-400 mg 600 mg |
| | mercapto-ethaan- sulfonzuur | verneveling | 200 mg |

NIEUWE GENEESMIDDELEN

MOCLOBEMIDE

Aurorix® (Roche Nederland BV)
tablet 150 mg
Antidepressivum

Irreversibele mono-amino-oxydase(MAO)-remmers waren de eerste geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid bij de behandeling van depressies werd vastgesteld. Spoedig na hun introductie raakten ze echter in ons land in onbruik omdat ze, in het bijzonder bij endogene depressies, minder effectief bleken dan de tricyclische antidepressiva. De MAO-remmers kwamen verder in diskrediet door de vele interacties met andere geneesmiddelen en door het optreden van hypertensieve crises bij gelijktijdig gebruik van tyramine bevattende voedingsmiddelen. De laatste jaren is er een hernieuwde belangstelling voor de MAO-remmers ontstaan. Zo beschreef de hoogleraar psychiatrie PC Kuiper in zijn boek 'Ver heen - verslag van een depressie' zijn positieve ervaringen als patiënt met de MAO-remmer tranylcypromine nadat hij de toepassing van MAO-remmers eerder in zijn leerboeken had ontraden.

De klassieke MAO-remmers binden zich irreversibel aan zowel de A- als de B-vorm van MAO. Moclobemide bindt zich reversibel en overwegend aan de A-vorm van het enzym. De antidepressieve werking komt waarschijnlijk tot stand door de hieruit resulterende verhoging van de concentraties van noradrenaline en serotonine in de hersenen.

In verschillende dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken werd moclobemide vergeleken met tri- of tetracyclische antidepressiva. In drie dubbelblinde onderzoeken werd moclobemide (3 dd 100 mg) gedurende zes weken vergeleken met clomipramine (Anafranil® 3 dd 50 mg). Met beide middelen was het effect bij diverse vormen van depressie goed. Bij reactieve depressies waren geen van beide middelen beter dan placebo. Twee vergelijkende onder-

zoeken lieten zien dat moclobemide (300-600 mg) bij zowel endogene als niet-endogene depressies even werkzaam is als imipramine (Tofranil®, 33-200 mg). Moclobemide (gem. 323 mg) bleek verder in vergelijking met fluvoxamine (Fevarin®, gem. 116 mg) even effectief. Enkele kleine onderzoeken gaven aanwijzingen dat moclobemide even werkzaam is als amitriptyline (Sartex®, Tryptizol®), desipramine (Pertofran®), maprotiline (Ludiomil®) en mianserine (Tolvon®). Moclobemide bleek tenslotte bij patiënten met een endogene depressie effectiever te zijn dan de eerder genoemde MAO-remmer tranylcypromine. In enkele langerdurende onderzoeken met meer dan 100 patiënten bleef met een dagelijkse dosis van 300-340 mg de antidepressieve werking van moclobemide na één jaar gehandhaafd.

De aard van de bijwerkingen van moclobemide is globaal vergelijkbaar met die van de tricyclische antidepressiva. Onder andere kunnen vóórkomen slaapstoornissen, rusteloosheid, duizeligheid, misselijkheid en hoofdpijn. Verder kunnen optreden sedatie, droge mond, orthostatische hypotensie, tremor en obstipatie. Enkele bijwerkingen - droge mond, sedatie, tremor, duizeligheid en constipatie - komen bij moclobemide minder vaak voor dan bij de tricyclische antidepressiva. Hoofdpijn en slapeloosheid komen daarentegen bij moclobemide vaker voor.

Diverse onderzoeken hielden zich bezig met de gevolgen van gelijktijdige inname van moclobemide met tyramine (vooral aanwezig in oude kazen). Normale hoeveelheden tyramine in de voeding veroorzaakten geen bloeddrukverhoging van betekenis.

PLAATSBEPALING

Moclobemide is een reversibele, selectieve MAO-A-remmer die volgens de beschikbare gegevens bij depressies even effectief is als andere antidepressiva. Of moclobemide bij een bepaald type depressie in het bijzonder geschikt is, zoals

Omdat bij gebruikers van moclobemide na inname van grote hoeveelheden tyramine de systolische bloeddruk echter kan stijgen, is grote voorzichtigheid geboden bij patiënten met bekende cardiovasculaire complicaties. Cimetidine remt het cytochroom P 450-systeem in de lever en vermindert hierdoor de metabole klaring van moclobemide aanzienlijk, waardoor te hoge bloedspiegels kunnen ontstaan. De gebruikelijke dosis moclobemide dient daarom bij gelijktijdig gebruik van cimetidine te worden gehalveerd. Het is aannemelijk dat eenzelfde effect optreedt bij andere geneesmiddelen die het cytochroom P 450-systeem remmen zoals enoxacine en ciprofloxacine. Aangezien er geen klinische gegevens zijn over de interactie van moclobemide met serotonine-heropname-remmers, wordt gecombineerde toediening niet aanbevolen. Eventuele behandeling met tricyclische antidepressiva kan direct na staken van moclobemide worden begonnen.

Moclobemide wordt snel en volledig geresorbeerd waarna na ongeveer één uur een maximale plasmaspiegel wordt bereikt. Als gevolg van een gedeeltelijke omzetting bij de eerste doorgang van de lever, bedraagt de biologische beschikbaarheid na een enkelvoudige dosis van 150 mg ongeveer 60%. De gebruikelijke begindosering bedraagt 300 mg/dag die zonodig kan worden verhoogd tot 600 mg/dag. Bij enkele beschreven gevallen van overdosering leidde inname van 1-2 g moclobemide tot sterke slapigheid. Het ECG liet geen relevante veranderingen zien. Compleet herstel trad binnen vijf dagen op. Bij een intoxicatie kunnen ook verwardheid en gedragsveranderingen optreden.

deels aan de MAO-remmers wordt toegeschreven, is nog niet duidelijk. Ook is nog onbekend of er sprake is van 'kruisresistentie' met andere antidepressiva en of er sprake is van een additioneel effect bij combinatiebehandeling. Een mogelijk voordeel van moclobemide is dat het

minder anticholinerge en gastro-intestinale bijwerkingen vertoont en bij overdosering minder gevaarlijk is dan de tricyclische antidepressiva. Hoofdpijn en slapeloosheid komen daarentegen vaker voor. Een definitief oordeel en toepassing buiten

specialistische kring is pas op zijn plaats zodra meer patiënten met moclobemide zijn behandeld. Vooral nog is moclobemide bij depressies in engere zin geen middel van eerste keuze.

| stofnaam | merknaam | gem. dosering | dagprijs |
|---------------------------------------|----------|---------------|---------------------|
| moclobemide overige antidepressiva | Aurorix® | 300 mg | 3,53 0,33 - 4,31 |

VARIATIES

BUSERELINE

Suprecur® (Hoechst Holland NV)
Neusspray 0,15 mg/dosis
anti-endometriosemiddel

Gonadoreline is een hypothalamushormoon dat de afgifte van LH (luteïniserend hormoon) en FSH (follikelstimulerend hormoon) door de hypofyse stimuleert. Busereline is een sterker en langer werkend, synthetisch analogon van dit natuurlijke gonadoreline.

Busereline (Suprecur®) is onlangs als neusspray geregistreerd voor de indicatie matige tot ernstige endometriose. Het is reeds langer onder de naam Suprefact® geregistreerd voor de indicatie prostaatacarcinoom.

Bij continue toediening van een sterk en lang werkzame gonadoreline-analoog zoals busereline wordt aanvankelijk gedurende de eerste weken van de behandeling - de afgifte van LH en FSH gestimuleerd. Vervolgens dalen de spiegels van deze hormonen beneden het normale niveau, waarschijnlijk omdat door een afname van het aantal receptoren de hypofyse minder gevoelig wordt voor stimulatie. Hierdoor wordt bij de vrouw de ovariumfunctie onderdrukt en dalen de oestrogeen- en progestageenspiegels in het bloed tot een niveau zoals gebruikelijk in de postmenopauze. Bij een patiënte met endometriose kan door verlaging van de oestrogeenspiegel de groei van de endometriosehaarden worden teruggedrongen. De ernst van de symptomen van en-

dometriose zoals pijn in de onderbuik, dyspareunie en dysmenorroe neemt af.

Busereline is tot nu toe voornamelijk vergeleken met danazol, een derivaat van testosteron dat eveneens bij endometriose kan worden toegepast. Busereline bleek even werkzaam te zijn als danazol tegen de symptomen van endometriose en deed de laparoscopisch aangetoonde endometriosehaarden even sterk afnemen¹. Vergelijkende onderzoeken met andere middelen die bij endometriose kunnen worden toegepast zoals progestativa en gestriron, zijn niet gepubliceerd.

Het verschil tussen busereline en danazol zit in het bijwerkingenpatroon. Bij danazol overwegen de androgene bijwerkingen zoals gewichtstoename (gem. 2-10 kg), oedeem, afname van borstomvang, acne, vette huid, hirsutisme en (soms irreversibele) verlaging van de stem. Daarnaast kunnen hoofdpijn en spierkrampen optreden. Bij ongeveer 85% van de gebruiksters treden deze bijwerkingen op.

Bij busereline zijn de bijwerkingen voornamelijk gerelateerd aan het lage oestrogeengehalte. Er treden dus climacterische klachten op zoals opvliegingen, transpiratie, een droge vagina en vermindering van libido. Bij langdurig gebruik zal veelal amenorroe ontstaan, waarbij met name gedurende de eerste maanden doorbraakbloedingen kunnen optreden. Daarnaast worden frequent hoofdpijn en misselijkheid gemeld. Tevens kunnen pijnlijke borsten, premenstrueel syn-

droom, depressie, duizeligheid en palpaties vóórkomen en incidenteel overgevoelighedsreacties en perifeer oedeem.

Door het gebruik van de neusspray kan irritatie van het neusslijmvlies en eventueel epistaxis ontstaan. Daarnaast kunnen de LHRH-analoga onder invloed van de hypo-oestrogene status een vermindering van de dichtheid van het trabeculaire bot in de wervels veroorzaken die na een half jaar kan oplopen tot ongeveer 1 à 5%. Op latere leeftijd zou dit kunnen leiden tot een toename van osteoporotische fracturen. Om deze reden dient de therapie niet langer dan 6-9 maanden te worden toegepast. Vóór het starten van de behandeling moet zwangerschap worden uitgesloten. De toediening dient te beginnen op de eerste of tweede dag van de menstruatie. Gedurende de eerste twee maanden van het gebruik dienen niet-hormonale anticonceptieve maatregelen te worden genomen. Daarna is bij juiste toediening van busereline het ontstaan van zwangerschap onwaarschijnlijk vanwege onderdrukking van de ovulatie. Patiënten met een depressie in de anamnese dienen nauwlettend te worden gevolgd.

PLAATSBEPALING

Busereline is een effectief middel bij de behandeling van endometriose. Het is in vergelijkende onderzoeken even werkzaam gebleken als danazol. De bijwerkingen van danazol leiden in veel gevallen tot het staken van de behandeling. Busereline lijkt beter te worden verdragen. In verband met het gevaar van osteoporose dient de behandeling met busereline niet langer dan 6-9 maanden te worden voortgezet. Vergelijkingen met andere behandelingsmethoden voor endometriose, zoals chirurgie, progestageen als monotherapie en orale anticonceptiva zijn gewenst.

| soortnaam | merknaam® | kosten/6 mnd |
|------------|-----------|--------------|
| busereline | Suprecur | f 1890,- |
| danazol | Danatrol | 1967,- |

1. Henzl MR, Corson SL, Moghissi K. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative trial. *N Engl J Med* 1988; 318: 485-489.

LET OP !**CONVULSIES ALS GEVOLG VAN CHINOLONEN**

Nalidixinezuur is het eerste chinolonderivaat dat in 1960 werd geïntroduceerd. Eén van de nadelen ervan is de snelle vorming van resistentie van *Pseudomonas aeruginosa*. Het gebruik wordt verder beperkt door het optreden van bijwerkingen, zoals psychosen, intracraniale hypertensie en convulsies. Het bijwerkingenprofiel van de gefluorideerde chinolonen (ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin, ofloxacin en perfloxacin) leek iets anders en minder ernstig te zijn dan van de oudere chinolonen.¹

Het Britse 'Committee on Safety of Medicines' (CSM) maakt nu melding van 26 gevallen van convulsies die in verband worden gebracht met gebruik van ciprofloxacin (Ciproxin®), één geval met norfloxacin (Noroxin®) en één met ofloxacin (Tarivid®).² Deze reactie kan zowel optreden bij epileptische patiënten als bij personen zonder een voorgeschiedenis van convulsies. Het CSM wijst er verder op, dat de convulsies waarschijnlijk in drie gevallen optraden door een interactie tussen het chinolon en een NSAID. Tot nu toe werd aangenomen, dat vooral de combinatie van een NSAID met een fluorochinolon de kans op convulsies doet toenemen bij daartoe gepredisponerde patiënten met epilepsie in de anamnese. Met name door het toepassen van fenbufen (niet in Nederland in de handel) met een fluorochinolon zijn een aantal malen ernstige convulsies beschreven.³ Ook in Zweden zijn recent enkele gevallen gemeld van neuropsychiatrische bijwerkingen zoals hallucinaties, psychotische reacties en convulsies.⁴ Bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (BBG) in Rijswijk, zijn acht soortgelijke meldingen binnengekomen. In twee gevallen betrof het patiënten die convulsies ontwikkelden die werden toegeschreven aan het gebruik van nalidixinezuur. Verder betrof het twee gevallen met ciprofloxacin en vier met norfloxacin. In één van deze laatste gevallen was sprake van een verergering van convulsies bij een patiënt, die reeds met anticonvulsiva werd behandeld. Benadrukt dient te worden

dat het aantal meldingen geen inzicht geeft in de frequentie waarmee convulsies kunnen optreden bij gebruik van de genoemde geneesmiddelen.

Voorzichtigheid is dus geboden met de toepassing van chinolonen bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of epilepsie en bij gelijktijdig gebruik van NSAID's. In verband met hun bijwerkingenpatroon en de kans op resistentievorming behoren de chinolonen als 'reserve'-antimicrobiële middelen alleen bij een beperkt aantal indicaties te worden voorgeschreven.

1. Tuomisto J, Idänpään-Heikkilä JE. In: Side Effects of Drugs Annual 1988; 12. Ed.: Dukes MNG. From quinolones to safer fluoroquinolones?, 250-251.
2. Committee on Safety of Medicines. Convulsions due to quinolone antimicrobial agents. Current Problems, October 1991.
3. Brouwers JRB. Drug interactions with quinolone antibacterials. Drug Safety 1992. In press.
4. Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Ciprofloxacin - two years on the market. Bulletin from SADRAC 1991, 58: 1-2.

Meld bijwerkingen bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen. Dit is van groot belang, ook wanneer het slechts een vermoeden betreft. Tot op heden heeft het Nederlandse meldingssysteem, dankzij artsen en apothekers, een groot aantal nieuwe bijwerkingen in een vroeg stadium ontdekt. Meldingsformulieren bevinden zich achterin het Farmacotherapeutisch Kompas. Uw post kan ongefrankeerd (s.v.p. op envelop schrijven: Medisch geheim) worden gezonden naar:

Bureau
Bijwerkingen Geneesmiddelen
Antwoordnummer 100.38
2280 VB RIJSWIJK

Of bel en overleg eerst met een collega van het bureau (9.00-17.00 uur): 070-340.67.93.

ALLERLEI**GOUDEN PIL 1991**

Ons Franse zusterblad 'Prescrire' reikt aan het begin van elk jaar prijzen uit voor het beste geneesmiddel dat in het afgelopen jaar op de markt werd gebracht. De eerste prijs, de 'Gouden Pil', werd vanwege het ontbreken van

een zeer goed nieuw geneesmiddel voor 1991 niet uitgereikt. Wel waren er vier eervolle vermeldingen:

L-carnitine (drinkampul, inj.vlst.) voor substitutiebehandeling van ernstige tekorten aan carnitine;

Desmopressine (inj.vlst.) voor hemorragische accidenten bij hemofilie A of de ziekte van Von Willebrand;

Octreotide (inj.vlst.) voor acromegalie;

Pamidronaat (inj.vlst.) voor ernstige hypercalciëmieën van maligne aard.

Opvallend is dat het hier vooral gaat om geneesmiddelen voor de behandeling van ernstige, maar weinig voorkomende indicaties.

In de rubriek 'Nieuwe geneesmiddelen' werden - in de loop van het jaar - door Prescrire 94 middelen beoordeeld. Geen enkel middel werd als 'zeer goed' beoordeeld. Zeven werden als 'interessant' gekenschetst. Het betrof in drie gevallen een biosynthetisch groeihormoon en in drie andere gevallen een difosfonaat. Negen middelen werden als 'enigszins interessant' gezien. In zeven gevallen ging het hier om nieuwe insulinepenen. 20 middelen waren 'eventueel nuttig'. Opvallend is echter dat 51 van de 94 besproken middelen als 'niets nieuws' werden beoordeeld. Drie middelen werden als 'slecht' gezien terwijl in vier gevallen de redactie geen uitspraak kon doen.

MAGISTRAAL**RICHTLIJNEN VOOR HET VOORSCHRIJVEN VAN PREPARATEN DIE IN DE APOTHEEK WORDEN BEREID****LANDELIJK GESTANDAARDISEERDE RECEPTUUR (FNA)**

Veel preparaten die in de apotheek worden bereid zijn in de vorm van een gestandaardiseerd voorschrift vastgelegd in het Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA). Dit formularium is een uitgave van het Laboratorium der Nederlandse Apothekers (LNA). De FNA-voorschriften zijn ontstaan uit de behoefte aan standaardisatie van de traditionele bereiding in de apotheek.

FNA-receptuur heeft een aantal belangrijke voordelen vergeleken met

niet-gestandaardiseerde receptuur:

- FNA-preparaten zijn farmacotherapeutisch getoetst en deze toetsing wordt regelmatig geëvalueerd.
- FNA-preparaten voldoen evenals de industrieel bereide geneesmiddelen aan de noodzakelijke biofarmaceutische en farmaceutische eisen.
- Voor elk FNA-preparaat is een maximale gebruikstermijn voor de patiënt vastgesteld, die bij aflevering op het etiket wordt vermeld.
- Voor elk FNA-preparaat is geneesmiddeleninformatie beschikbaar in de vorm van een bijsluiter.

Veel FNA-preparaten worden in de apotheek op voorraad bereid. Geen enkele apotheek heeft echter alle ongeveer 400 preparaten en half-fabrikaten uit het FNA in voorraad. Arts en apotheker zullen hierover afspraken moeten maken. Als de apotheek een FNA-preparaat in voorraad bereid, heeft dat een aantal voordelen vergeleken met de bereiding voor één recept:

- de patiënt hoeft er niet voor terug te komen;
- er kunnen meer kwaliteitswaarborgen worden ingebouwd tijdens de bereiding en er kan een kwaliteitscontrole plaatsvinden op het eindproduct;
- de bereiding op voorraad is efficiënter en dus economischer.

LOKAAL GESTANDAARDISEERDE RECEPTUUR

Naast de landelijk gestandaardiseerde receptuur in de vorm van het FNA bestaat er lokaal gestandaardiseerde receptuur. De apotheker heeft in dat geval een (bio)farmaceutisch verantwoord voorschrift voor een preparaat ontworpen. Bij voorkeur wordt pas tot bereiding van een dergelijk preparaat op voorraad overgegaan nadat in het FTO daartoe met algemene stemmen besloten is. Zo'n lokaal gestandaardiseerd preparaat kan worden opgenomen in een lokaal formularium. In de apotheek bereiden men, indien het preparaat regelmatig wordt voorgeschreven en de houdbaarheid het toelaat, dit preparaat op voorraad.

Een dergelijk lokaal gestandaardiseerd preparaat biedt veel van de voordelen van een FNA-preparaat,

het ontbeert echter de voortdurende, landelijke bewaking van het LNA. Voor deze bewaking zal in dit geval de apotheker zelf moeten zorgdragen in samenwerking met de arts. Soms ontstaat uit een dergelijk preparaat een nieuw FNA-voorschrift.

NIET-GESTANDAARDISEERDE RECEPTUUR

Onder niet-gestandaardiseerde receptuur wordt verstaan receptuur samengesteld voor één enkele patiënt. In de apotheek wordt volgens een algemeen voorschrift voor de desbetreffende toedieningsvorm 'een geneesmiddel op maat' bereid. De mogelijkheid om in de apotheek voor een individuele patiënt een geneesmiddel te laten bereiden, dat aan zeer specifieke eisen moet voldoen, is zeer waardevol.

Voorbeelden hiervan zijn:

- de bereiding van een drank of zepillen ter vervanging van capsules of tabletten voor een patiënt met slikklachten;
- aanpassing van de samenstelling van een geneesmiddel bij gebleken overgevoeligheid voor een bepaalde hulpstof, zoals een conserveermiddel.

De apotheker zal moeten beoordelen of een niet-gestandaardiseerde bereiding farmaceutisch verantwoord is.

Er is een tweetal mogelijke beperkingen voor de bereiding van een dergelijk preparaat:

- de bereiding is farmaceutisch-technisch een probleem;
- het resultaat van de bereiding is een produkt met een te geringe stabiliteit en dus een te korte gebruikstermijn.

Ook zal de apotheker het voorgeschreven preparaat biofarmaceutisch en farmacotherapeutisch toetsen. Doorgaans gebeurt dit door het verrichten van literatuuronderzoek en het zonodig inwinnen van advies bij het LNA. De keus voor een 'geneesmiddel op maat' is niet altijd rationeel. Soms is er een gelijkwaardig alternatief voor een bereiding beschikbaar, bijvoorbeeld uit het FNA. In al deze gevallen zal de apotheker contact met de arts opnemen om te overleggen over de mogelijkheden.

Niet-gestandaardiseerde receptuur is per definitie geen voorraadbereiding en kent dus niet de reeds genoemde voordelen van de bereiding van gestandaardiseerde receptuur op voorraad.

RICHTLIJNEN

De bereiding in de apotheek geeft de voorschrijver erg veel mogelijkheden. Maak daarvan gebruik als het nodig is. Het voorschrijven van bereidingen geeft echter ook extra verantwoordelijkheid. Gebruik daarom onderstaande richtlijnen als uitgangspunt:

• **Schrijf bij voorkeur FNA-preparaten voor**

Voor veel indicaties is een FNA-preparaat beschikbaar.

FNA-sterktes zijn farmacotherapeutisch onderbouwd; afwijken daarvan is alleen zinvol wanneer daar een duidelijke individuele indicatie voor bestaat.

• **Maak in overleg (arts-apotheker) een farmacotherapeutische keus uit de FNA-receptuur**

Gezien het grote aantal FNA-preparaten verdient het aanbeveling om een keus te maken voor een beperkt aantal preparaten en deze zo mogelijk op te nemen in een lokaal formularium.

• **Overleg indien de FNA-receptuur niet toereikend is**

Wellicht dient een gestandaardiseerd voorschrift te worden ontwikkeld dat in een lokaal formularium kan worden opgenomen.

• **Overleg indien 'receptuur op maat' voor een patiënt noodzakelijk is**

In dit overleg zullen de farmacotherapeutische wensen en de farmaceutisch-technische mogelijkheden aan de orde moeten komen.

• **Streef naar eenvoud, indien 'receptuur op maat' gewenst is**

Schrijf alleen combinaties voor als dat farmacotherapeutisch zinvol is.

• **Verwijder obsolete preparaten uit het arsenaal**

Regelmatig worden preparaten uit het FNA verwijderd. Deze dienen niet meer te worden voorgeschreven. Een dergelijk preparaat kan farmacotherapeutisch de toets der kritiek niet meer doorstaan of voldoet niet aan de huidige (bio)farmaceutische eisen. Veelal is er dan een even effectief of

effectiever FNA-preparaat beschikbaar en soms wordt de voorkeur gegeven aan een industrieel bereid produkt. Een recent artikel¹ beschreef verschillende voorbeelden van obsoleete en (of) vervallen preparaten die nog steeds worden voorgeschreven en waarvoor therapeutisch betere geneesmiddelen beschikbaar zijn.

De bovenstaande informatie treft u ook aan in de brochure 'FNA op recept'. Deze bevat bovendien, gerangschikt volgens de hoofdstukindeling van het Farmacotherapeutisch Kompas, een lijst van alle FNA-preparaten met hun houdbaarheidsstermijn, indien deze korter is dan drie maanden. Uw apotheker kan u een exemplaar verschaffen, maar u kunt ook rechtstreeks bij de KNMP bestellen: 070-362.41.11 (administratie).

1. Scholten WK, Tel H. De arts, de apotheker en de magistrale receptuur. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 885-889.

EPIDEMIOLOGIE

RECENTE ONDERZOEKEN MET β -BLOKKERS EN DIURETICA BIJ OUDEREN MET HYPERTENSIE: AFNAME MORBIDITEIT EN MORTALITEIT

Onlangs zijn de resultaten gepubliceerd van twee grote, goed opgezette onderzoeken naar de effecten van antihypertensieve therapie bij ouderen.

Aan het eerste onderzoek, Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP),¹ namen 4736 personen deel, allen ouder dan 60 jaar (gem. 72) met geïsoleerde systolische hypertensie (dbd < 90 mm Hg, sbd > 160 mm Hg). De ene helft werd vijf jaar met placebo behandeld, de andere helft met chloorthalidon (25-50 mg), waaraan bij onvoldoende resultaat atenolol (25-50 mg) werd toegevoegd. De verandering in systolische bloeddruk van de actief behandelde groep ten opzichte van de met placebo behandelde groep bedroeg 11 mm Hg. Ook harde en klinisch relevante eindpunten, namelijk de invloed op de morbiditeit en mortaliteit werden gemeten. De cumulatieve incidentie van optreden van beroertes gedurende de vijf jaar was 5,2 per 100 voor de actief behandelde en 8,2 per 100 voor de met placebo behandelde groep. Dit betekent een risicovermindering van 36%. Het risico op niet-fatale hartinfarcten

en fatale coronaire accidenten verminderde in de actief behandelde groep met 27% ten opzichte van placebo. Het totale risico op belangrijke cardiovasculaire incidenten verminderde met 32%. Het sterfterisico als gevolg van cardiovasculaire oorzaken nam af met 20%. Het totale sterfterisico als gevolg van een cardiovasculaire, niet-cardiovasculaire of onbekende oorzaak nam af met 13%. Het gunstige effect van actieve behandeling bleef ook waarneembaar bij personen ouder dan 80 jaar.

Het tweede onderzoek, de Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension),² omvatte 1627 personen van 70-84 jaar met een diastolische bloeddruk (dbd) > 90 mm Hg en een systolische bloeddruk (sbd) van 180-230 mm Hg. Dit betekent dat personen met een geïsoleerde systolische hypertensie van het onderzoek werden uitgesloten. De ene helft werd gedurende 5¹/₂ jaar met placebo behandeld, de andere helft met atenolol 50 mg, metoprolol 100 mg, pindolol 5 mg of hydrochloorthiazide 25 mg/amiloride 5 mg. Bij onvoldoende resultaat werd aan het diureticum steeds één van de β -blokkers toegevoegd en omgekeerd. De verandering in bloeddruk van de actief behandelde ten opzichte van de met placebo behandelde groep was significant met gemiddeld 8,1 mm Hg dbd en 19,5 mm Hg sbd. Actieve behandeling gaf een vermindering van 38% te zien van het aantal fatale en niet-fatale beroertes en hartinfarcten en andere cardiovasculaire doodsoorzaken. Het totale sterfterisico als gevolg van cardiovasculaire oorzaken nam in de actief behandelde groep af met 43%. De voordelen van de behandeling bleven waarneembaar tot in de leeftijdscategorie van 84-jarigen.

CONCLUSIES

- Opnieuw is nu van enkele β -blokkers en diuretica aangetoond dat deze niet alleen de hypertensie effectief verlagen maar ook harde en klinisch relevante eindpunten zoals de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit gunstig beïnvloeden. Het wachten is nog steeds op onderzoek met ACE-remmers, calciumantagonisten en α -blokkers

waarin soortgelijke effecten worden aangetoond.

- Het behandelen van personen van 70-84 jaar met een diastolische bloeddruk boven 90 mm Hg met een diureticum of een β -blokker, zonodig gecombineerd, is zinvol.
- Het behandelen van personen boven 60 en zelfs boven 80 jaar met een geïsoleerde systolische hypertensie met chloorthalidon, al dan niet aangevuld met atenolol, is zinvol. Of dit ook voor andere diuretica en β -blokkers geldt lijkt waarschijnlijk maar is niet onderzocht.

1. SHEP Cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255-3264.
2. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281-1285.

BOEKENPLANK

KIEZEN EN DELEN: KEUZEN IN DE GENEESMIDDELENZORG

De afgelopen maanden is al ruime aandacht besteed aan diverse aspecten van het rapport van de commissie Dunning 'Kiezen en delen - keuzen in de zorg'. Op deze plaats willen we een korte samenvatting geven van het gedeelte van het rapport dat betrekking heeft op de geneesmiddelen.

In het rapport wordt allereerst vastgesteld, dat de prijzen van geneesmiddelen in Nederland momenteel per aflevering de hoogste in de wereld zijn. Hiervoor worden de prijsstelling door de farmaceutische industrie en de exorbitant hoge groot-handelsmarge van 20% (in Zweden 3%) verantwoordelijk gesteld. Nederland is het enige Westeuropese land waar de prijs van een geneesmiddel, voordat het op de markt wordt gebracht, niet wordt vastgelegd door onderhandelingen tussen overheid of verzekeraars en producent. Waar desondanks de prijzen hoog zijn (Denemarken), wordt op medische noodzaakgronden bepaald voor welk percentage een geneesmiddel wordt vergoed. In landen met zowel

een dergelijk gedifferentieerde restitutie als een prijsmaatregel (Frankrijk, België, Italië) zijn de prijzen laag. Tegenover het argument dat de hoge prijzen nodig zijn om de hoge onderzoekskosten te betalen, wordt ingebracht dat de meeste originele nieuwe geneesmiddelen afkomstig zijn uit landen met redelijke geneesmiddelenprijzen: Frankrijk en Groot-Brittannië. Bovendien wettigt niets een reclamebudget van 20-24%, dat bijvoorbeeld bij banken en verzekeringsmaatschappijen 2-3% bedraagt.

Geconstateerd wordt dat de Nederlandse arts tot voor kort vrij zuinig voorschreef en dat de druk vanuit de patiënt om geneesmiddelen voorgeschreven te krijgen, in vergelijking met zuidelijke landen, wel meevalt. Dat is een reden om de patiënt niet te gebruiken als drukmiddel om de prijzen van geneesmiddelen op een laag niveau te krijgen. Het Nederlandse probleem wordt waarschijnlijk gevormd door een te grote omzet van de dure geneesmiddelen. Gewezen wordt op de verschuiving van goedkope, oude standaardtherapieën naar dure, nieuwe behandelingsmethoden zonder dat de medische noodzaak hiervoor overtuigend is aangetoond. Als voorbeeld wordt de vervanging genoemd van de diuretica en β -blokkers bij hypertensie door de tienmaal duurere ACE-remmers en calciumantagonisten.

Als goede voorbeelden van beperking door de medische en farmaceutische professie zelf, worden het minder voorschrijven van antibiotica

in ziekenhuizen en de invoering van ziekenhuisformularen genoemd. Gepleit wordt voor een door de KNMG en KNMP op te stellen nationaal formularium op basis van de bestaande ziekenhuis- en regionale formularen. Zo bestaat er reeds tien jaar een formularium van de Deense artsorganisatie. Evenals in België en Frankrijk worden daar alleen die geneesmiddelen die van levensbelang zijn voor chronische patiënten (diabetes mellitus, epilepsie, hypertensie) integraal vergoed. Als uiterste maatregel zou, naar Brits voorbeeld, een budgettering van de huisarts voor geneesmiddelen kunnen worden ingevoerd.

Gesteld wordt verder dat noch een vrijwillig of verplicht formularium noch een ijkprijzenstelsel tot besparingen lijkt te leiden indien niet tegelijkertijd een prijsmaatregel wordt opgelegd. De farmaceutische industrie zal anders zijn verliezen op bestaande geneesmiddelen compenseren door de prijzen van nieuwe geneesmiddelen maximaal op te schroeven. Duitsland wordt hierbij als voorbeeld genoemd, waar nu als reactie op deze compensatie negatieve lijsten worden ingevoerd. De commissie verwacht weinig heil van lijsten met geneesmiddelen die niet meer voor vergoeding in aanmerking komen. Het uitwijken naar wél vergoede, duurere middelen, zal immers zeker een deel van de potentiële besparing teniet doen. Gepleit wordt wel voor aanscherping en uitbreiding van bijlage 3 van het Besluit Farmaceutische Hulp Ziekenfondsverzekerden, dat wil zeggen van

verstrekking uitgesloten genees- en verbandmiddelen. Gedoeld wordt hierbij op het toenemende probleem van de peperdure innovaties, met name de producten van de biotechnologie. Voor deze geneesmiddelen wordt bovendien, naar het voorbeeld van de meeste Europese landen, een vergunningstelsel aanbevolen dat het voorschrijven slechts toestaat aan (super)specialisten in met name genoemde ziekenhuizen voor met name genoemde patiënten.

Concluderend wordt gepleit voor invoering van een door de KNMG en KNMP op te stellen landelijk formularium in combinatie met een prijsmaatregel, zo nodig op beperkte schaal aan te vullen met negatieve lijsten voor bepaalde groepen geneesmiddelen. Een differentiëring naar specialisme lijkt de commissie daarbij wenselijk ten einde het voorschrijven van sommige zeer kostbare geneesmiddelen voor te behouden aan bepaalde beroepsgroepen.

Kiezen en delen - keuzen in de zorg - Twee delen: Rapport en Achtergrondstudie, f 35,- per stuk. Te bestellen bij SDU DOP, Rooseveltstraat 52-56, 2321 BM Leiden (071-35.25.00).

CORRECTIE

In *Gebu Prikbord 1991 nr 11* stond op pag. 47 voor pravastatine 20 mg een prijs per 30 dagen vermeld van f 78,73. Dit had moeten zijn f 98,73.

Geneesmiddelen bulletin

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. Klopper, mw. H.G. Oetomo-Ratha, Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070)3360370, Fax (070)3360589

Uitgever: Wegener Tijl Medische Media, Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020)5182828, Abonnementen 06-0224222

Adreswijzigingen aan dit adres

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

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden 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.

