

- 11 **NIEUWE ONTWIKKELINGEN OP HET GEBIED VAN DE ANTI-EPILEPTICA**
- 14 **SYMPTOOMBEHANDELING BIJ PATIENTEN IN DE TERMINALE FASE VAN  
ONGENEESLIJKE AANDOENINGEN:  
ANTI-EMETISCHE BEHANDELING (3)**

## **PRIKOBORD**

- 13 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**  
14 Levocabastine (Livocab®). Oogdruppels tegen allergische conjunctivitis  
14 Pergolide (Permax®). Aanvullende therapie bij ziekte van Parkinson
- 15 **LET OP!**  
Het definitieve einde van glafenine (Glifanan®)  
Cystitis na tiaprofeenzuur (Surgam®)  
Nawoord: humane insuline
- 15 **MAGISTRAAL**  
Geen vaste combinatie fenobarbital en fenytoïne
- 16 **FTO**  
Farmavisie 27-29 april 1992
- 16 **KOSTE-WAT-HET-KOST?**  
Het geheel kost meer dan de delen
- 17 **GVS IN HET KORT**  
Terbinafine (Lamisil®), carbasalaatcalcium (Ascal 38®), temafloxacin (Teflox®)
- 17 **PROMOTIONELE ACTIVITEITEN**  
De pil tegen het hartinfarct
- 18 **BOEKENPLANK**  
Het wiel uitvinden hoeft niet meer

# NIEUWE ONTWIKKELINGEN OP HET GEBIED VAN DE ANTI-EPILEPTICA\*

## INLEIDING

Al zijn er geen revolutionaire ontwikkelingen, rustig is het allerm minst bij de epilepsiebestrijding. Recent zijn twee nieuwe anti-epileptica geregistreerd en daarom besteden we in dit nummer van het Geneesmiddelenbulletin aandacht aan de stand van zaken bij de epilepsiebestrijding en in het bijzonder aan de twee nieuwe middelen.

## ALGEMENE PRINCIPES

Er begint de laatste tijd twijfel te ontstaan over de specificiteit van de anti-epileptica voor bepaalde aanvalsvormen of bepaalde typen epilepsie.<sup>1</sup>

Deze is echter nog onvoldoende gerechtvaardigd om bij de keuze van het anti-epilepticum het onderscheid te laten vervallen tussen de behandeling van een gegeneraliseerde en die van een partiële epilepsie.

Bij de partiële epilepsie zijn de middelen van eerste keuze carbamazepine en fenytoïne, of het nu gaat om de behandeling van eenvoudige partiële aanvallen (aanvallen waarbij het bewustzijn intact is), complexe partiële aanvallen (aanvallen waarbij het bewustzijn is gestoord en in het EEG de afwijkingen nog zijn gelokaliseerd) of om gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (die bij partiële epilepsie via eenvoudige partiële of via complexe partiële aanvallen zijn ontstaan). Bij onvoldoende succes van de behandeling met één van deze beide middelen komt vigabatrine in aanmerking.

Bij de gegeneraliseerde epilepsie is het middel van de eerste keus valproaat. Betreft het een kind met uitsluitend absence-aanvallen dan is ethosuximide op zijn plaats.

Krijgt men te maken met een patiënt die zonder duidelijke oorzaak een epileptische aanval krijgt, dan kan met de behandeling worden gewacht tot zich een tweede aanval voordoet, tenzij in de serie diagnostische EEG's voor epilepsie verdachte afwijkingen zijn te zien. In dat geval is het raadzaam de behandeling meteen te beginnen.<sup>2</sup> Een diagnostische serie EEG's bestaat uit een standaard EEG, zonnodig gevolgd door een EEG tijdens de (geïnduceerde) slaap, vervolgens zonnodig door een EEG na nachtslaapdeprivatie. Er dient naar gestreefd te worden de aanvallen met één middel onder controle te krijgen. Dit betekent dat bij het wisselen van medicijnen, in verband met onvoldoende effect van een middel, de invoering van een tweede middel als het enige middel moet worden voortgezet, ook indien tijdens de omzetting een aanvalsvrije periode is opgetreden die weer teloor is gegaan bij verdere reductie van het eerste middel. De voor de hand liggende gedachte, de laatste verandering vóór het recidief van de aanvallen ongedaan te maken, leidt echter tot polytherapie, hetgeen moet worden vermeden.

Alle anti-epileptica brengen het risico met zich mee van idiosyncratische reacties die kunnen leiden tot beenmergdepressies. Het is ondoenlijk jarenlang met voldoende korte tussenpozen controles uit te voeren om deze reacties vroegtijdig op te sporen. De patiënt en de huisarts dienen zich van dit risico bewust te zijn en daarmee rekening te houden bij het optreden van keelpijn, 'easy bruisability' of malaise.

Alle anti-epileptica verhogen de kans op aangeboren afwijkingen bij de in utero aan deze middelen blootgestelde vrucht. Met de potentiële moeders en ouders van nog jonge patiënten dient de afweging van de risico's te worden besproken. Volgens de huidige inzichten moet staken van de medicatie worden overwogen bij elke vrouw met kinderwens, die gedurende twee jaar aanvalsvrij is geweest. Dit geldt in het bijzonder voor degenen die valproïnezuur gebruiken, omdat de kans op spina bifida hierbij 1-2% is. Sinds enige tijd is ook de veiligheid van de toepassing van carbamazepine met een geschatte kans van  $\pm 1\%$  ter discussie komen te staan.<sup>3</sup> Het geneesmiddel dient al voor de conceptie te worden gestaakt. De vraag of herinvoering van de anti-epileptische medicatie na de eerste twee maanden van de zwangerschap verantwoord is, kan nog niet worden beantwoord. Bij gegeneraliseerde aanvallen en in het bijzonder bij een status epilepticus in de historie moet de behandeling met geneesmiddelen tijdens de zwangerschap worden voortgezet. De voorkeur heeft daarbij monotherapie, echter niet met valproïnezuur.

Het gebruik van verscheidene anti-epileptica induceert de bij de eliminatie betrokken enzymen, hetzij de gemengde functie-oxydases (door carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en primidon), hetzij de glucuronidasen (door valproaat).<sup>4</sup> Dit heeft gevolgen voor de vitaminehuishouding (m.n. vitamine D), voor de benodigde dosis contraceptiva en voor interactie met andere geneesmiddelen.

In de Geneesmiddelenbulletins nrs 2 en 3 van 1982 zijn de meeste, ook nu nog gebruikte, anti-epileptica beschreven en in nr 1 van 1985 is uitvoerig ingegaan op bijwerkingen van natriumvalproaat/valproïnezuur.

Twee nieuwe middelen zijn inmiddels geregistreerd, vigabatrine (Sabril®) en oxcarbazepine (Trileptal®), waarvan een korte beschrijving zal worden gegeven.

### VIGABATRINE

Vigabatrine of vinyl-gamma-GABA passeert de bloedhermenbarrière en hecht zich irreversibel aan het GABA-transaminase waardoor de afbraak van GABA wordt verminderd. De daarmee samenhangende concentratieverhoging van de inhibitore neurotransmitter GABA ligt hoogstwaarschijnlijk ten grondslag aan het anti-epileptische effect.<sup>5</sup>

**Farmacokinetiek en interacties.** Het middel is uitstekend in water oplosbaar. Er is geen duidelijke beïnvloeding van de resorptie door voedsel. Het molecuul is optisch actief, de anti-epileptische werking is afkomstig van de links-

\*Prof. dr H. Meinardi, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

draaiende enantiomeer. De hoogste concentratie wordt een uur na het innemen van de stof bereikt, de halveringstijd bedraagt 7-8 uur. Aangezien vigabatrine zich irreversibel hecht aan de GABA-transaminases is de vervangingstijd van deze enzymen, die ongeveer vier dagen bedraagt, van grotere betekenis voor de werkingsduur dan de eliminatiesnelheid van het niet-gebonden vigabatrine. Hoewel vigabatrine de oxydatieve enzymen in de lever niet verhoogt en zich ook niet aan plasma-eiwitten bindt, vindt er toch een - tot dusverre onverklaarde - interactie met fenytoïne plaats waardoor de bloedspiegels van fenytoïne 20-40% kunnen dalen.<sup>6</sup>

**Indicatiegebied en dosering.** Bij patiënten met partiële epilepsie, die niet of onvoldoende met carbamazepine, fenytoïne of valproaat vrij van aanvallen zijn te krijgen, blijkt behandeling met vigabatrine herhaaldelijk wel het gewenste resultaat te geven. De hoge kostprijs van het middel en de onvoldoende ervaring ten aanzien van de meeste idiosyncratische reacties pleiten tegen het voorschrijven van het middel bij voorheen onbehandelde patiënten. Voorafgaande aan de registratie is het middel door verschillende onderzoeksgroepen bestudeerd.<sup>7</sup> Een meta-analyse van 98 patiënten met complexe partiële aanvallen - al dan niet gecombineerd met gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen - liet zien dat bij 46% van hen door de behandeling een reductie van meer dan 50% van de aanvallen kon worden bewerkstelligd. Bij ruim een derde van deze groep, dat wil dus zeggen bij 16% van het totaal, bedroeg de aanvalsreductie meer dan 75%. Deze reductie verschilde significant van de 'toevallige' aanvalsreductie tijdens placebotoevoeging aan de bestaande medicatie. Werden echter ook patiënten met idiopathische of symptomatische gegeneraliseerde epilepsie in het onderzoek opgenomen, dan bleken de verschillen niet meer significant. Een onderzoek waarbij patiënten die op 3 g vigabatrine per dag tenminste 50% aanvalsreductie hadden behaald, vervolgens at random op doses van resp. 3 g en 1,5 g werden geplaatst, liet een verhoging van de aanvalsfrequentie bij de met 1,5 g behandelde patiënten zien. De frequentie bleef echter nog beneden het niveau waarmee zij voor de invoering van vigabatrine hadden te kampen.<sup>8</sup> Vooralsnog kan voor volwassenen 2 g per dag als de Defined Daily Dose (DDD) worden beschouwd. Bij kinderen zijn doses van 40-80 mg/kg lichaamsgewicht per dag toegepast en een enkele maal zelfs tot meer dan het dubbele van laatstgenoemde doses. Verhoging boven de 80 mg/kg lichaamsgewicht per dag leek weinig toegevoegde waarde te hebben, mogelijk in verband met verzadiging van de GABA-transaminases.<sup>9 10</sup> Aangezien de vervangingstijd van de GABA-transaminases en niet de halveringstijd van de bloedconcentratie voor de werkingsduur verantwoordelijk is, kan de voor te schrijven dosis over één of twee giften per dag worden verdeeld. De registratie-aanvraag voor een kinderdoosvorm (sachets) is ingediend.

**Bijwerkingen.** Het blijkt moeilijk een molecuul te vinden met een anti-epileptische activiteit dat niet in meer of mindere mate tevens slaperigheid, vermoeidheid, prikkelbaarheid, duizeligheid, ataxie en cognitieve stoornissen veroorzaakt. Vigabatrine is hierop geen uitzondering. Voor de meeste bijwerkingen blijkt ook bij handhaving van de dosering tolerantie te ontstaan.<sup>11</sup> De anti-epileptische wer-

king blijkt zich bij langdurig gebruik wél te handhaven.

Een bijwerking die tamelijk verrassend is en bovendien in een aantal gevallen noodzaakte de vigabatrinebehandeling te staken, is het optreden van ernstige depressies.<sup>12</sup> Recente theorieën over de antidepressieve werking van GABA-mimetica<sup>13</sup> zouden namelijk eerder het omgekeerde hebben doen verwachten. Ook psychotische toestandsbeelden zijn gesignaleerd.<sup>14</sup>

Dyskinesieën worden een enkele maal bij fenytoïne-intoxicatie waargenomen, vooral in de populatie zwakzinnigen. Recent zijn soortgelijke bijwerkingen bij vigabatrinegebruik gesignaleerd. Voorts is bij een normaal begaafde patiënte, wier aanvallen overigens niet op vigabatrine reageerden, een zeer stereotiep, excessief bewegingspatroon geïnduceerd, bestaande uit constant heen en weer schuiven van haar voeten en het alternerend rechts en dan weer links wrijven over haar bovenarm. Aandachtsconcentratie onderdrukte deze bewegingen en ook gedurende de slaap traden de bewegingen niet op. Na reductie van de vigabatrinedosis van 3 g naar 2 g verdween de bewegingsonrust. Met deze dosering werd de behandeling nog drie maanden voortgezet, maar deze bleek uiteindelijk niet effectief te zijn.<sup>15</sup>

Tot dusverre zijn er geen berichten over hematologische, hepatologische of nefrologische bijwerkingen. Een bij proefdieren waargenomen microvacuolisatie in de tractus opticus heeft zich, blijkens een desbetreffend, klinisch neurofysiologisch en neuropathologisch onderzoek, nimmer bij mensen voorgedaan.

#### **OXCARBAZEPINE**

Oxcarbazepine is een keto-derivaat van carbamazepine dat het grote voordeel heeft dat er geen epoxide bij de eliminatie wordt gevormd en derhalve ook geen epoxidases worden geïnduceerd. Oxcarbazepine wordt bij de mens zeer snel en volledig gereduceerd tot het monohydroxycarbazepine, welke stof vervolgens wordt geëlimineerd door glucuronidatie en renale excretie. De anti-epileptische activiteit komt overeen met die van carbamazepine. Bij equivalente anti-epileptische activiteit zijn er echter minder bijwerkingen. Het kan zijn dat dit samenhangt met de afwezigheid van het carbamazepine-epoxide, dat deels voor de bijwerkingen van carbamazepine verantwoordelijk wordt gesteld.<sup>16</sup>

**Farmacokinetiek en interacties.** De piekwaarde na orale toediening treedt tussen de vier en acht uur op. De halveringstijd van de plasmaconcentratie bedraagt tussen de 8 en 13 uur en is per individu constant (enzyminductie ontbreekt, in dit geval ook m.b.t. de glucuronidering).<sup>17</sup> De eiwitbinding is aanmerkelijk lager dan van carbamazepine en bedraagt  $\pm$  40%. Wanneer van carbamazepine op oxcarbazepine wordt overgeschakeld en de patiënt ook andere geneesmiddelen gebruikt, kan door het wegvallen van de verhoogde oxydase-activiteit een stijging van het gehalte van de co-medicatie optreden. Evenals bij carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en primidon het geval is, bestaat er een risico op ongewenste interactie tussen oxcarbazepine en de anticonceptiepijl (zie Gebu Prikbord 1991; 25 (11): 46).

**Indicatiegebied en dosering.** Het indicatiegebied voor oxcarbazepine is allereerst de vervanging van carba-

mazepine, indien het gebruik van dit middel met idiosyncratische bijwerkingen gepaard gaat of de interacties met andere geneesmiddelen tengevolge van enzyminductie of eiwitbinding problemen geeft. Hoewel bij een klein percentage mensen die overgevoelig zijn voor carbamazepine kruisgevoeligheid voor oxcarbazepine bestaat, is dit meestal niet het geval en met behulp van een in vitro-lymfocyten-transformatietest vooraf te bepalen.<sup>18</sup> Bij patiënten die wel reageren op carbamazepine, maar bij een voldoende dosis te veel bijwerkingen ondervinden, kan eveneens gebruik worden gemaakt van oxcarbazepine dat bij gelijke effectieve doses minder bijwerkingen geeft.<sup>19</sup> <sup>20</sup> Oxcarbazepine is beschikbaar in deelbare tabletten van 300 en 600 mg. Tegenover een DDD van carbamazepine van 800 mg per dag kan een DDD van 1200 mg per dag van oxcarbazepine worden gesteld (verhouding 2:3).

**Bijwerkingen.** De bijwerkingen van oxcarbazepine zijn de voor de middelen tegen partiële epilepsie gebruikelijke, zoals moeheid, duizeligheid, diplopie, ataxie. Meer of minder specifiek voor carbamazepine en oxcarbazepine is de kans op hyponatriëmie, die bij gebruik van oxcarbazepine sterker is uitgesproken.<sup>19</sup> Van andere idiosyncratische

reacties op oxcarbazepine is nog weinig bekend, behalve van het optreden van huidreacties die echter minder veelvuldig bij het gebruik van oxcarbazepine optreden.<sup>20</sup>

## CONCLUSIE EN SAMENVATTING

Vigabatrine is een goede aanvulling voor de behandeling van therapieresistente partiële epilepsie. Het gebruik bij idiopathische gegeneraliseerde epilepsie wordt afgeraden.

Indien een patiënt lijdende is aan partiële epilepsie en baat heeft bij carbamazepinebehandeling, maar daarbij wordt geplaagd door de bijwerkingen, dan is oxcarbazepine het eerste alternatief. Dit geldt ook indien de carbamazepinebehandeling problemen geeft met andere te gebruiken geneesmiddelen ten gevolge van enzyminductie of eiwitbinding. Van meet af aan met oxcarbazepine behandelen stuit vooralsnog op financiële bezwaren en op onvoldoende ervaring om op de hoogte te zijn van zeldzame idiosyncratische reacties.

### VERGELIJKING VAN ENKELE ANTI-EPILEPTICA

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	kosten per 30 dagen	bijbetaling per 30 dagen
oxcarbazepine	Trileptal	1200 mg	77,40	32,40
carbamazepine	Carbamazepine (div. fabr.)	1000 mg	34,50	
	Tegretol	1000 mg	37,50	
vigabatrine	Sabril	2000 mg	207,90	

**Trefwoorden:** anti-epileptica, vigabatrine, oxcarbazepine

Stofnaam	Merknaam®
carbamazepine	Carbamazepine (div. fabr.), Carbymal, Tegretol
ethosuximide	Emeside, Ethymal, Zarontin
fenobarbital	Fenobarbital inj. vlst. FNA, Fenobarbital (div. fabr.)
fenytoïne	Diphantoïne-Z, Epanutin, Fenytoïne inj. vlst. FNA, Muldis, Fenytoïne (div. fabr.)
oxcarbazepine	Trileptal
primidon	Mysoline
vigabatrine	Sabril
valproïnezuur	Convulex, Depakine, Natriumvalproaat (div. fabr.), Propymal, Valproïnezuur (div. fabr.), Valproïnezuur zetpil FNA

### Literatuurreferenties

- Heller AJ, Chesterman P, Elwes RDC et al. Monotherapy for newly diagnosed adult epilepsy: a comparative trial and prognostic evaluation. Abstract Northern European Epilepsy Symposium, 5-8 september 1990, Aalborg.
- Donselaar CA van. Idiopathic first seizure in adult life. Thesis, Rotterdam 1990.
- Lindhout D, Cornel MC. Spectrum of neural tube defects in 26 cases prenatally exposed to antiepileptic drugs. Abstract Tenth Anniversary David W. Smith Workshop on Malformations and Morphogenesis, 23-29 mei 1989, Madrid.
- Fisher JE, Nau H, Löscher W. Alterations in the renal excretion of valproate and its metabolites after chronic treatment. *Epilepsia* 1991; 32 (1): 146-150.
- Meldrum BS. GABAergic mechanisms in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27 (S): 3-11.
- Rimmer EM, Richens A. Double-blind study of gamma-vinyl-GABA in patients with refractory epilepsy. *Lancet* 1984; i: 189-190.
- Richens A in: Antiepileptic drugs, 3th edition. Potential antiepileptic drugs, 937-946. Eds.: Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH et al. Raven Press, New York 1989.
- Sivenius MRJ, Ylinen A, Murros K et al. Double-blind dose reduction study of vigabatrin in complex partial epilepsy. *Epilepsia* 1987; 28: 688-692.
- Livingston JH, Beaumont D, Arzimanoglou A et al. Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27 (S): 109-112.
- Luna D, Dulac O, Pajot N et al. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsies: a single-blind placebo-controlled study. *Epilepsia* 1989; 30 (4): 430-437.
- Remy C, Beaumont D. Efficacy and safety of vigabatrin in the long-term treatment of refractory epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27 (S): 125-129.
- Ring HA, Reynolds EH. Vigabatrin and behaviour disturbance. *Lancet* 1990; 335: 970.
- Lloyd KG, Zivkovic B, Scatton B et al. The GABAergic hypothesis of depression. *Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiat* 1989; 13: 341-351.
- Sander JWAS, Hart YM. Vigabatrin and behaviour disturbances. *Lancet* 1990; 335: 57.
- Jongsma MJ, Laan LAEM, Emde Boas van W et al. Reversible motor disturbances induced by vigabatrin. Letter to the editor. *Lancet* 1991; 338: 893.
- Dam M, Jensen A, Christiansen J. Plasma level and effect of carbamazepine in grand mal and psychomotor epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1975; 60 (S): 33-38.
- Faigle JW, Menge GP. Pharmacokinetic and metabolic features of oxcarbazepine and their clinical significance: comparison with carbamazepine. *Int Clin Psychopharmacol*, 1990; 5 (S 1): 73-82.
- Zakrzewska JM, Ivanyi L. In vitro lymphocyte proliferation by carbamazepine, carbamazepine-10, 11-epoxide, and oxcarbazepine in the diagnosis of drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 110-115.
- Houtkoper MA, Lammertsma A, Meijer JWA et al. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987; 28 (6): 693-698.
- Dam M, Ekberg R, Lfying Y et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70-76.

# SYMPTOOMBEHANDELING BIJ PATIENTEN IN DE TERMINALE FASE VAN ONGENEESLIJKE AANDOENINGEN:

## ANTI-EMETISCHE BEHANDELING (3)\*

### INLEIDING

In de laatste levensfase kunnen misselijkheid en braken uiterst hinderlijke symptomen zijn. Vooral wanneer zij aanhoudend aanwezig zijn, ondermijnen zij de levenskwaliteit van de terminale patiënt. Misselijkheid is vaak moeilijker te verdragen dan braken. Indien er geen sterke misselijkheid bestaat, kan braken - mits niet te frequent (bv. niet meer dan 5x per etmaal) - vaak worden geaccepteerd.

Om zulke klachten met succes te bestrijden is het nodig, voor zover mogelijk, de oorzaak na te gaan.

Misselijkheid en braken worden gemedieerd door het braakcentrum dat zich bevindt in de hersenstam.<sup>1</sup> De belangrijkste aanvoerende signalen zijn afkomstig van de 'chemoreceptor trigger zone', gelegen in de bodem van de vierde ventrikel. Hier oefenen vele toxische stoffen, onder andere morfine, digitalis en verscheidene cytostatica hun braakverwekkend effect uit. De tweede belangrijke aanvoer aan het braakcentrum is via het maagdkanaal, waar zowel toxische stoffen als passagestoornissen in slokdarm of darm, dan wel metastasering in de lever een sterke prikkel voor het ontstaan van misselijkheid en braken zijn. Ook de aanwezigheid van ingedikt slijm in de slokdarm kan een braakreflex tot gevolg hebben. Sterke hoestaanvallen kunnen eveneens door het aanspannen van het middenrif braken veroorzaken. In zulke gevallen zal men vooral de hoest moeten bestrijden. Nog andere mogelijke oorzaken van braken in de terminale levensfase zijn het bestaan van hersenmetastasen, hypercalciëmie en uremie.

### ALGEMENE MAATREGELEN

Bepaalde oorzaken van misselijkheid en braken kunnen, indien herkend, direct worden behandeld, soms zonder gebruik van geneesmiddelen.

Bepaalde geneesmiddelen zijn bij de terminale patiënt met misselijkheid en braken relatief **gecontraïndiceerd**. Dat geldt voor stoffen die bekend zijn om hun maagirriterende effecten, zoals de NSAID's alsmede voor alle middelen met een braakverwekkend effect, tenzij deze volstrekt onmisbaar zijn (bv. morfine bij sterke pijn). Verder dienen bij darmobstructie zowel laxantia als die geneesmiddelen welke de maagdkanotoriek bevorderen, zoals metoclopramide en domperidon, te worden vermeden!

Hypercalciëmie wordt bestreden met behulp van hydratatie en bisfosfonaten. Bij darmpassagestoornissen ten gevolge van obstipatie zal adequate laxering dienen te geschieden. Bij obstructie op het niveau van de slokdarm, bijvoorbeeld door tumorgroei, kan het nodig blijken te zijn,

een endoprothese aan te brengen. Bij lager gelegen obstructies dient men, indien chirurgische interventie niet is geïndiceerd, de voedsel- en vochtopname per os te spreiden. Parenteraal vochttoevoer kan daardoor vaak overbodig blijken!<sup>5</sup> In noodsituaties kan een maaghevel worden geplaatst.

### MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

De anti-emetica behoren tot zeer uiteenlopende farmacologische groepen. De voornaamste zijn de dopamine- en de serotonine-antagonisten, maar ook de antihistaminica, de anticholinergica en de corticosteroïden spelen een rol.

Aangezien dopamine en histamine van oudsher bekend staan als de belangrijkste neurotransmitters in de braakreflex, zou men mogen verwachten braken te kunnen onderdrukken door deze stoffen te blokkeren. De dopamine-antagonisten zijn dan ook in de praktijk van belang gebleken, de antihistaminica in veel mindere mate. Recent onderzoek heeft de rol gedefinieerd van serotoninereceptoren in de 'chemoreceptor trigger zone' en het maagdkanaal,<sup>2</sup> en antiserotonerge stoffen komen dan ook thans sterk naar voren als therapeutische middelen.<sup>3,4</sup>

De **dopamine-antagonisten**, verwant aan de neuroleptica, vertegenwoordigen in de praktijk de belangrijkste middelen. Sommige hiervan hebben tevens een antiserotonerg effect. In de terminale fase zullen de extrapyramidale bijwerkingen zelden naar voren komen. Bij door sterk emetogene cytostatica-geïnduceerd braken worden op dit moment de serotonine-antagonisten als eerste keuze beschouwd. In de terminale fase gaat het echter om andere emetogene stimuli en is metoclopramide van waarde. De combinatie van metoclopramide met een corticosteroïd geeft vaak een beter effect dan de stoffen afzonderlijk. Vele stoffen uit de neurolepticagroep (ook stoffen zoals prochlorperazine, haloperidol en droperidol) zijn echter ook bruikbaar. Hoewel droperidol voor deze indicatie niet is geregistreerd, is het nuttig om de door continue toediening van morfinomimetica-geïnduceerde misselijkheid en braken te bestrijden. Droperidol wordt intraveneus of subcutaan toegediend in dagdoses van 5-20 mg naar behoefte. Vaak treedt binnen 7-10 dagen tolerantie op voor de door morfinomimetica-geïnduceerde misselijkheid en braken en is anti-emetische behandeling niet meer noodzakelijk.

De nieuwe **specifieke serotonine-antagonisten** (ondansetron - zie Gebu Prikbord 1991; 25 (6): 7-8) hebben hun waarde bewezen bij de behandeling van het door cytostatica- en radiotherapie-geïnduceerde braken in de acute fase. De bijwerkingen van deze middelen zijn gering en er

\*Dr P. H. M. de Mulder, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

zijn geen contra-indicaties, maar de kosten liggen vooralsnog zeer veel hoger dan die van de dopamine-antagonisten. Over de effectiviteit van deze categorie in de terminale fase zijn nog weinig gegevens bekend.<sup>6</sup> Misselijkheid door morfinomimetica lijkt door deze middelen niet te worden bestreden.

De **corticosteroiden** kunnen effectief zijn bij de symptomatische behandeling van misselijkheid en braken waarvan de oorzaak niet bekend, dan wel niet te behandelen is en die welke door cytostatica wordt veroorzaakt. Veel gebruikte doseringen zijn 10-20 mg dexamethason of methylprednisolon 250-1000 mg per dag.

De plaats van de **antihistaminica** en **anticholinergica** is beperkt. Wanneer motorische effecten op het maag-darmkanaal dienen te worden vermeden, waardoor de dopamine-antagonisten niet kunnen worden toegepast, kan gebruik van deze middelen worden overwogen. Scopolamine heeft het voordeel via een huidpleister te kunnen worden toegepast.

**Anxiolytica**, zoals lorazepam, zijn geen anti-emetica, maar in deze fase kunnen zij door angst en spanning weg te nemen diverse symptomen - waaronder ook angst en spanning - verlichten dan wel de patiënten helpen deze beter te verdragen.

Dit is het derde deel, uit een artikelenreeks van zeven, over de symptoombehandeling van patiënten in de terminale fase van ongeneeslijke aandoeningen. Afleveringen 1 en 2 werden gepubliceerd in februari 1992. De volgende aflevering (4) zal gaan over de rol van corticosteroiden.

**Trefwoorden:** terminale fase; anti-emetica in de -

Stofnaam	Merknaam®
dexamethason	Decadron, Dexamethason (div.fabr.), Oradexon
droperidol	Dehydrobenzperidol
domperidon	Motilium
haloperidol	Haldol, Haloperidol (div.fabr.), Haloperidol inj.vlst. FNA
lorazepam	Lorazepam (div.fabr.), Temesta
metoclopramide	Metoclopramide (div.fabr.), Metoclopramide inj.vlst. FNA, Primperan
methylprednisolon	Medrol, Metypresol, Solu-Medrol
ondansetron	Zofran
prochlorperazine	Stemetil
scopolamine	Scopoderm TTS, Scopolamine inj.vlst. FNA

#### Literatuurreferenties

1. Seynaeve C, Mulder PHM de, Verwey J. The pathophysiology of cytotoxic drug-induced emesis. Far from crystal clear. Pharm Weekbl (Sci) 1991; 13: 1-6.
2. Tyers MB, Costall B, Naylor RT et al. in: Serotonin: actions, receptors, pathophysiology. 5HT3 receptors in the CNS. Eds. Mylecharane EJ, Angus JA. Mac Millan Press, London 1989.
3. Priestman TJ. Clinical studies with ondansetron in the control of radiation-induced emesis. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25: 29-33.
4. Mulder PHM de, Seynaeve C, Vermorken JB et al. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. A multi center, randomized, double blind, crossover study. Ann Intern Med 1990; 113: 834-840.
5. Regnard CFB, Davies A. A guide to symptom relief in advanced cancer, 22. Haigh & Hochland Ltd, Manchester 1986.
6. Fair R. Letter. Ondansetron in nausea. Pharm J 1990; 245: 514.

## 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;

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

**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 verveelvoudigd 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

#### Levocabastine

*Livocab® (Taxandria Pharmaceutica BV)*

*Oogdruppels met 0,5 mg/ml levocabastine en 0,15 mg/ml benzalkoniumchloride*

allergische conjunctivitis

Allergische conjunctivitis (acuut of chronisch) maakt meestal deel uit van een allergisch syndroom, zoals hooikoorts, maar kan ook geïsoleerd optreden door direct contact met allergenen (pollen, fungussporen, stofdeeltjes enz.). De symptomen, jeuk, roodheid, oedeem, ooglidzwellings en tranen, worden veroorzaakt door een allergeen dat de afgifte bevordert van mediators (o.a. histamine) uit de mestcellen in de conjunctiva. In combinatie met allergische rhinitis kunnen de klachten van neus en ogen doorgaans voldoende worden behandeld met nasale toediening van cromoglicinezuur of een corticosteroïd. Bij voorkeur dient de therapie te worden aangevuld vóór blootstelling aan allergenen. De gangbare therapie bij allergische conjunctivitis omvat allereerst het, zo mogelijk, identificeren en vermijden van één of meer verantwoordelijke allergenen. Als geneesmiddelen kunnen worden toegepast:

- cromoglicinezuur lokaal in het oog, dat het vrijkomen van de mediators (o.a. histamine) afremt;
- orale antihistaminica (o.a. terfenadine) die de effecten van histamine blokkeren;
- sympathicomimetica lokaal in het oog (o.a. fenylefrine, nafazoline) die bestemd zijn voor kortdurende toepassing en die via vaatvernauwing een aantal symptomen zoals oedeem en zwelling doen afnemen;
- corticosteroïden lokaal in het oog (o.a. hydrocortison, prednisolon) alleen bij zeer ernstige gevallen vanwege de kans op ernstige bijwerkingen zoals superinfectie, cataract en glaucoom.

Levocabastine is een H<sub>1</sub>-antihistaminicum zonder structurele verwantschap met andere antihistaminica. Het is een snel werkende, selectieve en potente H<sub>1</sub>-antagonist die lokaal in het oog werkzaam is bij seizoensgebonden allergische conjunctivitis. Levocabastine heeft geen mestcelstabiliserende, d.w.z. histamine-afgifte-remmende, werking maar bindt zich met een hoge specificiteit langdurig aan de H<sub>1</sub>-receptoren. Hierdoor lijkt levocabastine geschikter dan cromoglicinezuur om bij een acute aanval te worden toegepast. Na lokale toediening geeft levocabastine (vgl. gegevens van de fabrikant binnen 15 minuten) verlichting van de jeuk, roodheid, oedeem, ooglidzwellings en tranen. Deze werking houdt volgens de registratietekst enkele uren aan. In de meeste onderzoeken (zie verderop) blijkt tweemaal daagse toediening voldoende te zijn. (NB. De interpretatie van de gegevens over levocabastine wordt bemoeilijkt door het nagenoeg ontbreken van gepubliceerd onderzoek. Bijna alle onderzoeken betreffen 'data on file' van de fabrikant.)

Na lokale toediening wordt levocabastine voor 30-60% geresorbeerd. De halveringstijd bedraagt 35-40 uur. Gezien de minimale hoeveelheden toegediende stof (1 drupp. = 0,017 mg) zijn de bereikte plasmaspiegels zeer laag en klinisch niet relevant. Een systemisch effect werd niet vastgesteld. Omdat echter in zeer hoge orale doseringen bij proefdieren teratogeniteit is aangetoond, wordt gebruik tijdens de zwangerschap ontraden. Er zijn geen precieze gegevens bekend over de invloed van levocabastine op de rijvaardigheid, maar een dergelijke invloed lijkt niet waarschijnlijk. Psychomotorisch onderzoek liet geen nadelige invloed op de alertheid van proefpersonen zien. De belangrijkste bijwerking is prikkeling van de ogen. In tegenstelling tot de oudere antihistaminica zoals antazoline is bij proefdieren geen sensibilisatie door levocabastine vastgesteld.

Het klinisch effect van levocabastine is in verschillende onderzoeken vergeleken met placebo, cromoglicinezuur of met beide. De meeste van deze onderzoeken duurden twee of vier weken en gaven doorgaans voor levocabastine (2-4 dd 1 drupp.) een betere werking dan placebo en een vergelijkbare, of soms iets betere werking dan cromoglicinezuur (4 dd 1 drupp.) te zien. Van cromoglicinezuur is bekend, dat een optimaal effect pas na twee tot vier weken wordt bereikt.

Er zijn echter ook enkele langer durende onderzoeken. Bij een in drie centra uitgevoerd, dubbelblind onderzoek met 64 patiënten werd levocabastine (2 dd 1 drupp.) gedurende tien weken vergeleken met cromoglicinezuur (4 dd 1 drupp.). Waar nodig werd de medicatie aangevuld met terfenadine (tabl. 60 mg) en/of budesonidespray. Het effect van levocabastine bleek gelijk te zijn aan dat van cromoglicinezuur, terwijl ook de frequentie van bijwerkingen gelijk was. Prikkeling van de ogen was de meest voorkomende bijwerking.

In een ander onderzoek onder dezelfde condities bij 71 patiënten gedurende 19 weken werden dezelfde resultaten gevonden. Deze beide, langer durende onderzoeken wijzen erop dat de effecten en bijwerkingen van levocabastine en cromoglicinezuur vergelijkbaar zijn.

In een derde onderzoek met 55 kinderen tussen 6 en 16 jaar werd levocabastine (2 dd 1 drupp.) met cromoglicinezuur (4 dd 1 drupp.) vergeleken als suppletie op een behandeling met oraal terfenadine (60-120 mg/dag). Zowel bij hoge als lage pollenconcentraties had de toediening van levocabastine een iets minder goed (niet-significant) effect dan cromoglicinezuur.

#### Plaatsbepaling

Levocabastine (Livocab®) is een selectief H<sub>1</sub>-antihistaminicum voor lokale toepassing in de ogen bij allergische conjunctivitis.

tis. Levocabastine remt in tegenstelling tot cromoglicinezuur niet de vrijmaking van histamine, maar werkt nadat histamine is vrijgekomen. De werking treedt sneller in dan van cromoglicinezuur. Hierdoor lijkt levocabastine geschikter dan cromoglicinezuur om bij een acute aanval te worden toegepast. Langer durende onderzoeken laten verder een vergelijkbare effectiviteit zien. Als adjuvans bij orale therapie met terfenadine is levocabastine iets minder (niet-significant) werkzaam gebleken dan cromoglicinezuur. De aanwezigheid van benzalkoniumchloride als conserveermiddel kan een bezwaar vormen bij patiënten met een overgevoeligheid en voor dragers van contactlenzen.

<b>stofnaam</b>	levocabastine
<b>merknaam</b>	Livocab <sup>®</sup>
<b>prijs/verpakking</b>	f 36,55

Een precieze prijsvergelijking ten opzichte van cromoglicinezuur is voorts nog niet te geven door het ontbreken van een vastgestelde gemiddelde dagdosis.

## Pergolide

*Permax<sup>®</sup> (Eli Lilly Nederland BV) tabletten 0,05, 0,25 en 1,0 mg*  
aanvullende therapie bij de ziekte van Parkinson

De standaardtherapie bij de ziekte van Parkinson wordt nog steeds gevormd door levodopa met een perifere decarboxylaseremmer (Madopar<sup>®</sup>, Sinemet<sup>®</sup>), veelal in combinatie met een dopamine-agonist. Over de precieze plaats van de dopamine-agonisten en van een relatief nieuw middel, zoals de MAO-B-remmer selegiline (Eldepryl<sup>®</sup>) bestaat nog geen consensus, maar er is een tendens om deze middelen in een steeds vroeger stadium toe te passen.

Pergolide (Permax<sup>®</sup>) is de derde dopamine-agonist en lijkt qua structuur en werking op de andere twee,

namelijk bromocriptine (Parlodel<sup>®</sup>) en lisuride (Dopergin<sup>®</sup>). Het verschil is dat pergolide zowel de D<sub>1</sub>- als de D<sub>2</sub>-receptoren stimuleert, maar de precieze klinische betekenis hiervan is nog onduidelijk. Wel lijkt de werking van pergolide iets langer aan te houden dan van bromocriptine. Pergolide is geregistreerd als aanvullende therapie bij Parkinsonpatiënten die reeds levodopa gebruiken.

Pergolide is voornamelijk onderzocht bij patiënten in een vergevorderd stadium van Parkinson, die een verminderde reactie op levodopa toonden. Placebogecontroleerde onderzoeken lieten zien dat door toevoeging van pergolide (0,5-5 mg/dag) aan levodopa/carbidopa een verbetering van responsfluctuaties en van het 'on-off'-symptoom werd verkregen. In de onderzoeken kon de dosering van levodopa met 33-78% worden verminderd.

De weinige onderzoeken die pergolide bij kleine aantallen patiënten vergeleken met bromocriptine en lisuride, wijzen erop dat pergolide tenminste even werkzaam is als de twee andere middelen. Ongeveer de helft van de patiënten reageert op de toevoeging van een dopamine-agonist. In een onderzoek onder 25 patiënten gaf de helft van degenen die niet reageerden op bromocriptine wel een verbetering

te zien na overzetting op pergolide. Dit houdt mogelijk verband met het bredere receptorstimulerend spectrum. Er zijn aanwijzingen dat de overzetting van pergolide op bromocriptine minder resultaat geeft.

De bijwerkingen van pergolide lijken sterk op die van levodopa en verschillen in aard en frequentie niet veel van die van bromocriptine en lisuride. Relatief vaak komen in volgorde van frequentie voor: dyskinesieën, misselijkheid, duizeligheid, hallucinaties, rhinitis, dystonie, verwardheid, slapeloosheid, orthostatische hypotensie, slapeloosheid, ongedefinieerde pijn, diarree, dyspepsie en angst. In de diverse onderzoeken waren de bijwerkingen in 27% van de gevallen aanleiding om de behandeling te staken. Evenals bij bromocriptine bestaat er na langdurig gebruik een risico op pleurale of retroperitoneale fibroses. Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt ontraden.

stofnaam	merknaam <sup>®</sup>	gem. dagdosis	kosten/30 dagen
pergolide	Permax		
	tabl. 0,05 mg	3 mg	1242,-
	tabl. 0,25 mg	3 mg	259,-
	tabl. 1,0 mg	3 mg	259,-
bromocriptine	Bromocriptine (div. fabr.)		
	caps. 5 mg	30 mg	252,-
	caps. 10 mg	30 mg	247,-
	Parlodel		
	caps. 5 mg	30 mg	259,-
	caps. 10 mg	30 mg	259,-
lisuride	Dopergin		
	tabl. 0,2 mg	2 mg	193,-

## Plaatsbepaling

Pergolide is een dopamine-agonist die in werking en bijwerkingen vergelijkbaar is met bromocriptine en lisuride. Van de drie dopamine-agonisten heeft het de langste werkingsduur. Pergolide kan nuttig zijn als aanvullende therapie bij patiënten met de ziekte van Parkinson, bij wie sprake is van een verminderde reactie op levodopa en bij wie bromocriptine onvoldoende of niet werkzaam is. Nader onderzoek moet uitwijzen of het voordeel van

de werking op zowel de D<sub>1</sub>- als de D<sub>2</sub>-receptoren klinische betekenis heeft en de toepassing als primaire therapie rechtvaardigt. De dringende behoefte doorbraak bij de behandeling van de ziekte van Parkinson is het, gezien de matige werking en de aard en hoge frequentie van bijwerkingen, zeker niet. De prijs voor de tabletten die worden toegepast bij de gebruikelijke doseringen, is vergelijkbaar met die van bromocriptine.



**LET OP!****Het definitieve einde van glafenine (Glifanar®)**

In Gebu 1979; 13: nr 7 besteedden wij voor het eerst aandacht aan 'Problemen met glafenine', nadat door het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen al eerder tegen glafenine was gewaarschuwd.<sup>1</sup> In Gebu 1991; 25: nr 3 werd in een artikel over pijnstillende middelen in de tandheelkunde gebruik van glafenine ontraden, omdat uit onderzoek geen superieure werking ten opzichte van acetylsalicylzuur is gebleken terwijl het middel wel ernstige bijwerkingen, zoals nefritis, hepatitis en anafylactische shock, kan veroorzaken. In een tabel bij het artikel worden voor vele oorzaken van tandpijn alternatieven aanbevolen.

Een vorig jaar gepubliceerd onderzoek van het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen liet zien dat de kans op anafylaxie na gebruik van glafenine onevenredig hoog is (zie Gebu Prikbord 1991; 25 (6): 16). Dit onderzoek is nu, samen met een nog niet gepubliceerd ander onderzoek voor de Europese commissie voor geneesmiddelen, de definitieve aanleiding geweest de betrokken landen te adviseren om de registratie van glafenine in te trekken. Het Nederlandse College ter beoordeling van geneesmiddelen heeft dit advies overgenomen, hetgeen heeft geresulteerd in het uit de handel nemen van glafenine per 24 januari jl..

Het is aan te bevelen om nu in Europees verband ook een dergelijk onderzoek in te stellen naar de bijwerkingen van floctafenine (Idalon®), dat evenals glafenine een antranilzuurverbinding is. Eerder werd geconcludeerd, dat het bijwerkingenprofiel van floctafenine identiek lijkt te zijn aan dat van glafenine. Het is echter voorsnog onzeker of de frequentie van optreden van anafylaxie na gebruik van floctafenine even hoog is als na gebruik van glafenine.<sup>2</sup>

1. Meyboom RHB. Anafylaxie na het gebruik van glafenine. Ned Tijdschr Geneesk 1976; 120: 926-927.

2. Jonkhoff AR, Stricker BHCh. Anafylactische reacties na gebruik van floctafenine. Ned Tijdschr Geneesk 1990; 134: 863-865.

**Cystitis na tiaprofeenzuur (Surgam®)**

Blaasontsteking wordt doorgaans veroorzaakt door een bacteriële infectie, maar ook een lokale ontsteking door sommige geneesmiddelen behoort incidenteel tot de mogelijkheden. In dit verband zijn er de laatste tien jaar 12 meldingen gepubliceerd, waarvan de meeste betrekking hebben op cyclofosfamide.

Recent werden drie patiënten beschreven<sup>1</sup> met ernstige cystitis die in verband werd gebracht met het antirheumaticum tiaprofeenzuur (Surgam®). De cystitis ontstond bij twee patiënten binnen enkele weken na aanvang van het gebruik van tiaprofeenzuur, bij één patiënt na acht maanden. Urinekweken lieten geen afwijkingen zien en na staken van de therapie met tiaprofeenzuur verdwenen de symptomen binnen enkele weken.

In totaal zijn bij het Britse Committee on Safety of Medicines 19 gevallen van cystitis gemeld, die in verband worden gebracht met tiaprofeenzuur. Het mechanisme waardoor tiaprofeenzuur cystitis veroorzaakt is niet bekend. De door tiaprofeenzuur geïnduceerde cystitis zou kunnen worden verward met interstitiële cystitis, waarvan de behandeling zeer moeilijk is.

De hier beschreven bijwerking is inmiddels in de registratietekst opgenomen, zodat deze voortaan in de bijsluiter zal worden vermeld.

1. Ahmed M, Davison OW. Severe cystitis associated with tiaprofenic acid. Br Med J 1991; 303: 1376.

**Nawoord: humane insuline**

Afgelopen januari (Gebu 1992; 26 (1): 2) besteedden we aandacht aan aanwijzingen uit in 1991 verschenen literatuur, dat bij het gebruik van humane insuline de prodromale symptomen voor hypoglykemie wel eens minder duidelijk zouden kunnen zijn dan bij het gebruik van dierlijke insuline. Hierdoor zou een patiënt gemakkelijker verrast kunnen worden door een hypoglykemie.

Prof HMJ Krans en dr JK Radder (AZ Leiden) hebben in een commen-

taar gewezen op nog recentere publicaties van andere auteurs<sup>1 2</sup> die bij dubbelblind onderzoek een dergelijk verschil tussen humane en dierlijke insuline niet hebben kunnen aantonen. Deze bevindingen zijn hoopgevend, temeer omdat, zoals Krans en Radder opmerken, vrijwel alle Nederlandse patiënten reeds op humane insuline zijn overgezet en vrijwel geen dierlijke insuline meer is te verkrijgen.

Het verschil in bevindingen tussen de diverse onderzoeken zou kunnen berusten op de reeds in ons artikel genoemde mogelijkheid, dat het fenomeen niet zozeer een gevolg zou zijn van het gebruik van het humane produkt alswel van verschuivingen in de behandelingswijze van diabetes om tot een scherpe instelling van de bloedsuiker te komen. Verschillen tussen klinieken in dat opzicht, en daarom in het optreden van prodromale verschijnselen, zijn zeer wel mogelijk.

1. Muhlhauser I et al. Hypoglycaemic symptoms and frequency of severe hypoglycaemia in patients treated with human and animal insulin preparations. Diab Care 1991; 14: 745-749.
2. Patrick AW, Bodmer CW, Tieszen KL et al. Human insulin and awareness of acute hypoglycaemic symptoms in insulin-dependent diabetes. Lancet 1991; 338: 528-532.

**MAGISTRAAL****Geen vaste combinatie fenobarbital + fenytoïne**

Het voorschrijven van een vaste combinatie van fenobarbital en fenytoïne is om verschillende redenen ongewenst.<sup>1</sup> Tegenwoordig heeft monotherapie verre de voorkeur bij de behandeling van epilepsie. Verder hebben fenytoïne en fenobarbital een verschillend indicatiegebied. Bovendien vertonen de stoffen verschillende kinetische eigenschappen en beïnvloeden ze elkaars plasmaspiegel op onvoorspelbare wijze. Beide geven enzyminductie en kunnen daarom elkaars plasmaspiegel doen dalen. De stoffen kunnen elkaars metabolisme echter ook competitief hinderen. Bij hoge concentraties van één van beide stoffen kan de plasmaspiegel van de ander stijgen.

Fenobarbital-fenytoïne capsules zijn om deze redenen sinds 1988 uit het FNA verwijderd, maar ze worden

nog steeds regelmatig voorgeschreven. In een aantal gevallen betreft het (zeer) oude patiënten, waarbij men zich af kan vragen of de medicatie nog wel nodig is, maar evenzeer of een verandering psychologisch wel verstandig is.

Wil men bij patiënten toch persé de combinatie toepassen, dan wordt aanbevolen regelmatig de serumspiegels van beide stoffen te bepalen en de individuele doseringen aan te passen. Het geven van de combinatie geschiedt bij voorkeur in de vorm van tabletten van beide stoffen afzonderlijk.

1. Anoniem. Fenobarbital en fenytoïne in één capsule? Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 930-931.

## FTO

### Seminar over farmacotherapie-overleg (FTO) dinsdag 28 april 1992

Tijdens Farmavisie (vakbeurs voor apothekers, artsen, apotheek- en artsassistenten en verpleegkundigen, 27-29 april 1992 in de RAI) zal er ook ruime aandacht worden besteed aan de ontwikkelingen op FTO-gebied. Door de VNZ wordt op dinsdag 28 april a.s. vanaf 10.00 uur 's ochtends een seminar over FTO georganiseerd. Op de voorlopige lijst van sprekers staan drs JPM van der Voort (NHG), drs R Oudkerk (LHV), prof. dr FJ Tromp (KNMP) en drs M Bos (VNZ). Dagvoorzitter is prof. dr GJH den Ottolander, voorzitter van de Centrale Medische Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad. De onderwerpen die aan bod zullen komen zijn onder meer:

- hoe gaat een FTO nu eigenlijk in zijn werk?;
- het toetsen van inzichten en evalueren van het voorschrijfgedrag;
- de terugkoppeling van voorschrijfggegevens door zorgverzekeraars.

Tijdens de gehele beurs is er een FTO-paviljoen. Deelnemende organisaties zijn: LHV, NHG, O&O, KNMP, Ziekenfondsraad, VNZ, WVC en het **Geneesmiddelenbulletin**. Het Gebu streeft er naar om, naast bronnen zoals de NHG-Standaarden en het Farmacotherapeutisch Kompas, een ondersteuning te vormen voor het far-

macotherapie-overleg door het geven van actuele informatie over nieuwe geneesmiddelen, toedieningsvormen en prijzen. De redactie stelt het op prijs om tijdens Farmavisie direct met onze lezers en niet-lezers in contact te komen. We zouden graag discussiëren over de huidige inhoud en vorm van het Gebu en nieuwe ideeën opdoen.

In ons paviljoen, waar u ook het onafhankelijke blad Medisch Farmaceutische Mededelingen zult vinden, kunt u onder meer verloren gegane nummers van vorige jaargangen verkrijgen, ringbanden kopen om jaargangen in te bewaren en meedoen aan een prijsvraag waarvan de resultaten in de loop van dit jaar in het Gebu te zien zullen zijn. Tenslotte zijn er exemplaren te zien van enkele tientallen geneesmiddelenbulletins, afkomstig van Australië tot Zimbabwe, allen aangesloten bij de International Society of Drug Bulletins.

Deelname aan het FTO-seminar is gratis. Aanmelding kan schriftelijk of telefonisch plaatsvinden: secretariaat FTO-seminar, postbus 520, 3700 AM Zeist, telefoon 03404-88389. Na aanmelding ontvangen deelnemers zo spoedig mogelijk het definitieve programma met een gratis toegangsbewijs voor Farmavisie.

## KOSTE-WAT-HET-KOST ?

### Het geheel kost meer dan de delen

Deze keer aandacht voor een niet geheel onbekend verschijnsel, namelijk dat het geheel meer kost dan de samenstellende delen.

De behandeling van climacterische klachten en osteoporose bij vrouwen neemt een grote vlucht. Dit is de fabrikanten van geneesmiddelen beslist niet ontgaan (of is het net andersom?).

De laatste jaren zijn nieuwe, hoogwaardige producten als Trisequens<sup>®</sup> en Prempak-C<sup>®</sup> op de markt gekomen.

Zo bevat 'gewone' Trisequens<sup>®</sup> een strip met:

- 12 blauwe tabletten (2 mg estradiol);
  - 10 witte tabletten (2 mg estradiol, 1 mg norethisteron);
  - 6 rode tabletten (1 mg estradiol).
- Hiermee kan men 28 dagen vooruit. Het geheel kost f 22,50.

### Nu de afzonderlijke delen:

Progynova<sup>®</sup> (estradiol) dragee 1 mg kost per stuk f 0,28; 2 mg kost f 0,42.

Van norethisteron ontbreekt een 1 mg presentatievorm, wel is er een 5 mg presentatievorm op de markt. Primolut N<sup>®</sup> (norethisteron) 5 mg kost per stuk f 0,30.

**NB.** Primolut N<sup>®</sup> heeft in het GVS bijbetaling, omdat het vervangbaar is door het goedkopere lynestrenol.

Voor een met Trisequens<sup>®</sup> vergelijkbare behandeling gedurende 28 dagen zijn nodig:

- 22 dragees Progynova<sup>®</sup> 2 mg = f 9,24
- 6 dragees Progynova<sup>®</sup> 1 mg = f 1,68
- 10 tabletten Primolut N<sup>®</sup> = f 3,- (wegens het ontbreken van een 1 mg norethisteronpresentatie op de markt, wordt gemakshalve uitgegaan van Primolut N<sup>®</sup>).

In totaal kost deze behandeling dus f 13,92, een verschil van f 8,58 met Trisequens<sup>®</sup>.

De berekening voor Prempak-C<sup>®</sup> zullen we u besparen. Men kan zich afvragen of Trisequens<sup>®</sup> en Prempak-C<sup>®</sup> beter zijn dan producten als Cyclocur<sup>®</sup> en Divina<sup>®</sup> met gelijksoortige in-

dicaties. Cyclocur® kost per 28 dagen f 7,12 en Divina® f 7,18.

De eerlijkheid gebiedt te vermelden dat bij deze berekening geen rekening is gehouden met de voorschrijftvergoeding voor de apothekers.

### GVS IN HET KORT

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

NB. 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

**Lamisil® tabletten 250 mg** met als werkzame stof terbinafine - een breed-spectrumantimycoticum - zijn op bijlage 6 geplaatst. Het indicatiegebied is de behandeling van schimmelinfecties van de huid en nagels, veroorzaakt door dermatofyten en ringworminfecties van de huid. Gezien het toepassingsgebied ligt een vergelijking met griseofulvine en ketoconazol (Nizoral®) voor de hand.

Griseofulvine heeft een gelijksoortig toepassingsgebied als terbinafine, maar heeft een ander werkingsmechanisme. Griseofulvine werkt fungistatisch en terbinafine fungicide. Ketoconazol heeft een vergelijkbare wijze van werking als terbinafine, maar heeft een breder toepassingsgebied.

**Ascal 38® mg poeders** in sachet met als werkzame stof carbasalaat-calcium zijn ook op bijlage 6 geplaatst. Het indicatiegebied is de secundaire preventie na TIA's en niet-invaliderende herseninfarcten. De vraag is wat uiteindelijk de ideale dosering zal zijn bij deze indicatie. Op het ogenblik zijn er ook presentatievormen met 100 en 300 mg in de handel, die vergelijkbare indicaties hebben.

### Wel ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

**Teflox® tabletten 300, 400 en 600 mg** met als werkzaam bestand-

deel temafloxacin zijn op bijlage 5 geplaatst in de groep van de fluorochinolonen. Temafloxacin is een synthetisch antibioticum met een bactericide werking. In deze groep bevinden zich verder ofloxacin (Tarivid®) en pefloxacin (Peflacin®). Op grond van een uitspraak in kort geding is ciprofloxacin (Ciproxin®) vooralsnog op bijlage 6 geplaatst. Het kort geding ging niet om de indeling van ciprofloxacin, maar om de hoogte van de standaarddosering.

Ciprofloxacin is qua werkingsmechanisme en toepassingsgebied vergelijkbaar met de hier genoemde fluorochinolonen.

### PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

#### Medische sensatie: de pil tegen het hartinfarct

#### Niet-gepubliceerd onderzoek

Privé bracht op 28 december vorig jaar sensationeel nieuws: 'Dit kan uw leven redden: de pil tegen het hartinfarct'. Het verhaal blijkt gebaseerd te zijn op een Amerikaans krantenbericht waarin melding wordt gemaakt van een niet-gepubliceerd en dus oncontroleerbaar onderzoek met 'lovastatine'. Kennelijk wordt bedoeld op het in ons land niet geregistreerde lovastatine. Aangevoerd zou zijn, dat lovastatine niet alleen een te hoog cholesterolgehalte verlaagt maar bovendien de cholesterolplaque van de vaatwanden voor een deel doet verdwijnen. Volgens Privé is in ons land een verbeterde versie van lovastatine op de markt, namelijk simvastatine (Zocor®). Het bestaan van pravastatine (Selektine®) wordt nergens vermeld. Vele kolommen lang wordt dan ook een apotheker van MSD aan het woord gelaten die de met lovastatine gevonden resultaten zonder meer extrapolereert naar simvastatine, dat in dit opzicht helemaal niet is onderzocht. Met nadruk wordt gewezen op de 'hele kleine percentages' bijwerkingen die met simvastatine optreden. Hiermee wordt voorbijgegaan aan het feit, dat er nog te weinig grote, goed gecontroleerde onderzoeken met simvastatine zijn om aard en frequentie van bijwerkingen op de langere termijn goed te kunnen vaststellen. In

een komend Prikbord zullen we hier uitvoeriger aandacht aan besteden.

Er wordt ook gevraagd of het middel wordt vergoed door het ziekenfonds. 'Jazeker. **Zocor®** staat op de lijst van geneesmiddelen die de arts kan voorschrijven. Het ziekenfonds vergoedt de kosten'. Op naar de huisarts dus want wie wil immers door hetzelfde ongeluk worden getroffen als de bij het artikel afgebeelde prominente Nederlanders zoals Willem Ruis, Joop Doderer en Nico Haak.

#### Wel gepubliceerde onderzoeken

Inmiddels zijn twee andere, interessante onderzoeken wel gepubliceerd. Een onderzoek onder artsen in Limburg<sup>1</sup> stelde vast, dat meer dan de helft van de recepten voor simvastatine niet voldeed aan de richtlijnen van de Gezondheidsraad, die grotendeels zijn overgenomen in de onlangs herziene NHG-standaard 'Cholesterol'.<sup>2</sup> Zo bleek 16% van de onderzochte recepten te zijn uitgeschreven voor patiënten die weliswaar te hoge cholesterolwaarden hadden, maar verder geen risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Bij 20% van de recepten was niet eerst het effect van dieetmaatregelen afgewacht. Er wordt gepleit voor meer terughoudendheid bij het voorschrijven van simvastatine. De bijwerkingen op de langere termijn zijn immers niet bekend en een mortaliteits- of morbiditeitsdaling bij gebruik van simvastatine is tot nu toe evenmin aangetoond.

Verder verscheen onlangs een analyse<sup>3</sup> van drie primaire en drie secundaire preventie-onderzoeken naar het effect van de verlaging van het cholesterolgehalte. In de primaire preventie-onderzoeken (bij gezonde personen) verminderde de sterfte aan coronaire hartziekten in de met resp. colestyramine, niacine, clofibrat en gemfibrozil behandelde groepen ten opzichte van placebo. De sterfte als gevolg van ongelukken en geweld was echter twee tot drie keer zo groot als in de placebogroepen en er was een iets grotere sterfte aan vasculaire ziekten. In twee van de onderzoeken was de totale sterfte in de behandelde groep gelijk aan die in de placebogroep. In de secundaire preventie-onderzoeken (personen met een bekende coronaire ziekte) was er ten op-

zichte van placebo wél een positief effect op de totale sterfte in de behandelde groep. De sterfte was echter in absolute zin vele malen hoger dan in de primaire preventie-onderzoeken. De incidenties van ongelukken en sterfte door geweld waren wisselend. Geconcludeerd wordt dat de tijd gekomen is om vast te stellen of verlaging van het cholesterolgehalte door middel van cholesterolverlagende middelen een met de dosering samenhangend verband vertoont met het optreden van niet-coronaire incidenten. Dit is nodig om tot een gefundeerde afweging van voordelen en risico's te komen.

Terwijl er dus van diverse kanten wordt gevraagd om bezinning op het gebruik van cholesterolverlagende middelen, wordt geprobeerd om via de patiënt de markt in stand te houden en uit te breiden.

1. Muylers PEM. Cholesterolverlagende geneesmiddelen. Medisch Contact 1992; 47: 73-75.
2. NHG-Standaard Cholesterol. Huisarts Wet 1991; 34: 551-557.
3. Criqui MH. Cholesterol, primary and secondary-prevention, and all-cause mortality. Ann Intern Med 1991; 115: 973-976.

## BOEKENPLANK

### Het wiel uitvinden hoeft niet meer

Het goed voorbereiden van een FTO kost veel tijd. Zelfs een apotheker of arts met ervaring is al gauw één of meer dagdelen kwijt aan het bestuderen en schriftelijk voorbereiden van het onderwerp. Hoewel dit bestuderen een goede bijscholing vormt, wordt aldus telkens wel weer individueel getracht het wiel uit te vinden. Ongetwijfeld met resultaten van wisselende kwaliteit. Voor de inhoudelijke voorbereiding kan worden teruggevallen op de literatuur zoals de inleidingen van het Farmacotherapeutisch Kompas en de diverse vakbladen. Voor de presentatievorm waarin deze inhoud tijdens een FTO het beste tot zijn recht komt, kan voornamelijk worden teruggegrepen op een boek of cursus van de Stichting O&O. In de praktijk blijkt het echter allerm minst eenvoudig deze kennis zodanig te integreren, dat de inhoud steeds de meest optimale presentatievorm krijgt

zodat een FTO ook na enkele jaren nog interessant blijft.

De meest voor de hand liggende oplossing voor dit probleem lijkt nu gevonden doordat een begin is gemaakt met de verschijning van enkele praktische handleidingen voor FTO. De Stichting O&O is in samenwerking met de Landelijk Huisartsen Vereniging gestart met een programma voor deskundigheidsbevordering. Naast een uitgewerkt programma voor de problematiek van het verwijzen, zijn nu twee FTO-onderwerpen beschikbaar: 'Voorschrijfroutines antibiotica: urineweginfecties' en 'Voorschrijven van analgetica en antirheumatica'.

De handleiding over het voorschrijven bij urineweginfecties baseert zich op de gelijknamige NHG-Standaard. De publikatie bevat een draaiboek voor een bijeenkomst van twee uur met een precieze tijdsplanning per onderwerp: een inleiding over verschillen in voorschrijfgedrag in de praktijk, de bespreking van de NHG-standaard en van enkele papieren casussen en het maken van gezamenlijke afspraken ten aanzien van het voorschrijven van antibiotica bij urineweginfecties. De publikatie bevat het materiaal voor zowel de voorbereiding als de uitvoering van het programma. Casus, formulieren, literatuursuggesties en aandachtspunten voor de voorzitter zijn bijgevoegd.

De handleiding over het voorschrijven van analgetica en antirheumatica is volgens dezelfde opzet gemaakt. Als uitgangspunt wordt hier genomen het gedeelte over analgetica/NSAID's uit het formularium van de Farmacotherapiecommissie WDH Zuid-Oost Drenthe, inclusief prijsvergelijking.

Bij het onderdeel waarin het voorschrijfgedrag van de artsen wordt vergeleken, wordt aanbevolen om, indien mogelijk, gebruik te maken van computeruitdraaien van de plaatselijke apotheker of het ziekenfonds. Het is echter ook mogelijk om gebruik te maken van algemene, met name genoemde publikaties over verschillen in voorschrijfcijfers.

Apothekers en artsen zijn in het algemeen onvoldoende geschoold in het professioneel presenteren van gegevens. Hierdoor kan de boodschap, die soms na veel zwoegen is

geformuleerd, wel eens onvoldoende overkomen of zelfs volledig de mist ingaan. De samenstellers van boeken en cursussen over voorlichtingsmethodieken zijn vaak om uiteenlopende redenen terughoudend om zich op het inhoudelijke terrein van de farmacotherapie te begeven. Gezien de complexiteit van de materie is er echter een grote behoefte om zowel wat de vorm als de inhoud betreft, het wiel niet steeds opnieuw uit te hoeven vinden. De makers van deze handleidingen, beiden andragoog waarvan er één bovendien farmaceut is, zijn er op voortreffelijke wijze in geslaagd om nuttige programma's samen te stellen die in diverse FTO's zijn uitgetest en voor elke andere groep direct toepasbaar zijn. Hopelijk wordt snel verder gewerkt aan nieuwe, vergelijkbare handleidingen op alle belangrijke gebieden van de farmacotherapie.

Voorschrijven van analgetica en antirheumatica. Have JJIM ten, Hoenen JAHJ. Stichting O&O, Utrecht 1991, 45 pagina's. Bestelcode A 121, f 10,50.  
Voorschrijfroutines antibiotica: urineweginfecties. Have JJIM ten, Hoenen JAHJ. Stichting O&O, Utrecht 1991, 35 pagina's. Bestelcode A 120, f 8,50

Te bestellen bij: Stichting O&O, Postbus 1555, 3500 BN Utrecht.