

23 **DE BEHANDELING VAN OBESITAS:
IS DEXFENFLURAMINE EEN STAP VOORUIT?**

27 **SYMPTOOMBEHANDELING BIJ PATIENTEN IN DE TERMINALE FASE VAN
ONGENEESLIJKE AANDOENINGEN:
BLAASPROBLEMATIEK (5)**

PRIK BORD

25 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**
Celiprolol (Dilanorm[®]) β -blokker
26 Terbinafine (Lamisil[®]) oraal antimycoticum
Nafareline (Synarel[®]) anti-endometriosemiddel

27 **LET OP!**
Hartklachten en het gebruik van astemizol en terfenadine

27 **MAGISTRAAL**
Aminofylline oraal en rectaal uit de handel

28 **FTO**
Schriftelijke informatiebronnen voor FTO

29 **GVS IN HET KORT**
Wijzigingen mei 1992

29 **VIDEOBANDENPLANK**
DES nog geen verleden tijd

De behandeling van obesitas: is dexfenfluramine een stap vooruit?*

Inleiding

Enige tijd geleden is voor de indicatie eetlustremming een variant op dl-fenfluramine (Ponderal[®], Kataline[®]) geïntroduceerd, namelijk dexfenfluramine (Isomeride[®]). Nu er enige ervaring mee is opgedaan, is het nuttig om de voor- en nadelen van de eetlustremmende middelen tegen elkaar af te wegen en te beoordelen of dexfenfluramine een stap vooruit is. ■

Obesitas: oorzaken, gevolgen en behandeling

Om een oordeel te kunnen geven over de mogelijke betekenis van een nieuwe eetlustremmer is het allereerst nodig om duidelijkheid te scheppen over een aantal aspecten van obesitas. Wat zijn de oorzaken van obesitas? Wanneer vraagt deze om behandeling? En wat is de mogelijke plaats van geneesmiddelen bij die behandeling?

De oorzaken van obesitas. De drang om te eten staat onder invloed van velerlei factoren, zowel interne (fysiologische en biochemische factoren) als externe (psychische, sociale en omgevingsfactoren). Ondanks de vele en vaak wisselende factoren die de eetlust kunnen beïnvloeden, heeft de mens toch een redelijk constant lichaamsgewicht door de jaren heen. Zelfs na een periode van hongeren of juist overvoeren komt men uiteindelijk weer terug op het oude vertrouwde lichaamsgewicht. Dit fenomeen heeft men geprobeerd begrijpelijk te maken door het theoretische model van de 'adipostat' in te voeren. De adipostat, analoog aan de thermostaat, bepaalt of de mens moet eten of vasten om zijn 'eigen' gewicht weer te bereiken dan wel te behouden. In geval van obesitas is er kennelijk een ontregeling van de adipostat opgetreden.¹ Obesitas gaat samen met een verstoring in de secretie en regulatie van verscheidene hormonen, zoals thyreotropine, prolactine, groeihormoon, ACTH, cortisol, insuline en de hormonen van de hypofyse-gonaden-as.² Veel van deze veranderingen zijn secundair aan het overgewicht en na gewichtsverlies treedt er herstel op. Sommige afwijkende hormoonspiegels wijzen echter op een primaire afwijking, waarschijnlijk van de hypothalamus. Het pathogenetisch mechanisme hiervan is nog onvolledig opgehelderd. Er zijn aanwijzingen dat een veranderd centraal mechanisme een rol speelt, met name in de regulatie van serotonine.² Bij 60-80% van kinderen met (ernstig) overgewicht blijkt dat één of beide ouders dit ook hebben. Bij deze familiale obesitas is een genetische component aanwezig, maar ook milieu-factoren en het voedingspatroon in een gezin spelen een rol.

De gevolgen van obesitas. Met het stijgen van het lichaamsgewicht nemen de kansen op ziekte, ongevallen en vroege sterfte ongetwijfeld toe. Bij deze algemene regel zijn echter verschillende kanttekeningen te plaatsen. Allereerst geldt deze relatie slechts in de leeftijdsgroep tot 55 jaar.³ Verder is de wijze van vetdistributie een bepalende factor. Bij de androïde vorm van overgewicht (vetstapeling ter plaatse van de romp: de appelvorm) is de morbiditeit groter dan bij de gynoïde vorm (heupkussentjes: de peer-vorm). Men kan de wijze van vetstapeling vastleggen door meting van de verhouding van middel- en heupomvang. Voor vrouwen is een ratio boven 0,8 belastend en voor mannen boven 1,0.^{4 5 6} Een nog belangrijker gegeven is dat de morbiditeit pas wezenlijk toeneemt bij een aanzienlijke mate van overgewicht, en wel bij een Quetelet Index boven de 30. De Quetelet Index (QI) is een maat voor de obesitas en wordt berekend door het gewicht (kg) te delen door het kwadraat van de lengte (m²). Een QI boven de 30 betekent een lichaamsgewicht dat meer dan 20 kg boven het ideale lichaamsgewicht voor het individu ligt. Vanuit dit standpunt bezien bestaat er maar voor een beperkte groep mensen de noodzaak om te vermageren om gezondheidsredenen.^{7 8} Uit onderzoek over 1980 blijkt dat bij de leeftijd 37-43 jaar in Nederland 5-6% van de mannen en 7-8% van de vrouwen een QI ≥ 30 kg/m² had.⁹ Voor de mannen is bekend dat over 1986 bij de gemiddeld 35 jarigen dit eveneens 5-6% was.⁹ Tenslotte, hoewel de gezondheidsprognose beter is bij afwezigheid van sterke obesitas is merkwaardigerwijze nooit proefondervindelijk aangetoond dat behandeling van bestaande zwaarlijvigheid de prognose verbetert. Dit ligt echter wel voor de hand, met name in die gevallen waar obesitas gecombineerd optreedt met diabetes, hyperlipidemie, hypertensie of roken.

Behandeling van obesitas. Zoals reeds naar voren is gebracht, is het -bij afwezigheid van andere risicofactoren- alleen zinvol om ernstige vormen van obesitas te behandelen. De grote groep patiënten, die vanwege cosmetische redenen om behandeling vraagt, blijft in dit artikel dan ook nadrukkelijk buiten beschouwing. Juist omdat de maatschappelijke druk om veel te eten en drinken alsmede de gewoontevorming, of beide, bij obesitas zo centraal staan, biedt bij de meeste gevallen van obesitas een aanpak van juist deze aspecten verreweg de meeste kans op succes. De eerste stap daarbij wordt gevormd door het motiveren van de patiënt en het aandringen op aanpassing van het voedingspatroon. De hulp van een diëtist kan nuttig zijn omdat deze beter rekening kan houden met persoonlijke voorkeuren en omstandigheden. Ook aansluiting bij een steungroep en, indien nodig, inschakeling van een psychotherapeut heeft zijn waarde bewezen. Daarnaast is het stimuleren van fysieke activiteit zinvol. In een Nederlands onderzoek bij 108 patiënten met overgewicht bleek een programma van gemodificeerd vasten, sportactiviteiten en intensieve begeleiding door de huisarts en diëtist na 5 weken te leiden tot 8,2 kg en na 12 weken tot 10,6 kg gewichtsverlies.¹⁰ ■

* Drs M.M. Tjoeng en dr O.J.J. Cluysenaer, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie.
Met dank aan dr B.A. Ellenbroek

Eetlustremmers tot nu toe

De adipostat staat onder andere onder serotonerge controle en is te beïnvloeden door het aanbod van serotonine ter plaatse van de receptor in de hypothalamus te wijzigen. Glucose speelt hierbij een rol. Wanneer koolhydraten worden ingenomen, stijgt de insulinespiegel in het bloed. Onder invloed van insuline dalen de spiegels van de vijf grote neutrale aminozuren, namelijk isoleucine, leucine, valine, tyrosine en fenylalanine. De spiegel van tryptofaan wordt door de insulinesecretie niet beïnvloed. Omdat er voor passage door de bloed-hersensbarrière een competitie bestaat tussen tryptofaan en de vijf grote neutrale aminozuren, zal de tryptofaanconcentratie in de hersenen kunnen stijgen. Het resultaat is een verhoogde serotoninevorming uit tryptofaan, waardoor een verzadigingsgevoel ontstaat.¹ Geneesmiddelen die de serotonerge transmissie in de hypothalamus verhogen, kunnen aldus een verzadigingsgevoel geven en de eetlust doen verminderen, met name voor koolhydraten.¹¹ Tot de eerste bekende geneesmiddelen met dit effect behoorden de amfetaminen, die in de jaren vijftig als eetlustremmers in gebruik werden genomen. Vanwege het ernstige gevaar voor verslaving hebben deze snel het veld moeten ruimen voor andere middelen, waarvan sommige, zoals fenfluramine, nog wel structureel verwant zijn aan de amfetaminen maar vrij zijn van enig centraal stimulerend effect. Fenfluramine is eerder geneigd aanleiding te geven tot vermoeidheid en depressie. Mazindol is niet structureel verwant aan de amfetaminen, maar vertoont wel vergelijkbare farmacologische effecten. De stimulerende effecten op het centrale zenuwstelsel komen echter minder vaak voor en zijn minder ernstig van aard.¹²

De resultaten van de behandeling met eetlustremmers zijn vaak teleurstellend.¹³ Bovendien duurt het effect vaak kort, niet zozeer vanwege de ontwikkeling van tolerantie, maar meer vanwege de toename van de eetlust naarmate men verder onder de 'adipostatwaarde' komt. Dit uit zich in een vermindering van de motivatie. Verder is een groot nadeel van deze middelen dat het effect slechts aanhoudt zolang de eetlustremmer wordt ingenomen. Heeft men de primaire oorzaken van de obesitas niet effectief behandeld, dan zal zodra men het geneesmiddel staakt het lichaamsgewicht weer toenemen.¹³

DL-fenfluramine en dexfenfluramine

Fenfluramine is een racemisch mengsel, waarbij de eetlustremmende activiteit voor rekening komt van de rechtsdraaiende isomeer d-fenfluramine (zie Gebu 1974; 8 (1): 1-4: Fenfluramine gediscrimineerd?). In vergelijkend onderzoek is het gelijke effect op de voedselinname gebleken van 60 mg dl-fenfluramine en 30 mg dexfenfluramine.¹⁴ De bijwerkingen behorend bij deze dosering waren voor dexfenfluramine duidelijk minder dan voor dl-fenfluramine. Om die reden zou aan dexfenfluramine de voorkeur moeten worden gegeven.¹⁴

Farmacokinetiek. De plasmahalveringstijd van dexfenfluramine is ongeveer 18 uur.¹⁵ Het grootste deel wordt in de lever gemetaboliseerd en het middel en zijn metabo-

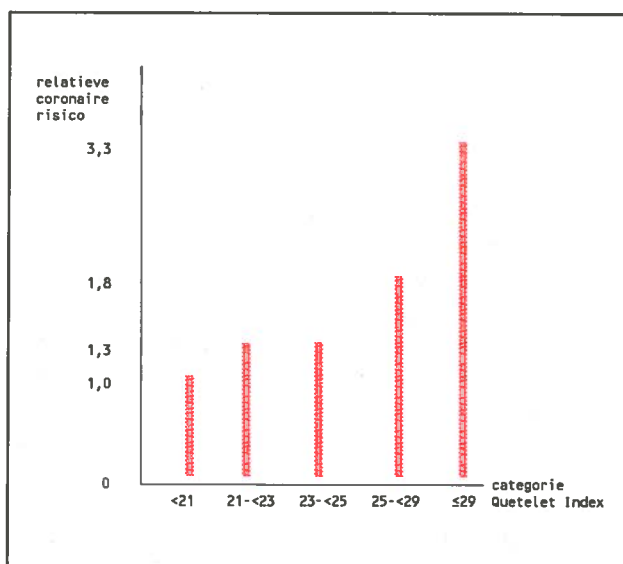
lieten, waaronder het werkzame d-norfenfluramine, worden vrijwel uitsluitend met de urine uitgescheiden.

Eetlustremmende werking. Er bestaan tot op heden weinig gegevens over de waarde van dexfenfluramine bij de behandeling van obesitas. Het verrichte onderzoek dient vooral om de conclusie te bevestigen dat de effecten van de isomeer gelijk zijn aan die van het racemisch mengsel. Het betreft hier echter doorgaans onderzoeken met kleine groepen patiënten, waarbij dexfenfluramine wordt vergeleken met placebo. In de gepubliceerde onderzoeken is de begeleiding, in de vorm van dieet en overige adviezen, helaas sterk wisselend. Bovendien is de werking van dexfenfluramine nooit vergeleken met die van andere therapeutisch actieve middelen, zoals fenfluramine.

Het in kortdurende onderzoeken met dexfenfluramine bereikte gewichtsverlies varieerde van 5-8 kg.^{16 17 18} De statistische significantie ten opzichte van placebo werd na 4-6 weken bereikt.

Van de langdurige onderzoeken lijkt de 'International trial of long-term dexfenfluramine in obesity' de meeste waarde te hebben.¹⁹ Uit dit in meerdere centra uitgevoerde onderzoek onder 822 patiënten heeft men geconcludeerd, dat dexfenfluramine zonder risico een jaar achtereen kan worden gebruikt. Men mag echter betwijfelen of een dergelijke lange behandeling ooit verantwoord is, mede gezien hetgeen bekend is over de bijwerkingen van dl-fenfluramine en de onduidelijkheid over de vraag welke isomeer precies verantwoordelijk is voor welke bijwerkingen. Het maximaal bereikte gewichtsverlies werd bij dit onderzoek na gemiddeld zes maanden genoteerd. Om uiteenlopende redenen was het percentage uitvallers hoog: 37% in de behandelde groep en 45% in de placebogroep. Beide groepen kregen een energiebeperkt dieet. Als resultaat werd in de dexfenfluraminegroep een gemiddeld gewichtsverlies ten opzichte van het initiële gewicht gemeld van 9,8 kg (10%). Het gewichtsverlies in de placebogroep

Fig. 1
Het relatieve coronaire risico in groepen vrouwen van 30-55 jaar, die verschillen in Quetelet Index, na correctie voor leeftijd en rookgedrag (aangepast naar Manson JE et al., N Engl J Med 1990; 886²⁰)



bedroeg echter 7,2 kg (7%). Het is de vraag of deze extra 2,6 kg (3%) (significante) gewichtsreductie na één jaar, de behandeling, de bijwerkingen en de kosten waard zijn. Is deze 2,6 kg bijvoorbeeld voldoende om een wezenlijke reductie van mortaliteit en morbiditeit te realiseren? Voor de beantwoording van deze vraag kunnen de gegevens van een prospectief onderzoek onder vrouwen worden gebruikt, dat het verband onderzocht tussen het lichaamsgewicht en het risico op coronaire ziekten.^{20,21}

In dit onderzoek werd het risico van obesitas bij een grote groep vrouwen bepaald na correctie voor de leeftijd en het rookgedrag. Bij een stijgend overgewicht (uitgedrukt in QI) van resp. <21, 21-<23, 23-<25, 25-<29 en ≤29, hoort een glijdende schaal van het relatieve risico op coronaire ziekte van: 1,0, 1,3, 1,3, 1,8 en 3,3 (zie fig. 1).

Dit betekent dat vrouwen met een QI boven 29 een 3,3 keer groter risico lopen dan vrouwen met een QI beneden 21. Het is duidelijk dat de grootste winst is te behalen in de groep met een QI boven 30 kg/m². Ook bij overgewicht zal een extra gewichtsverlies van enkele kilogrammen de QI echter nauwelijks doen dalen. Het relatieve risico op coronaire ziekte zal dientengevolge vrijwel ongewijzigd blijven. Stel als voorbeeld een persoon met een lengte van 1,80 m en een QI van 29, dat wil zeggen een gewicht van 94,0 kg. Een extra gewichtsverlies van 2,6 kg naar 91,4 kg betekent een daling van de QI naar 28,2. Volgens de glijdende schaal van fig. 1 betekent dit een vermindering van het coronaire risico van 3,3 naar ongeveer 3,0. Voor een persoon met een QI van 25, dus een gewicht van 81,0 kg betekent 2,6 kg gewichtsverlies dat het coronaire risico onveranderd blijft op 1,3.

Om het precieze effect van dexfenfluramine op het coronaire risico te meten, is een vele jaren durend onderzoek nodig met een placebo- en een dexfenfluraminegroep. In een gewone populatie en in subgroepen met een risicofactor, zoals diabetes, moet dan niet alleen het gewichtsverlies worden gemeten, maar ook de morbiditeit en de mortaliteit.

Bijwerkingen. Vrij vaak en significant verschillend van placebo kunnen optreden vermoeidheid (28%, placebo 20%), diarree (15%, placebo 9%), droge mond (12%, placebo 4%), frequente mictie (7%, placebo 3%) en sufheid (5%, placebo 2%).¹⁹ Verder kunnen voorkomen hoofdpijn, stemmingsstoornissen, depressie, slapeloosheid en nervositeit¹⁹, welke ook bekend zijn bij het gebruik van fenfluramine.²² Bij de patiënt die toch al moeite met het vermageren heeft dan wel uit frustratie te veel eet, zijn dergelijke bijwerkingen zeer hinderlijk voor de primaire behandeling.

Verder bestaat het risico voor fysieke schade. In 1991 is bij de WHO melding gemaakt van een fatale pulmonale hypertensie bij een jonge, zwangere vrouw tijdens gebruik van dexfenfluramine²³ (zie Gebu 1991, 25 (11): 48). Dit effect is al langer bekend van andere eetlustremmers en is ook wel eerder met fenfluramine beschreven.²⁴ Inmiddels is gebleken dat er nog drie andere gevallen zijn gemeld van (niet-fatale) pulmonale hypertensie bij niet-zwangere vrouwen, die in twee gevallen dexfenfluramine als monotherapie hadden gebruikt en in één geval tevens amiloride/hydrochloorthiazide/KCl.^{23,25,26}

Onlangs zijn bij apen aanwijzingen gevonden voor een neurotoxisch effect van dexfenfluramine met beschadiging

van centrale 5-HT neuronen.²⁷ De auteurs brengen hun bezorgdheid tot uitdrukking ten aanzien van de mogelijkheid van neurotoxische effecten bij de mens.

Interacties en contra-indicaties. Gelijktijdig gebruik van alcohol en andere centraal aangrijpende antidepressiva versterken het centraal depressieve effect van dexfenfluramine. Combinatie met MAO-remmers kan leiden tot bloeddrukverhoging. Verder kan de werking worden versterkt van bloedsuikerverlagende sulfonylureumderivaten en van antihypertensiva. Ook de hypotensieve werking van tricyclische antidepressiva kan worden versterkt.

Dexfenfluramine is gecontraïndiceerd bij anorexia, depressies, een psychiatrische voorgeschiedenis, misbruik van geneesmiddelen en alcoholisme. Tijdens zwangerschap en lactatie moet eetlustremming sterk worden ontraaden. ■

Conclusie en samenvatting

Bij de behandeling van obesitas zal het aanpakken van de oorzaak van de zwaarlijvigheid, indien tenminste bekend, verreweg de voorkeur verdienen. Het accent van de behandeling zal moeten liggen op een blijvende verandering van het eetgedrag. Het stimuleren van fysieke activiteit en het veranderen van levensgewoonten kunnen in een gecombineerde aanpak door arts en diëtist bijdragen aan het handhaven van een lager gewicht. De hoeksteen van de behandeling blijft het vermageringsdieet.

Eetlustremmende middelen hebben slechts een gering effect bij de behandeling van obesitas. Na een jaar therapie met dexfenfluramine is het effect beperkt gebleven tot gemiddeld 2,6 kg extra gewichtsverlies. Het effect houdt slechts aan zo lang het middel wordt ingenomen. Men moet zich afvragen in hoeverre het kortdurend gebruik van dexfenfluramine een zinvolle bijdrage kan leveren als ondersteuning van het volgen van een dieet. Er zijn onvoldoende aanwijzingen die het langdurig gebruik van dexfenfluramine rechtvaardigen. ■

Trefwoorden: de behandeling van obesitas; eetlustremmende middelen - ; dexfenfluramine

Literatuurreferenties

- Jequier E, Turner P. Management strategies in weight control. *Drugs* 1990; 39 (S 3).
- Zelissen PMJ. Neuroendocrine regulation in obesity. *Proefschrift Utrecht* 1991.
- Andres R, Elahi D, Tobin JP et al. Impact of age on weight goals. *Ann Intern Med* 1985; 163: 1030-1033.
- Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J* 1985; 290: 1692-1694.
- Larsson B, Svardsudd K, Welin L et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288: 1401-1404.
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984; 289: 1257-1261.
- Hermus RJJ. Overvoeding, overgewicht, vroegtijdige sterfte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 787-789.
- Gezondheidsraad. Advies inzake adipositas. Rapport nr.38. Gezondheidsraad, Den Haag 1984.
- Blokstra A, Kromhout D. Veranderingen in Quetelet-index in Nederland in de periode 1974-1986. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 575-579.
- Saris WHM, Pannemans DLE, Muris JWM. Een gecombineerde aanpak van overgewicht door huisarts en diëtist. *Huisarts Wet* 1992; 35: 137-141.
- Pijl H, Koppeschaar HPF, Zelissen PMJ et al. Regulatie van de voedselopneming en de behandeling van vetzucht met centraal werkende serotonerge medicamenten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 700-703.
- American Medical Association. *Drug Evaluations Annual 1991: 1999-2000*. AMA, Milwaukee USA.
- Cluysenaar OJJ, Tjoeng MM. Eetlustremmende middelen: leggen ze gewicht in de schaal? *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 388-391.
- Silverstone T, Smith G, Richards R in: Body weight control. The physiology, clinical treatment and prevention of obesity. A comparative evaluation of dextrofenfluramine and dl-fenfluramine on hunger, food intake, psychomotor function and side-effects in normal human subjects, 240-246. Eds. Bender AE, Brookes LJ. Churchill Livingstone, New York 1987.
- Geneesmiddelen Informatie Centrum KNMP. *Informatorium Medicamentorum*. KNMP. Den Haag 1991.
- Enzi G, Crepaldi G, Inelmen EM et al. Efficacy and safety of dexfenfluramine in obese patients: a multicenter study. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11 (S 1): 173-178.
- Finer N, Craddock D, Lavielle R et al. Dextrofenfluramine in the treatment of refractory obesity. *Curr Ther Res* 1985; 38: 847-854.
- Silverstone T, Goodall E in: Disorders of eating behaviour: a psychoneuroendocrine approach (advances in biosciences), vol. 60. The efficacy and acceptability of d-fenfluramine (Isomeride) in neuroleptic induced obesity, 361-366. Eds. Ferrari E, Brambilla F. Pergamon Press, Oxford 1986.
- Guy-Grand B, Crepaldi G, Lefebvre P. International trial of long term dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989; ii: 1142-1144.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-889.
- VanItalli TB. The perils of obesity in middle-aged women. *N Engl J Med* 1990; 322: 928-929.
- Klompshouwer JL, Stricker BHCh, Tilburg AJ van et al. Psychiatrische complicaties bij de behandeling van overgewicht met fenfluramine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 2114-2117.
- Atanassoff PG, Weiss BM, Schmid ER et al. Pulmonary hypertension and dexfenfluramine. Letter to the editor. *Lancet* 1992; 339: 436.
- Ellinwood EH, Rockwell WJK in: *Meyler's Side Effects of Drugs*, 11e Uitgave. Central nervous system stimulants and anorectic agents. Ed. Dukes MNG. Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1988.
- Biriell C. Two case reports of suspected drug - adverse reaction. Brief aan Gebu 6-3-1992, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Zweden.
- Roche N, Labrune S, Braun J-M et al. Pulmonary hypertension and dexfenfluramine. Letter to the editor. *Lancet* 1992; 339: 436-437.
- Ricaurte GA, Molliver ME, Martello MB et al. Dexfenfluramine neurotoxicity in brains of non-human primates. *Lancet* 1991; 338: 1487-1488.

OVERZICHT EETLUSTREMMERS

stofnaam	merknaam®	toedieningsvorm en sterkte	gem. dag-dosis	kosten per 30 dagen	bijbetaling per 30 dagen
dexfenfluramine	Isomeride	caps. 15 mg	30 mg	35,50	13,85
fenfluramine	Fenfluramine (merkloos, div.fabr.)	tabl. 20 mg	60 mg	12,60	
	Kataline	tabl. 20 mg	60 mg	10,80	
	Ponderal	tabl. 20 mg	60 mg	21,65	
	Ponderal Retard	caps. 60 mg	60 mg	21,65	
mazindol	Teronac	tabl. 1 mg	1 mg	10,95	
		tabl. 2 mg	1 mg	10,95	

Geneesmiddelenbulletin

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

Adviesraad: dr H. Maitie (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.



SYMPTOOMBEBANDELING BIJ PATIENTEN IN DE TERMINALE FASE VAN ONGENEESLIJKE AANDOENINGEN:

BLAASPROBLEMATIEK (5)*

De functies van het blaas-urethrasysteem bestaan uit het opslaan en het lozen van urine. Deze functies kunnen bij patiënten in de terminale levensfase door een aantal oorzaken gestoord raken.

Klachten en oorzaken

De voornaamste klachten zijn: urineretentie, urine-incontinentie en blaasspasmen, die al dan niet met pijn gepaard kunnen gaan.

Oorzaken hiervan kunnen onder meer zijn:

1. Neurologische stoornissen. Tumorgroei in het kleine bekken kan vaak gepaard gaan met ingroei of druk op de zenuwplexus van de blaas. Het gevolg kan zijn incontinentie of retentie.

2. Anatomische problemen. Ruimte-innemende processen in of rond de blaas veroorzaken een storing van de blaasfunctie, die leidt tot irritatie of obstructie van de blaas.

3. Bijwerkingen van farmaca. De narcotische analgetica verhogen de tonus van het uretrale afsluitmechanisme en kunnen zo aanleiding geven tot urineretentie. Inname van stoffen met anticholinerge eigenschappen kunnen een hypocontractiliteit van de blaasmusculatuur tot gevolg hebben en daardoor residuvorming na mictie dan wel retentie.

4. Blaasontsteking vanwege infectie of chemische prikkeling door chemotherapeutica in de urine. Alle vormen van ontsteking aan de lage urinewegen kunnen aanleiding geven tot pijnklachten (strangurie), pollakisurie en incontinentie. ■

Behandeling

De behandeling dient er zoveel mogelijk op gericht te zijn de oorzaak van de klachten weg te nemen. Soms is dit echter onmogelijk en zal voor een louter symptomatische therapie moeten worden gekozen.

Medicamenteuze behandeling bij mictieproblematiek heeft vooral een ondersteunende functie. In veel gevallen zullen andere hulpmiddelen en maatregelen noodzakelijk blijken. Een oordeelkundig gebruik van deze medicamenteuze ondersteuning kan het welbevinden van de terminale patiënt in belangrijke mate in gunstige zin beïnvloeden.

Veelgebruikte therapeutische benaderingen zijn:

a. Catheterisatie. Bij veel patiënten blijkt het plaatsen van een transuretrale of suprapubische catheter een noodzakelijk kwaad.

b. Bestrijding van infecties. Alle vormen van ontsteking aan de lage urinewegen kunnen aanleiding geven tot pijnklachten, pollakisurie, frequente mictie en incontinentie. Voordat met antimicrobiële therapie wordt begonnen, moet tenminste het urinesediment worden onderzocht, eventueel nog aangevuld met een bacteriële kweek van de urine. De therapie zal afhangen van de aard van de verwekker. Bij antimicrobiële therapie zal een middel worden gekozen dat in voldoende hoge concentratie gedurende voldoende lange tijd in de urine wordt uitgescheiden.

Soms kan - vooral bij patiënten met een verblijfs-catheter - een laag gedoseerde profylaxe met nitrofurantoïne gecombineerd met algemene preventieve maatregelen, zoals voldoende diurese, gewenst zijn.

c. Beïnvloeding van de autonome functies met behulp van parasymphaticolytica en spasmolytica. Parasympathicolytica en spasmolytica hebben een remmende invloed op de musculus detrusor vesicae. De onwillekeurige, vaak met pijn gepaard gaande samentrekkingen van de blaas worden hierdoor geremd. De parasymphaticolytica en spasmolytica worden onder meer toegepast tegen blaaskrampen als gevolg van prikkeling door een catheter. Wel bestaat er bij deze middelen steeds een risico op urineretentie en eventueel een overloopblaas. Alle hebben ook in meer of mindere mate de bekende atropine-achtige bijwerkingen, zoals droge mond, droge ogen, aanval van acuut glaucoom bij patiënten met een vernauwde kamerbocht en accommodatiestoornissen.

Als orale middelen zijn beschikbaar:

– oxybutynine: een krachtig werkend middel dat in de vorm van tabletten van 5 mg en als siroop 1 mg/ml bestaat. De aangeraden dosering is 5 mg driemaal daags (zie ook Gebu 1988; 22 (12): 57-59);

– flavoxaat: heeft in de aanbevolen dosering van 200 mg viermaal daags een minder krachtige werking, maar geeft tevens minder anticholinerge bijwerkingen;

– propantheline en oxyfenonium vinden in verband met een ongunstige therapeutische ratio tegenwoordig minder toepassing.

d. Remming van het prostaglandinesynthetase. Prostaglandinesynthetaseremmers, dat wil zeggen ontstekingsremmende stoffen, zoals indometacine (25-100 mg 1 dd) en diclofenac (25-100 mg 1 dd), vergroten de blaascapaciteit en blijken in een aantal gevallen van groot nut.

Probleem kan zijn de soms verhoogde bloedingsneiging indien de middelen worden gebruikt in aanwezigheid van een hemorragische cystitis. In dat geval is terughoudendheid geboden.

e. Gebruik van cholinergica. Bij urineretentie in de postoperatieve periode kunnen parasymphaticomimetica worden toegepast. Vooral carbacholine in zijn inspuitable vorm (amp. 0,25 mg) kan hier van nut zijn.

* Dr Ph.E.V. van Kerrebroeck, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

Distigmine kan in een dosering van 5 mg oraal of 0,5 mg intramusculair blaaslediging vergemakkelijken met name bij neurologische problematiek.

f. Bestrijding van incontinentie met sympathicomimetica. Sympathicomimetica met α -adrenerge werking kunnen de contractiekracht van het uretrale afsluitmechanisme verhogen, vooral bij de vrouw.

Efedrine hydrochloride wordt oraal toegediend in een dosering van 25 mg driemaal daags.

g. Bestrijding van obstructie. Matige vormen van obstructie (prostaat, tumor) kunnen worden verlicht door α -sympathicolitica, zoals fenoxylbenzamine (oraal 10 mg 3x dd) en prazosine (oraal 1-3 mg 3x dd). Meer selectief op de lage urinewegen inwerkende α -blokkerende stoffen worden nog op hun klinische werkzaamheid onderzocht.

h. Hormonale remming van de nachtelijke diurese. Bij anderszins moeilijk te behandelen vormen van nycturie of enuresis nocturna kan de diurese 's nachts worden geremd. Patiënten die op deze wijze worden behandeld, dienen in de avond en nacht hun vochtinname te beperken om overmatige vochtretentie te voorkómen. De behandeling mag niet zo intensief zijn dat de urineproductie tot minder dan 500 ml per etmaal daalt.

Desmopressine (een synthetisch antidiuretische hormoon in een dosering van 10-20 μ g 's avonds) vermindert de diurese tot de volgende ochtend.

i. Specifieke behandeling bij de vrouw. Oestrogenen hebben een trofische invloed op het slijmvlies van het trigonum vesicae en de urethra bij de vrouw. Dit kan een gunstige werking hebben op het afsluitmechanisme van de blaas. Incontinentie en andere mictie-afwijkingen kunnen hier gunstig op reageren. Toepassing van oestrogenen in de terminale fase heeft alleen zin bij een levensverwachting van enkele maanden of langer. ■

Trefwoorden: terminale fase; blaasproblematiek in de – ; urineretentie in de – ; urine-incontinentie in de – ; blaaskrampen in de –

Stofnaam	Merksnaam®
carbacholine	Carbacholine (merkloos, div.fabr.)
desmopressine	Minrin
diazepam	Diazepam (merkloos, div.fabr.), Stesolid, Valium
diclofenac	Cataflam, Diclofenac (merkloos, div.fabr.), Voltaren
efedrine hydrochloride	Efedrine hydrochloride (merkloos, div.fabr.)
fenoxylbenzamine	Dibenyline
flavoxaat	Urispas
imipramine	Imipramine (merkloos, div.fabr.), Tofranil
indometacine	Dometin, Indocid, Indometacine (merkloos, div.fabr.)
nitrofurantoïne	Furadantine MC, Furophen Tc, Nitrofurantoïne (merkloos, div.fabr.)
oxybutynine	Dridase
oxyfenonium	Antrenyl (Duplex)
prazosine	Minipress, Prazosine (merkloos, div.fabr.)
proprantheoline	Pro-Banthine, Proprantheoline (merkloos, div.fabr.)

Literatuurreferenties

- Wein AJ. Lower urinary tract function and pharmacological management of lower urinary tract dysfunction. Urol Clin N Am 1987; 14: 273-296.
- Kuipers JHC, Kerrebroeck PhEV van, Zwitserloot JHH. Als het gaat om incontinentie. Acco, 1989. ISBN 9033490560.
- Delaere KPJ in: Incontinentie en hulpverlening. Medicamenteuze mogelijkheden bij urine-incontinentie. Ed. Bruin AJJ de. Bohn, Stafleu, Van Loghum 1990. ISBN 9031310506.

Dit is het vijfde deel, uit een artikelenreeks van zeven, over de symptoombehandeling van patiënten in de terminale fase van ongeneeslijke aandoeningen.

Eerdere delen werden in februari (algemene principes; dyspnoe), in maart (anti-emetica) en in april 1992 (corticosteroiden) gepubliceerd. De volgende aflevering (6) zal gaan over de psychofarmaca.

THERAPIESHEMA'S			
URINERETENTIE			
oorzaak	eerste keuze	tweede keuze	denk aan
constipatie	zie elders		
parasympathicolitica	dosis verminderen		medicatie veranderen
obstructie (tumor, prostaat)	fenoxylbenzamine prazosine	verblijfs catheter	intermitterende catheterisatie, transuretrale of suprapubische
neurogeen blaaslediging spastisch	fenoxylbenzamine prazosine		intermitterende catheterisatie
slap	fenoxylbenzamine prazosine		intermitterende catheterisatie distigmine
URINE-INCONTINENTIE			
oorzaak	eerste keuze	tweede keuze	denk aan
postprostaat	oxybutynine	imipramine	condoom, catheter, desmopressine
stress incontinentie	pessarium, tampons	efedrine	verband, chirurgie
urge incontinentie	oxybutynine	imipramine	NSAID, condoom, verband, catheter
neurogeen spastisch cap klein	intermitterende catheterisatie	condoom	desmopressine
cap groot	stimulatie	catheter	desmopressine
slap	crede catheterisatie	intermitterende	desmopressine
catheterlek	infectie spasmen	ballonvolume halveren	dunnere catheter, NSAID
overloop	zie retentie		
BLAASKRAMPEN MET EN ZONDER PIJN			
oorzaak	eerste keuze	tweede keuze	denk aan
infectie	antibiotica	blaasspoeling	NSAID
irritatie catheter	ballonvolume halveren	dunnere catheter, NSAID	blaassteen, analgetica
tumor	radiotherapie	analgetica	catheter
neurogeen	oxybutynine	NSAID	analgetica
angst	empathie	diazepam	oxybutynine, NSAID

NIEUWE GENEESMIDDELEN

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

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

Celiprolol

Dilanorm® (Rhône-Poulenc Rorer BV)
Tablet 200 mg
β-blokker

Met de komst van celiprolol hebben we in ons land inmiddels de beschikking over de 15e β-blokker voor de behandeling van hypertensie. Evenals vele andere β-blokkers is het middel tevens geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van angina pectoris.

Celiprolol is blijkens in vitro-onderzoek een β₁-selectieve, hydrofiele β-blokker met intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA). Het heeft een β₁-selectiviteit die vergelijkbaar is met atenolol, maar minder is dan van bisoprolol. Behalve een β₁-antagonistische werking heeft het een geringe β₂-agonistische werking. Andere β-blokkers met ISA, namelijk acebutolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol en pindolol, hebben zowel een β₁- als β₂-agonistische werking. Door stimulatie van de β-receptoren in het hart is sprake van een bescheiden positieve inotropie en chronotropie. De stimulerende werking zorgt er voor, dat de hartfrequentie in rust weinig tot niet wordt verlaagd, hetgeen een ingebouwde veiligheid kan zijn tegen het risico van bradycardie, decom-

pensatio cordis en perifere circulatiestoornissen. Celiprolol geeft aanleiding tot minder bradycardie dan de andere β-blokkers maar in de registratetext wordt tweede- en derdegraads hartblock wel als contra-indicatie genoemd.

Omdat in de perifere vaten veel β₂-receptoren vóórkomen, kan worden verwacht dat celiprolol vaatverwijding veroorzaakt waardoor de perifere weerstand afneemt. Verschillende onderzoeken ondersteunen dit, maar het blijft onzeker of alleen stimulatie van de vasculaire β₂-receptoren hiervoor verantwoordelijk is.

Het β₂-agonistische effect zou theoretisch zelfs voor bronchodilatie kunnen zorgen. In enkele kleine onderzoeken bleek celiprolol de luchtwegfunctie niet nadelig te beïnvloeden, maar er is ook melding gemaakt van een toename van het aantal astma-aanvallen. Evenals andere β₁-selectieve β-blokkers moet gebruik van celiprolol bij bronchospasmen dus worden ontraden.

Celiprolol lijkt, blijkens enkele onderzoeken, geen ongunstige invloed te hebben op het koolhydraatmetabolisme en het plasmalipoproteïne-patroon. Er zijn zelfs aanwijzingen voor een gunstig effect in termen van verlaging van de verhouding totaal cholesterol/HDLc. De precieze klini-

sche betekenis hiervan voor de morbiditeit en mortaliteit is overigens nog onduidelijk.

Celiprolol onderscheidt zich qua effectiviteit bij hypertensie en angina pectoris niet van andere β-blokkers. In kleine onderzoeken is het als bloeddrukverlager even effectief gebleken als propranolol, atenolol, metoprolol en acebutolol. Wel lijkt celiprolol het hartminuutvolume of de hartfrequentie in rust niet te verlagen. Bij de behandeling van stabiele angina pectoris bleek het ten aanzien van vermindering van de aanvalsfrequentie even effectief te zijn als propranolol en atenolol.

Uit vergelijkende onderzoeken met andere β-blokkers komt het bijwerkingenprofiel van celiprolol in het algemeen als niet ongunstig naar voren. Uit samengestelde gegevens van 18 verschillende onderzoeken bleek echter dat de belangrijkste bijwerkingen, namelijk vermoeidheid en duizeligheid, even vaak vóórkomen als bij propranolol en atenolol. Bij een gering aantal patiënten kunnen ook bij celiprolol koude handen en voeten en impotentieklachten optreden. Gezien de beperkte omvang van het vergelijkingsmateriaal is ook ten aanzien van de bijwerkingen het trekken van een definitieve conclusie nog voorbarig.

Plaatsbepaling

Celiprolol heeft theoretisch een interessant profiel: het is een hydrofiele, β₁-selectieve antagonist met een geringe β₂-agonistische activiteit. De theoretische voordelen hebben zich echter nog niet bewezen in de praktijk. De effectiviteit bij hyper-

tensie en angina pectoris onderscheidt zich niet van atenolol. Het wachten is op voldoende grote, langdurende vergelijkende onderzoeken om vast te stellen of celiprolol in de klinische praktijk een werkelijke vooruitgang is bij de therapie met β-blokkers.

stofnaam	merknaam ®	dagdos	kosten per 30 dagen
celiprolol	Dilanorm	200 mg	38,45
overige β-blokkers			17,10-69,60

Terbinafine

Lamisil® (Sandoz BV)
Tablet 250 mg
oraal antimycoticum

Terbinafine is een fungicide breed-spectrumantimycoticum, dat met name werkzaam is tegen dermatofyten. Het behoort tot een nieuwe klasse van allylaminen, die in een eerder stadium van de ergosterolsynthese van de schimmel ingrijpen dan de azolen, zoals bijvoorbeeld ketoconazol, fluconazol en itraconazol. Het voordeel hiervan kan zijn dat bij resistentie tegen de azolen terbinafine mogelijk nog wel effectief is.

Terbinafine is geregistreerd voor de behandeling van schimmelinfecties van de huid en nagels, veroorzaakt door dermatofyten. Na orale toediening is het niet effectief tegen pityriasis versicolor.

In de meeste onderzoeken is terbinafine vergeleken met placebo en in sommige met een ander antimycoticum, in bijna alle gevallen griseofulvine oraal. Vergelijkend onderzoek met bijvoorbeeld fluconazol of itraconazol is nog niet gepubliceerd.

Bij schimmelinfecties van de huid

(bv. tinea corporis) komt in eerste instantie lokale therapie in aanmerking. Wat de orale therapie bij tinea corporis betreft, zijn de resultaten met terbinafine in het algemeen gelijk aan ketoconazol oraal en gelijk aan of iets beter dan met griseofulvine.

Bij de behandeling van handschimmel (tinea manus) en voetschimmel (tinea pedis), blijkt terbinafine in het algemeen sneller werkzaam en effectiever te zijn dan griseofulvine of ketoconazol.

Uit onderzoek bij kleine groepen patiënten blijkt bij nagelschimmel (onychomycose) met terbinafine in vergelijking tot griseofulvine de werking sneller in te treden, het genezingspercentage hoger te zijn en de behandelingsduur korter. Bij vingernagels worden genezingspercentages bereikt tot 95% (griseofulvine: 70%) en bij teennagels tot 80% (griseofulvine: 45%), terwijl het recidiepercentage tot 18% (griseofulvine: 40-60%) ook beduidend lager is. De behandelingsduur van vingernagels is gemiddeld minimaal zes weken, die van teennagels minimaal drie maanden, soms tot 12 maanden (griseofulvine: 6-12 maanden). De sneller intredende werking zou worden veroorzaakt doordat terbinafine vanuit het nagelbed snel

diffundeert in de nagel, terwijl griseofulvine met de nagel 'meegroeit'. Voorzover bekend is vergelijkend onderzoek met ketoconazol en itraconazol bij nagelschimmel tot nu toe niet gepubliceerd.

De meest voorkomende bijwerkingen van terbinafine zijn maag-darmstoornissen (\pm 5%), zoals dyspepsie, misselijkheid, lichte buikpijn, verminderde eetlust en diarree. Verder kunnen optreden huidreacties (\pm 3%), zoals erytheem en urticaria. Tenslotte kunnen incidenteel hoofdpijn en vermoeidheid voorkomen. Terbinafine geeft weinig aanleiding tot interacties. Wel kan cimetidine de eliminatie vertragen en rifampicine deze versnellen. Omdat voldoende onderzoeksgegevens ontbreken moet gebruik tijdens zwangerschap worden ontraden. Omdat terbinafine overgaat in moedermelk geldt dit ook voor de periode van borstvoeding.

De gebruikelijke dosering van terbinafine is 250 mg 1 dd of 125 mg 2 dd. De behandelingsduur bedraagt bij voet- en handschimmel twee tot zes weken, bij tinea corporis twee tot vier weken en bij nagelschimmel zes weken tot vier maanden (bij teennagelschimmel minimaal 3 en soms tot 12 maanden).

Plaatsbepaling

Bij niet-uitgebreide of niet-ernstige schimmelinfecties van de huid komt in eerste instantie lokale therapie met Whitfields crème of oplossing FNA of één van de imidazolen in aanmerking. Therapie met orale middelen is alleen aangewezen bij een hardnekkige aandoening van de huid of bij aantasting van de nagels.

Terbinafine lijkt in dergelijke gevallen met name een aanwinst te zijn bij de behandeling van schimmelinfecties van de nagels, bij lastige en chronische vormen van

hand- en voetschimmel ('moccasin type'). Uit het beperkte aantal vergelijkende onderzoeken kan voorlopig worden afgeleid dat terbinafine sneller werkzaam is en korter toegepast hoeft te worden dan griseofulvine. Vergelijkend onderzoek met itraconazol en ketoconazol bij nagelschimmel is tot nu toe echter niet gepubliceerd. Opgemerkt moet worden dat oraal ketoconazol aanleiding kan geven tot hepatotoxiciteit. Een nadeel van terbinafine is voorlopig de onbekendheid bij gebruik op grotere schaal en de hoge prijs.

Nafareline

Synarel®
(Sarva Syntex Nederland BV)
Neusspray 0,2 mg/dosis
anti-endometriosemiddel

Nafareline is als neusspray geregistreerd voor de indicatie matige tot ernstige endometriose. Het is een gonadoreline-analoog die sterk lijkt op busereline. Zie voor een uitgebreide bespreking Gebu Prikbord 1992; 26 (2): 8. De vraag is of nafareline voordelen biedt ten opzichte van busereline? Direct vergelijkend onderzoek tussen de twee middelen ontbreekt. Wel blijkt uit diverse onderzoeken dat nafareline even effectief is bij endometriose als danazol. Voor busereline werd dit ook geconstateerd. Evenals busereline heeft nafareline een gunstiger bijwerkingenprofiel dan danazol: minder uitgesproken androgene bijwerkingen tegenover iets vaker op-

stofnaam	merknaam ®	dagdos	dagprijs
terbinafine	Lamisil	250 mg	8,00
itraconazol	Trisporal	100 mg	7,00
ketoconazol	Nizoral	200 mg	2,74
griseofulvine	Griseofulvine (merkloos, div.fabr.)	500 mg	0,51

trekende oestrogeen gerelateerde bijwerkingen. Vermindering van de botdichtheid lijkt bij nafareline iets meer op te treden dan bij busereline: 8,7% na een half jaar bij nafareline tegen ongeveer 1 à 5% na één jaar bij busereline. Direct vergelijkend onderzoek ontbreekt echter. Een klein voordeel van nafareline ten opzichte van busereline is de doseringsfrequentie: 2 dd 1 puf tegen 3 dd 2 puffen.

Plaatsbepaling

Nafareline is bij endometriose even werkzaam als danazol en busereline. Evenals busereline heeft nafareline een gunstiger bijwerkingenprofiel dan danazol.

1. Simons FER, Kesselman MS, Giddins NG et al. Astemizole-induced torsade de pointes. Letter to the editor. *Lancet* 1988; ii: 624.
2. Snook J, Boothman-Burrell D, Watkins J et al. Torsade de pointes ventricular tachycardia associated with astemizole overdose. *Br J Clin Pract* 1988; 42: 257-259.
3. MacConnell TJ, Stanners AJ. Torsades de pointes complicating treatment with terfenadine. Letter to the editor. *Br Med J* 1991; 302: 1469.

stofnaam	merknaam ®	kosten/ 6 maanden
nafareline	Synarel	2580,-
busereline	Suprecur	2234,-*
danazol	Danatrol	1967,-

* In tegenstelling tot de prijsvermelding in Gebu Prikbord 1992; 26 (2): 8 is, evenals bij nafareline, nu uitgegaan van de prijs in de praktijk. Niet de gehele inhoud van de verpakking kan namelijk worden toegediend.

LET OP!

Hartklachten en het gebruik van astemizol en terfenadine

De laatste jaren is in de literatuur een 15-tal gevallen gemeld van het optreden van ernstige ventriculaire tachyarritmie, namelijk torsade de pointes, die in verband worden gebracht met gebruik van de orale H₁-antihistaminica astemizol (Hismanal®) en terfenadine (Triludan®). In de meeste gevallen betreft het patiënten die overdoseringen hadden ingenomen, hoewel dit in enkele gevallen werd ontkend.

Een 15-jarig meisje dat 10 mg astemizol per dag gebruikte gedurende tien weken, kreeg drie dagen lang herhaaldelijk last van syncope. Vervolgens ontstond een collaps met premature ventriculaire contracties, een verlengd QT-interval en eerstegraads atrioventriculair hartblock, gevolgd door twee episoden van torsade de pointes.¹ Een jongen van 17 jaar nam 20 mg astemizol per dag gedurende een onbekende periode en ontwikkelde eveneens episoden van torsade de pointes.² In beide gevallen was sprake van hoge plasmaconcentraties van het geneesmiddel, hoewel overdosering werd ontkend.

Recent is een soortgelijk geval gemeld bij een vrouw die twee weken

lang terfenadine 360 mg/dag, drie keer de normale dosering had gebruikt.³ In een ander geval leidde gebruik van terfenadine 120 mg/dag samen met ketoconazol (Nizoral®) 400 mg/dag tot vijf keer hogere plasmaspiegels dan bij deze dosering mocht worden verwacht met ernstige ritmestoornissen als resultaat. Er zijn aanwijzingen dat ook in combinatie met andere geneesmiddelen die het hepatisch metabolisme van terfenadine remmen, zoals de macroliden (bv. erytromycine), ciprofloxacine, cimetidine of disulfiram, ventriculaire aritmieën kunnen optreden.

Geadviseerd wordt om bij het voorschrijven van astemizol of terfenadine de patiënt te waarschuwen voor de nutteloosheid en het risico van het innemen van te hoge doseringen. Voorzichtigheid is verder geboden bij het gecombineerd voorschrijven van terfenadine met geneesmiddelen die de microsomale leverenzymen remmen, zoals de macroliden (bv. erytromycine), cimetidine, ciprofloxacine en disulfiram.

MAGISTRAAL

Aminofylline oraal en rectaal uit de handel

Mededeling College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen heeft eind maart jl. laten weten dat het van mening is dat er vanaf heden geen plaats meer is voor aminofylline bevattende producten voor orale en rectale toediening en dat op grond hiervan de desbetreffende firma's hebben besloten deze producten uit de handel te halen.

We veronderstellen dat de volgende argumenten ten grondslag hebben gelegen aan dit advies met betrekking tot aminofylline, het ethyleendiamezout van theofylline.

Aminofylline oraal

Bij toepassing van aminofylline in tabletvorm zonder gereguleerde afgifte bestaat een grotere kans op maagbezwaren dan bij theofylline. Voor aminofylline in drankvorm lijkt dit geen probleem op te leveren. Het gebruik van zowel aminofylline als theofylline in orale preparaten zonder gereguleerde afgifte stuit zeker bij kinderen en volwassen rokers op problemen vanwege de snelle eliminatie. De retardpreparaten met theofylline geven door hun vertraagde afgifte een constante resorptie en een gelijkmatiger bloedspiegel. Dit resulteert in een meer constante werkzaamheid en een geringere kans op bijwerkingen, zodat bij chronische therapie met theofylline de retardpreparaten de voorkeur verdienen. Indien orale toediening door bijvoorbeeld misselijkheid en braken niet mogelijk is, zou men eventueel kortdurend theofylline zetpillen kunnen geven.

Aminofylline rectaal

Aminofylline wordt na rectale toediening relatief langzaam en vooral onvoorspelbaar geresorbeerd. De biologische beschikbaarheid heeft een zeer grote variatie (20-100%). Daarnaast verschilt de eliminatie aanzienlijk van persoon tot persoon, terwijl de therapeutische breedte smal is. Naast deze beperkingen kleven er nog een aantal bezwaren aan aminofylline. Het ethyleendiamine kan aanleiding geven tot irritatie van de huid en slijmvlies en tot allergische reacties. Verder reageert het met de zetpilbasis zodat de aminofylline zetpillen een vrij korte houdbaarheid hebben. De aminofylline zetpillen zullen dan ook uit de handel gaan, respectievelijk als voorschrift uit het FNA verdwijnen. Aminofylline zetpillen worden nog wel voorgeschreven bij pseudokroep maar zijn hierbij niet meer geïndiceerd omdat de spastische component zelden op de voorgrond staat en de werking bovendien te traag intreedt.

Aan de toediening van theofylline zelf in zetpillen kleven dezelfde bezwaren van wisselende biologische beschikbaarheid, onvoorspelbare eliminatie en smalle therapeutische breedte. De andere genoemde bezwaren tegen de ethyleendiamine-

component van aminofylline ontbreken echter.

Conclusie

Wanneer theofylline is geïndiceerd, moet bij de chronische therapie van astma gebruik worden gemaakt van theofyllinepreparaten met vertraagde afgifte. Aminofylline zetpillen dienen niet meer te worden voorgeschreven. Bij een acute astma-aanval waarbij theofylline is geïndiceerd, gaat in verband met de snellere werking de voorkeur uit naar theofylline als drank, klysma of eventueel injectie.

Stof- en merknamen

De volgende aminofyllinepreparaten met vertraagde afgifte zijn in de handel: Theofylline retard (merkloos, div. fabr.), Euphyllong[®] retard, Pediahyllin PL[®] retard, Pharphylline[®] Retard, Theolair[®] Retard, Theolin[®] Retard, Theolin Sprinkle[®] retard, Unilair[®] retard. Er bestaan van de verschillende merken samen in totaal acht doseringssterktes variërend van 100-450 mg.

Zuidema J, Boer Y. Zetpillen met aminofylline of theofylline hebben geen indicatie. Pharm Weekbl 1992; 127 (18).

Het eenmaal per jaar verschijnen maakt bijvoorbeeld de prijsinformatie minder actueel, terwijl een aantal nieuwe geneesmiddelen nog niet van een advies is voorzien. Uit onderzoeksgegevens over 1987 blijkt dat in ongeveer 37% van de FTO's gedeelten uit het Kompas als materiaal voor bespreking werden gebruikt.¹

Informatorium Medicamentorum (KNMP)

Het Informatorium wordt vrijwel uitsluitend gebruikt door de apotheker. De vergelijkingsmogelijkheden en prijzen van het Kompas biedt het Informatorium niet. Daarentegen geeft het wel informatie per geneesmiddel over de toepassing, contra-indicaties, bijwerkingen, interacties, doseringen en verdere bijzonderheden. Zeer nuttig is het boek 'Medicatiebegeleiding' dat voorheen onderdeel van het Informatorium was, maar nu afzonderlijk als boek in de boekhandel verkrijgbaar is. Het biedt onder meer overzichten met betrekking tot geneesmiddelen en interacties, zwangerschap en rijvaardigheid. In ongeveer 10% van de FTO's werd het Informatorium gebruikt.¹

Repertorium (Nefarma)

Het Repertorium geeft een overzicht van de volledige registerteksten van specialités zoals die zijn geregistreerd door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Generieke preparaten en preparaten van niet-Nefarma-leden zijn niet opgenomen. Het Repertorium mist de vergelijkingsmogelijkheden tussen geneesmiddelen die het Kompas wél biedt. Bovendien worden geen aanwijzingen gegeven die kunnen leiden tot de keuze voor een bepaald preparaat en worden geen prijzen vermeld. Het Repertorium is daarom minder geschikt voor het gebruik bij FTO. In ongeveer 16% van de FTO's werd het Repertorium gebruikt.¹

Geneesmiddelenbulletin (Gebu)

Het Gebu beoogt artsen en apothekers snel te voorzien van actuele informatie. Bovendien geeft de plaatsbepaling van nieuwe geneesmiddelen in hun groep direct aanwijzingen voor het al dan niet kiezen van een middel. Samen met de thema-ar-

FTO

Schriftelijke informatiebronnen voor FTO

Over geneesmiddelen zijn grote hoeveelheden informatie beschikbaar. Bij het zoeken naar geschikte literatuurbronnen voor bespreking in FTO is het probleem dus niet: hoe krijg ik informatie, maar hoe kom ik tot een goede selectie.

We bespreken enkele van de meest gebruikte bronnen en geven hun geschiktheid aan om als basis-materiaal te dienen voor FTO. Het belangrijkste criterium daarbij is of de bron vergelijkingsmogelijkheden tussen geneesmiddelen biedt, dus of de plaats van een nieuw geneesmiddel ten opzichte van de bestaande wordt bepaald. Omdat het streven is om meer huisartsen bij de voorbereiding van FTO te betrekken, wordt ook het gebruik van bronnen besproken die reeds bekend zullen zijn.

Farmacotherapeutisch Kompas (CMPC)

Op verschillende manieren biedt het Kompas de mogelijkheid om geneesmiddelen binnen een groep met elkaar te vergelijken. Daarnaast geeft het aanwijzingen waarop een keuze voor een middel kan worden gebaseerd. Zijn twee preparaten therapeutisch gelijkwaardig, dan adviseert de CMPC ook op de kosten te letten. Afwijzing van een middel gebeurt alleen op farmacotherapeutische gronden. Hierbij sluit men zoveel mogelijk aan de bij de standaarden van het Nederlands Huisartsen Genootschap en andere consensussen, zoals die van het CBO (gepubliceerd in NTvG).

Dit alles (informatie, vergelijking, keuzecriteria) maakt het Kompas een uitstekende bron voor gebruik in FTO.

tikelen is het streven van het Gebu praktische stof te bieden voor gebruik in FTO. Het Gebu werd bij ongeveer 34% van de FTO's gebruikt.¹

Pharmaceutisch Weekblad (PW)

Het PW is de laatste jaren van toenemend belang geworden voor FTO vanwege de informatie over nieuwe geneesmiddelen, de farmacotherapeutische overzichtsartikelen en de farmacocasussen. Het PW werd in 1987 nog zeer weinig (minder dan 3%) gebruikt bij FTO.¹

Pharma Selecta (PS)

Pharma Selecta is een tweewekelijks blad voor en door apothekers, uitgegeven door een onafhankelijke stichting. Het bevat steeds een langer artikel over een nieuw geneesmiddel en korte stukjes over onder andere toedieningsvormen, prijzen, promotionele activiteiten enz. De mate van gebruik van PS bij FTO is niet bekend.

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG)

Het NTvG publiceert met een wisselende regelmaat artikelen over (farmaco)therapie. Verder verschijnen regelmatig consensusbesprekingen. Die bevatten informatie die zeker relevant is voor FTO.

Waardevol als bron van informatie, hoewel aan datering onderhevig, is de bundel Farmacotherapie (red. L. Offerhaus). Deze bevat alle artikelen over farmacotherapie die in de jaren 1986-1989 in het NTvG verschenen. Het NTvG werd bij FTO's in 1987 nog zeer weinig (minder dan 3%) gebruikt.¹

Medisch Farmaceutische Mededelingen (MFM)

MFM is een maandelijks verschijnend blad met referaten van artikelen op het gebied van de farmacotherapie uit de belangrijkste internationale tijdschriften. MFM is een onafhankelijk tijdschrift dat, wanneer de huidige tendens om steeds meer ook voor de praktijk bruikbare informatie te bieden zich doorzet, interessant is voor FTO. Het werd bij 5% van de FTO's gebruikt.¹

NHG-standaarden

De standaarden van het NHG bevatten informatie over het stellen van

de diagnose en het bepalen van het beleid of de (medicamenteuze) behandeling. Bij de bespreking van het farmacotherapeutische beleid bij bepaalde ziektebeelden kunnen de standaarden uitstekende diensten bewijzen. De standaarden en de toelichtingen erop worden, naast andere voor FTO bruikbare artikelen, gepubliceerd in Huisarts en Wetenschap.

Promotionele informatie

Bij FTO werd in 1987 relatief vaak (39%)¹ gebruik gemaakt van promotionele informatie, afkomstig van de farmaceutische industrie. Om de informatiestroom te kanaliseren kiezen vele FTO's er tegenwoordig voor om alle artsenbezoekers door de apotheker te laten ontvangen.

Volgende keer zal verder worden ingegaan op de betrouwbaarheid van diverse bronnen en zullen tips worden gegeven voor vrij onbekende bronnen die bruikbaar zijn bij FTO.

1. Paes AHP. Artsen en apothekers in overleg? Proefschrift. Utrecht 1989.

GVS IN HET KORT

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

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

Niet ingedeeld bij andere onderling vervangbare geneesmiddelen en dus volledig vergoed

Timpilo-2® oogdruppels met als werkzame stoffen pilocarpine en timololmaleaat is vooralsnog, zoals bijna alle oogdruppels, op bijlage 6 geplaatst. Dit middel wordt toegepast bij glaucoom.

Wel ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Novaban® capsule 5 mg en injectie/vloeistof met als werkzaam bestanddeel tropisetron, zijn op bijlage 5 geplaatst. Tropisetron is een 5HT₃-re-

ceptorantagonist en is als zodanig onderling vervangbaar door ondansetron (Zofran®). Het indicatie- en bijwerkingenpatroon van tropisetron zijn gelijksoortig aan die van ondansetron. De standaarddosis van de orale en parenterale vormen van tropisetron is voor beide 5 mg.

Axid® capsules 150 en 300 mg met als werkzame stof nizatidine, zijn op bijlage 5 geplaatst in de groep van de H₂-receptorblokkerende middelen. Axid® is na Naxidine® het tweede merk van de werkzame stof nizatidine.

Naproxen natrium tabletten 275 mg zijn als merkloos produkt met dezelfde werkzame stof als Femex® in de groep van de NSAID's geplaatst op bijlage 5.

Fevarin® (fluvoxamine) is als gevolg van een uitspraak in hoger beroep door het hof in 's-Gravenhage per 1 mei teruggeplaatst op bijlage 5 in één groep met Prozac® (fluoxetine) en Seroxat® (paroxetine).

VIDEOBANDENPLANK

DES nog geen verleden tijd

'DES-geschiedenis nog geen geschiedenis' heet de videofilm die in opdracht van het DES actie- en informatiecentrum is gemaakt. Vrouwen die tijdens hun zwangerschap DES slikten, DES-kinderen, huisartsen en gynaecologen vertellen heel openhartig hun verhaal. Al deze verhalen samen vormen een angstaanjagende keten van redeneringen die de DES-affaire mogelijk heeft gemaakt. En voor de DES-betrokkenen, de moeders, dochters en zoons, houdt het verhaal nooit op. De film laat zien wat DES met de levens van de betrokkenen heeft gedaan.

Maar de film vertelt meer. Ook nu 'anno 1991' is het risico op herhaling van een geneesmiddelendrama niet geëlimineerd. Daar waarschuwt deze film in niet mis te verstane bewoordingen voor. Deze film is bedoeld voor DES-betrokkenen en voor mensen die beroepshalve met hen in aanraking komen, en is aan te bevelen voor iedereen die op een verantwoorde manier met geneesmiddelen om wil gaan.

'DES-geschiedenis nog geen geschiedenis' is te huur en te koop bij het DES actie- en informatiecentrum, Wilhelminapark 25, 3581 NE Utrecht. Tel.: 030-51 81 60. De koopprijs is f 210,- en de huurprijs is f 50,-.