

29 **FLUOXETINE: EEN ANDER DEPRESSIVUM?**

33 **SYMPTOOMBEHANDELING BIJ PATIENTEN IN DE TERMINALE FASE VAN
ONGENEESLIJKE AANDOENINGEN:
PSYCHOFARMACA (6)**

PRIKBORD

30 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**
Tropisetron (Novaban®) anti-emeticum bij cytostaticumgebruik

31 **VARIATIES**
Carbasalaatcalcium (Ascal 38®) trombocytenaggregatieremmer

31 **LET OP!**
Hepatitis en flucloxacilline
32 Acuut glaucoom na combinatie ipratropium en salbutamol als inhalatievloeistof

32 **MAGISTRAAL**
Codeïne in magistrale receptuur: bij voorkeur codeïnefosfaat-hemihydraat

32 **FTO**
Schriftelijke informatiebronnen (II)

33 **GVS IN HET KORT**
Wijzigingen juni 1992

33 **BOEKENPLANK**
Het maken van een formularium

34 **CORRECTIE**

Fluoxetine: een ander antidepressivum?

Inleiding

Drie jaar geleden werd de komst van fluoxetine (Prozac®) als nieuw antidepressivum door sommigen - ook in de lekenpers - beschreven als een doorbraak. Dergelijke vreugdekreten begeleiden vaak de komst van een geneesmiddel dat zich in bepaalde opzichten onderscheidt van zijn voorgangers. De vraag, of het onderscheid van wezenlijke betekenis is, kan echter in vele gevallen pas na enige tijd met redelijke zekerheid worden beantwoord. In dit artikel wordt getracht de vraag te beantwoorden of fluoxetine zich in werking en bijwerkingen wezenlijk onderscheidt van zijn voorgangers. Op het stellen van de diagnose depressie zal in dit artikel verder niet worden ingegaan. ■

Indeling antidepressiva

MAO-remmers. De eerste antidepressieve geneesmiddelen waren de mono-amino-oxidaseremmers (MAO-remmers) die kort na de tweede wereldoorlog werden ontwikkeld. Hoewel deze middelen zeer effectief waren, hadden zij als nadeel een aantal uitgesproken en soms gevaarlijke interacties, in het bijzonder met tyramine bevattende etenswaren, zoals sommige kaassoorten. Voornamelijk als gevolg hiervan verloren de klassieke MAO-remmers met de komst van alternatieven hun positie. Pas met de recente introductie van moclobemide, een selectieve MAO-A-remmer, is het probleem van de interacties grotendeels overwonnen (Gebu Prikbord 1992; 26 (2): 7-8).

Antidepressiva van de eerste generatie: tricyclische antidepressiva en maprotiline. Hierna volgde de introductie van de tricyclische antidepressiva, met imipramine en amitriptyline voorop, die de heropname in de neuronen blokkeerden van serotonine en/of noradrenaline. Reeds meer dan dertig jaar nemen deze middelen de belangrijkste plaats in bij de behandeling van depressies. Tussen de tien belangrijkste stoffen in deze tricyclische groep, die samen met maprotiline worden gerekend tot de klassieke antidepressiva van de eerste generatie, bestaat geen belangrijk onderscheid, wel zijn er kleine verschillen in werkingspectrum en bijwerkingen. Alle hebben echter het nadeel dat bij overdosering een grote mate van cardiotoxiciteit optreedt. Het gevaar van overdosering is, zeker bij een patiënt met reeds bestaande suïcidale neigingen, evident.

Antidepressiva van de tweede generatie. Voornamelijk om deze reden deden in de jaren zeventig en tachtig de minder toxische leden van een tweede generatie antidepressiva hun intrede, ook al was hun werkzaamheid niet groter dan die van de tricyclische antidepressiva, in bepaalde gevallen waarschijnlijk zelfs kleiner. De middelen van deze tweede generatie vormen geen homogene groep. Zowel qua structuur als farmacologisch effect zijn er belangrijke onderlinge verschillen tussen deze stoffen zoals mianserine, trazodon, fluvoxamine, maprotiline, paroxetine en fluoxetine. In wisselende mate blokkeren zij de presynaptische α_1 -receptoren dan wel de heropname van serotonine in het neuron. Al eerder werd in een artikel (Ge-

bu 1984; 18 (5): 45-50) aandacht besteed aan de werking van maprotiline, mianserine, nomifensine en trazodon. De bijwerkingen van fluvoxamine, maprotiline, mianserine en trazodon kwamen aan de orde in een ander artikel (Gebu 1986; 20 (10): 47-50). ■

Structuur en farmacologie

Wat de structuur betreft verschilt het racemische fluoxetine ((±)-N-methyl-3-fenyl-3-(4-trifluormethylfenoxy)propylamine sterk van eerder geïntroduceerde antidepressiva. Ondanks de afwijkende structuur is de werking echter gelijk. De stof remt de heropname van serotonine in het neuron, een effect dat wordt gedeeld met vele leden van de eerste en tweede generatie. De werking is selectief, dat wil zeggen dat er weinig of geen effect is op de heropname van noradrenaline.¹ Op basis van verschillende biochemische effecten van antidepressiva, zoals de remming van de heropname van noradrenaline en serotonine, is de aanwezigheid van noradrenerge en serotonerge vormen van depressie verondersteld. Het bepalen van de concentratie van metabolieten van serotonine in hersenvloeistof heeft echter geen diagnostische of prognostische waarde.² Gecontroleerde vergelijkingen tussen selectieve remmers van de heropname van noradrenaline en die van serotonine laten verder geen consistente verschillen in respons bij depressie zien.²

De effecten van fluoxetine zijn langdurig, want de stof zelf heeft een plasmahalveringstijd van twee tot drie dagen, de belangrijkste werkzame metaboliet, namelijk het racemische norfluoxetine, van zeven tot negen dagen. Dat heeft zowel voor- als nadelen. Een constante bloedspiegel is gemakkelijk te handhaven, maar mochten er problemen ontstaan, dan duurt het tenminste vier tot zes weken voordat de werkzame metaboliet norfluoxetine uit het lichaam verdwenen is.³

Wel zal gebruik van het middel achterwege moeten blijven bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 10 ml/min.), omdat bij deze patiënten tijdens langdurig gebruik accumulatie kan optreden. Bij ernstige leveraandoeningen duurt de werking enkele dagen langer vanwege het vertraagd afbreken van de werkzame stof. ■

Therapeutische effecten

De essentie van het bewijs voor de werking van een antidepressivum zal liggen in het vermogen, een klassieke vitale (endogene) depressie te verlichten, op een zo overtuigende wijze dat de effectiviteit duidelijk naar voren komt bij goed gecontroleerde, klinische onderzoeken.

Bij klassieke vitale depressies is fluoxetine in gecontroleerde onderzoeken bij voornamelijk poliklinische patiënten gedurende vijf tot zes weken even effectief gebleken als de klassieke tricyclische antidepressiva.¹ De patiënten gebruikten doorgaans de eerste twee tot drie weken 20 mg fluoxetine, waarna in de meeste onderzoeken

de gemiddelde dagdosis werd verhoogd naar 60-80 mg. In vergelijking tot amitriptyline,⁴ imipramine,⁵ maprotiline⁶ en mianserine⁷ werden geen wezenlijke verschillen gevonden in antidepressieve effectiviteit noch tussen de verschillende doseringen van fluoxetine onderling. In tegenstelling tot hetgeen bij de genoemde antidepressiva het geval is, worden slaapproblemen en angstsymptomen door fluoxetine niet beter beïnvloed dan door placebo. Soms worden de slaapproblemen door fluoxetine onderhouden of verergerd. Bij ambulante patiënten is fluoxetine in vergelijking tot placebo gedurende een periode van zes maanden met succes gebruikt om de symptomen van vitale depressie te onderdrukken.¹

Er zijn ook aanwijzingen dat fluoxetine bruikbaar is op andere terreinen waarop de tricyclische antidepressiva effectief zijn, zoals 'major' depressies bij bejaarden⁸ en depressies met manie in de historie.¹ Of die effectiviteit even groot is bij ernstige depressies bij patiënten die in psychiatrische inrichtingen worden verpleegd, moet nog blijken. Bij patiënten met lichte vormen van depressie bleek fluoxetine (in vaste doseringen van 20, 40 of 60 mg) niet significant beter werkzaam te zijn dan placebo.⁹ Fluoxetine is onvoldoende onderzocht bij patiënten beneden 18 jaar, die lijden aan een depressie of een obsessief compulsieve stoornis.

Tot nu toe is er geen enkel onderzoek gepubliceerd waarbij fluoxetine wordt vergeleken met fluvoxamine of paroxetine, die tot één groep van zogenaamde selectieve remmers van de heropname van serotonine kunnen worden gerekend. ■

Overige effecten - niet-geregistreerde indicaties

Fluoxetine is verder onderzocht bij een aantal indicaties waarvoor het niet is geregistreerd, zoals dwangstoornissen, paniekaanvallen, alcoholisme, anorexia nervosa, boulimia nervosa en overgewicht. Er zijn verder aanwijzingen dat fluoxetine evenals clomipramine effectief is bij een depressie die samengaat met een obsessief compulsieve stoornis.¹⁰

Patiënten met overgewicht vertonen tijdens de behandeling met fluoxetine over een periode van vijf tot zes weken in het algemeen een gewichtsafname. Patiënten met een normaal lichaamsgewicht vertonen soms een gewichtstoename,¹¹ maar in het algemeen geen of slechts een geringe gewichtsafname. Ten opzichte van placebo werd een langer dan zes maanden aanhoudend significant gewichtsverlies bij niet-depressieve patiënten met overgewicht echter niet aangetoond.¹² ■

Dosering

De aanbevolen dosering bij depressie bedraagt 20 mg per dag. Werkzaamheid op dit doseringsniveau is aangetoond, terwijl 20 mg in vergelijking tot placebo even werkzaam is gebleken als 40 of 60 mg.¹³ Het lijkt er dan ook op, dat in de vergelijkende onderzoeken de begindosis van 20 mg te snel verhoogd is naar 40 of 60 mg. Onderzoek liet verder zien, dat ook een lage dosering van 5 mg per dag werkzamer is dan placebo.¹⁴ Met de beschikbare on-

derzoeksgegevens kan door het ontbreken van dosis-werkingsonderzoeken beneden de 20 mg geen betrouwbare uitspraak worden gedaan over de laagst werkzame dagdosis. Voor het Noorse registratiecollege was dit de belangrijkste reden om de registratie van fluoxetine te weigeren.¹⁵ Evenals voor andere antidepressiva is het verband tussen de plasmaconcentratie en de werkzaamheid onduidelijk. Merkwaardig is dat bij het klinisch onderzoek, ondanks de lange halveringstijd, de bruikbaarheid van een minder frequente dosering, bijvoorbeeld driemaal per week, weinig of geen aandacht heeft gekregen. Een reden hiervoor kan zijn dat de regelmaat van een dagelijkse toediening voordelen heeft voor de therapietrouw, ook al zou die dagelijkse toediening strikt genomen niet nodig zijn. ■

Bijwerkingen

Het promotionele materiaal met betrekking tot fluoxetine legt de nadruk op de afwezigheid van bijwerkingen, zoals onder andere duizeligheid, hartkloppingen en droge mond. Een feit is echter, dat deze bijwerkingen, die doorgaans vooral in het begin van de behandeling kunnen voorkomen, ook bij de tricyclische antidepressiva geen groot probleem vormen. Bovendien komen dergelijke uitingen van nervositeit en anticholinerge effecten wel degelijk ook bij fluoxetine voor en worden dan ook in de bijsluitertekst genoemd. Droge mond, duizeligheid, constipatie, sufheid, tremor, transpiratie en oogklachten (accommodatiestoornissen, visus- en leesklachten en oogdrukverhoging) komen bij fluoxetine minder vaak voor dan bij de tricyclische antidepressiva, maar vaker dan bij placebo.¹⁶ Misselijkheid, nervositeit, slapeloosheid en angst treden bij fluoxetine vaker op dan bij de tricyclische antidepressiva.¹⁶ Dit zijn complicaties die men juist niet bij een patiënt met een vitale depressie wil uitlokken.

Bij ongeveer 4% van de behandelde patiënten is melding gemaakt van rash en/of urticaria. In samenhang met exanthemen zijn enkele gevallen van ernstige systemische reacties gemeld, zoals vasculitis en serumziekte. Deze vasculitis kan in verschillende organen naar voren komen en soms dodelijk zijn. Bij optreden van exanthemen moet de behandeling met fluoxetine dan ook onmiddellijk worden gestaakt. Anafylactische reacties, inclusief bronchospasmen, angioneurotisch syndroom en urticaria, alleen en in combinatie, zijn gemeld. Longaandoeningen, soms met fibrose, zijn eveneens in zeldzame gevallen gemeld. Verder enkele malen repolarisatiestoornissen, aanvallen van manie, convulsies, extrapyramidale verschijnselen en torticollis.

De voorschrijvende arts kan slechts worden aanbevolen, de patiënt goed en frequent te controleren, en te waarschuwen meteen contact op te nemen wanneer zich enig ongebruikelijk symptoom voordoet. Dit is overigens een goede regel bij het voorschrijven van elk antidepressivum. Indien de bijwerkingen nopen tot staken van de therapie, is de lange halveringstijd nadelig.

Fluoxetine lijkt, in tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva, geen cardiovasculaire problemen te veroorzaken.¹⁷ Patiënten met bestaande cardiovasculaire complicaties werden echter van de onderzoeken uitgesloten. Bij overdosering is fluoxetine minder gevaarlijk dan de tricyclische antidepressiva. ■

Verhoogt fluoxetine de kans op agressie en suïcide?

Er zijn stemmen opgegaan, onder andere ook in de lekenpers, dat gebruik van fluoxetine er toe kan leiden, dat een patiënt agressief wordt, en tot homocide dan wel suïcide kan overgaan. In een Amerikaans rapport werden zes patiënten beschreven die, binnen twee tot zes weken na het instellen van de behandeling met fluoxetine, uitgesproken zelfdodingsgedachten ontwikkelden.¹⁸ De conclusies van het rapport waren voorzichtig gesteld, want alle betrokkenen hadden reeds eerder aan suïcidale gedachten geleden, dan wel zelfdodingspogingen gedaan. Alle patiënten waren bovendien eerder met MAO-remmers behandeld en sommigen stonden nog steeds onder behandeling met andere psychofarmaca in hoge doses. Het Britse Committee on Safety of Medicines heeft 37 meldingen ontvangen van pogingen tot suïcide bij gebruikers van fluoxetine.¹⁹ Bij de analyse van 14 van deze meldingen kwam men tot de voorlopige conclusie dat deze patiënten, evenals die in het Amerikaans rapport, vermoedelijk tot die bekende subgroep depressieve personen behoorden die toch al een relatief sterke suïcidale neiging heeft, ongeacht de keuze van een eventuele behandeling. De Amerikaanse registratie-autoriteiten (FDA) kwamen tot dezelfde conclusie dat er geen bewijs is voor de stelling dat fluoxetine tot agressief of suïcidaal gedrag zou predisponeren.²⁰ Een door de fabrikant verrichte meta-analyse van 17 klinische onderzoeken met fluoxetine liet geen samenhang zien tussen het gebruik van fluoxetine en een toename van suïcide of suïcidale gedachte.²¹

Interacties

Van de andere remmers van de heropname van serotonine, namelijk fluvoxamine en paroxetine, is bekend dat deze minstens twee weken voor een eventuele behandeling met een MAO-remmer moeten worden gestaakt. Vanwege de lange halveringstijd moet deze periode bij fluoxetine nog langer zijn, namelijk vijf weken. Omgekeerd dient in aansluiting op een MAO-remmer twee weken te worden gewacht voordat fluoxetine kan worden toegediend, zoals overigens voor elk antidepressivum geldt. Indien dit niet gebeurt kunnen in de meest ernstige gevallen soms fatale reacties optreden, zoals hyperthermie, rigiditeit en extreme agitatie gevolgd door coma (maligne serotonine syndroom). Vermoedelijk is deze interactie minder een probleem met de selectieve MAO-remmer moclobemide, maar gezien het ontbreken van klinische gegevens is grote voorzichtigheid geboden.

Omdat fluoxetine de microsomale leverenzymen remt en een sterke plasma-eiwitbinding vertoont, kunnen met vele geneesmiddelen interacties optreden. De plasmaspiegels van tricyclische antidepressiva kunnen als gevolg van gelijktijdig gebruik van fluoxetine met 100-300% toenemen.²² De lange halveringstijd bemoeilijkt bij ineffectiviteit de overschakeling op een tricyclisch antidepressivum, terwijl bij een eventuele combinatietherapie de instelling moeizaam verloopt en veel tijd kost. Verder zijn tot nu toe interacties bekend met diazepam, neuroleptica en carbamazepine. Een recente beschrijving van drie patiënten maakt het aannemelijk dat gebruik van

fluoxetine samen met neuroleptica of carbamazepine, kan leiden tot verschijnselen van parkinsonisme.²³

Contra-indicaties

Om redenen die boven zijn aangeduid moet fluoxetine bij voorkeur achterwege worden gelaten bij ernstige nierfunctiestoornissen (glomerulaire filtratiesnelheid < 10 ml/min.), en slechts met grote terughoudendheid worden gebruikt bij patiënten met leveraandoeningen. Bij patiënten met epilepsie kan fluoxetine beter niet worden gebruikt, niet alleen vanwege de interactie met carbamazepine, maar tevens omdat de frequentie van optreden van convulsies bij fluoxetine evenals bij de tricyclische antidepressiva 0,2 % bedraagt.

Trefwoorden: antidepressiva, fluoxetine

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	gem. dagprijs
amitriptyline	Amitriptyline (merkloos, div. fabr.)	75 mg	0,39
	Sarotex	75 mg	0,45
	Tryptizol	75 mg	0,50
fluoxetine	Prozac	20 mg	3,53
fluvoxamine	Fevarin	150 mg	3,53
imipramine	Imipramine (merkloos, div. fabr.)	100 mg	0,20
	Imipramine caps. FNA	100 mg	0,33
	Tofranil	100 mg	0,60
maprotiline	Ludiomil	100 mg	1,14
	Maprotiline (merkloos, div. fabr.)	100 mg	1,04
mianserine	Mianserine (merkloos, div. fabr.)	60 mg	1,90
	Tolvon	60 mg	2,81
moclobemide	Aurorix	300 mg	3,53
paroxetine	Seroxat	20 mg	3,53
trazodon	Trazolan	300 mg	2,87

Conclusie en samenvatting

Fluoxetine is één van de vele beschikbare antidepressiva. Het is bij depressie niet beter werkzaam dan de tricyclische antidepressiva. Slaapstoornissen en angstsymptomen worden echter door fluoxetine niet positief beïnvloed, soms is zelfs het tegendeel het geval. Er zijn wel aanwijzingen dat het effectief is bij depressie die samengaat met een obsessief compulsieve stoornis. Fluoxetine verruimt de behandelingsmogelijkheden enigszins voor bepaalde patiënten die niet goed op de klassieke antidepressiva reageren of deze vanwege ondervonden bijwerkingen niet kunnen verdragen. Er is geen reden, een patiënt in eerste instantie met dit (dure!) middel te behandelen. In veel gevallen zijn de aloude, goed werkzame tricyclische antidepressiva, zoals imipramine en amitriptyline, nog altijd de middelen van eerste keus. In vergelijking tot de tricyclische antidepressiva geeft fluoxetine minder aanleiding tot anticholinerge effecten en heeft het een geringere cardiotoxiciteit zodat het bij overdosering minder gevaarlijk is. Misselijkheid, hoofdpijn, nervositeit, slapeloosheid en angst treden bij fluoxetine vaker op dan bij de tricy-

clische antidepressiva. Fluoxetine vertoont met vele geneesmiddelen interacties. De lange halveringstijd bemoeilijkt onder meer de overschakeling naar een MAO-remmer of een tricyclisch antidepressivum en het instellen van een combinatietherapie met één van deze beide. Ook is dit nadelig wanneer de bijwerkingen nopen tot staken van de therapie.

Is er reden om een middel te kiezen dat bij een eventuele suïcidepoging minder gevaarlijk zal zijn, dan is er reeds voldoende keus aan andere, beproefde en minder kostbare middelen uit de tweede generatie antidepressiva. Wanneer men ook daar niet mee uitkomt, kan men nog altijd een remmer van de heropname van serotonine proberen. Niet omdat het beter is, maar omdat het iets anders is. Mocht men daartoe besluiten, dan kan men die keus doen zonder overdreven angst dat men een neiging tot suïcide of agressie zal uitlokken of versterken. Wel zal men bij het kiezen van fluoxetine dezelfde voorzorgsmaatregelen in acht moeten nemen die bij elke behandeling van een depressie gelden: de patiënt zorgvuldig controleren op nieuwe, al dan niet door het middel uitgelokte, verschijnselen die eventueel tot aanpassing van de behandeling kunnen nopen. ■

Literatuurreferenties

1. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986; 32: 481-508.
2. Potter WZ, Rudorfer MV, Manji H. The pharmacologic treatment of depression. *New Engl J Med* 1991; 325: 633-642.
3. Vree TB. Een farmacokinetische vergelijking tussen de twee serotonineheropname-remmers fluoxetine en fluvoxamine. *TGO* 1992; 17: 7-12.
4. Young JPR, Coleman A, Lader MH. A controlled comparison of fluoxetine and amitriptyline in depressed out-patients. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 337-340.
5. Stark P, Hardison CD. A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 53-58.
6. Jonghe F de, Ravelli DP, Tuynman-Qua H. A randomized, double-blind study of fluoxetine and maprotiline in the treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24: 62-67.
7. Muijen M, Roy D, Silverstone T et al. A comparative trial of fluoxetine, mianserin and placebo in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 384-390.
8. Altamura AC, Percudani M, Guercetti et al. Efficacy and tolerability of fluoxetine in the elderly: a double-blind study versus amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacology* 1989; 4 (S1): 103-106.
9. Dunlop SR, Dornseif BE, Wernicke JF et al. Pattern analysis shows beneficial effect of fluoxetine treatment in mild depression. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 173-180.
10. Turner SM, Jacob RG, Beidel DC et al. Fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5: 207-212.
11. Orzack MH, Friedman LM, Marby DW. Weight changes on fluoxetine as a function of baseline weight in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 327-330.
12. Darga LL, Carroll-Michala L, Botsford SJ et al. Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 321-325.
13. Wernicke JF, Bosomworth JC, Ashbrook A. Fluoxetine at 20 mg per day: the recommended and therapeutic dose in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4 (S1): 63-67.
14. Wernicke JF, Dunlop SR, Dornseif BE. Low-dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 183-188.
15. Nytt fra Statens Legemiddelkontroll 1991 (1): 16, geciteerd door Arznei-Telegramm 1991 (6): 54.
16. Cooper GL. The safety of fluoxetine - an update. *Br J Psychiatry* 1988; 153 (S3): 77-86.
17. Halper JP, Mann JJ. Cardiovascular effects of antidepressant medications. *Br J Psychiatry* 1988; 153 (S3): 87-98.
18. Teicher MH, Glod C, Cole JO et al. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatr* 1990; 147: 207-210.
19. Medicines Control Agency. Letter to Drug and Therapeutics Bulletin, cited in *Drug Ther Bull* 1992; 30: 5-6.
20. US FDA panel on Prozac - effect on litigation. *Scrip* 1991 nr. 1656: 21.
21. Beasley CM, Dornseif BE, Bosomworth JC et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991; 303: 685-692.
22. Westermeyer J. Fluoxetine-induced tricyclic toxicity: extent and duration. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 388-392.
23. Touw DJ, Gernaat HBPE, Woude J Van de. Parkinsonisme na toevoeging van fluoxetine aan behandeling met neuroleptica of carbamazepine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 332-334.

SYMPTOOMBEBANDELING BIJ PATIENTEN IN DE TERMINALE FASE VAN ONGENEESLIJKE AANDOENINGEN:

PSYCHOFARMACA (6)*

Psychofarmaca kunnen door hun effecten op beleving en gedrag een gunstig effect hebben op de kwaliteit van leven in de terminale fase. Er staat 'kunnen', omdat onoordeelkundig gebruik de kwaliteit van het leven juist kan verslechteren. ■

Benzodiazepinen

Benzodiazepinen verminderen onder meer angst en gespannenheid en bevorderen de slaap. Vooral op grond van die effecten komen deze geneesmiddelen in aanmerking voor gebruik bij bepaalde (niet alle!) patiënten in de terminale levensfase. Het verdient de voorkeur om eerst in een gesprek met de patiënt de oorzaak van zijn of haar angst of slecht slapen te achterhalen. Soms berusten deze op factoren die zijn te verhelpen, bijvoorbeeld onwetendheid ten aanzien van de gevolgen van een behandeling, aanwezigheid van pijn of zorgen over de toestand thuis. Hulp bij het oplossen van zulke problemen is beter dan kalmerende medicatie.

Daar de meeste benzodiazepinen pas worden uitgescheiden na zowel metabolisme als conjugatie in de lever kunnen bij ernstige leverfunctiestoornissen hogere concentraties langer in het lichaam blijven. Vaak zal daarom bij terminale patiënten een lagere dosering dan bij lichamelijk gezonde volwassenen moeten worden toegepast. Op dezelfde gronden zullen bij deze patiënten benzodiazepinen de voorkeur verdienen die alleen worden geconjugeerd, dat wil zeggen lorazepam, lormetazepam, oxazepam en temazepam.

Twee bijwerkingen die problematisch kunnen zijn voor de terminale patiënt zijn ataxie en het vermogen een delier uit te lokken. Ataxie kan betekenen dat de verzwakte maar niet geheel bedlegerige patiënt kan vallen, met als gevolg bijvoorbeeld een fractuur, zeker als er tevens sprake is van osteoporose of botmetastasen. De kans op delier kan worden verminderd door voorzichtig te doseren, vooral in het begin van de behandeling. ■

Antidepressiva

Antidepressiva kunnen bij terminale patiënten niet alleen depressies in engere zin gunstig beïnvloeden, maar tevens de pijn en de slaap. Een depressie in engere zin is een depressie volgens DSM-III R-criteria, die veel overeenkomsten vertoont met wat vroeger de vitale depressie werd genoemd. Probleem bij het stellen van deze diagnose bij ernstig zieke patiënten is dat vele symptomen van een

depressie in engere zin, zoals weinig eetlust, moeheid, slecht slapen, libidoverlies en concentratiestoornissen rechtstreeks het gevolg van de lichamelijke aandoening kunnen zijn. Ook kunnen zij te wijten zijn aan het feit dat de patiënt zich gewonnen heeft gegeven en zich in afwachting van de dood al heeft teruggetrokken uit het leven. De differentiële diagnose kan moeilijk zijn. Daarom kan voor de patiënt die nog enige tijd heeft te leven consult van een psychiater aangewezen zijn, want alleen bij een depressie in engere zin zullen de antidepressiva in een normale dosering meer goed dan kwaad doen. (Zie verderop onder 'analgetisch effect'.)

Antidepressiva, evenals benzodiazepinen, zullen bij vele van deze patiënten in lagere doses moeten worden toegediend, omdat het metabolisme door leverfunctiestoornissen wordt geremd. Om dezelfde reden moet de dosis ook minder snel worden opgevoerd. Een nadeel van antidepressiva is dat de stemmingsverbetering drie weken op zich kan laten wachten.

Wat de keuze van een geneesmiddel betreft, verschillen de oudere tricyclische antidepressiva (bv. amitriptyline) en de (nieuwere) antidepressiva met een afwijkende structuur (mianserine en fluvoxamine) niet wat hun antidepressieve effecten betreft, maar wel ten aanzien van de bijwerkingen. Deze kunnen vooral voor een verzwakte patiënt hinderlijk zijn. De cardiale effecten van de tricyclische antidepressiva en maprotiline zijn als regel geen probleem, zelfs bij patiënten met chronische cardiale aandoeningen. Wel kunnen deze middelen bij overdoseringen, die met name voor kunnen komen als de patiënt zelf een einde aan het leven wil maken, soms levensbedreigende hartritme stoornissen geven. Een belangrijker probleem bij gebruik van tricyclische antidepressiva, zeker bij patiënten die nog uit bed komen, vormt de orthostatische hypotensie. Deze kan leiden tot duizeligheid en vallen met dezelfde complicatie als bij de benzodiazepinen werd beschreven. De nieuwere antidepressiva hebben deze bijwerkingen in veel geringere mate, maar zijn niet vrij van problemen. Fluvoxamine leidt relatief vaak tot gastro-intestinale klachten, zoals misselijkheid en braken. Mianserine kan in zeldzame gevallen een agranulocytose geven. Van fluoxetine zijn gevallen van 'serum sickness' gemeld en trazodon kan een enkele maal priapisme geven. Ook verschillen de antidepressiva wat hun sederende effecten betreft (zie hieronder). In meer of mindere mate geven de verschillende antidepressiva aanleiding tot obstipatie en blaasretentie.

Soms kan het bescheiden *analgetisch effect* van antidepressiva, bij doseringen die de helft zijn van de bij depressies benodigde, nuttig zijn. Ze kunnen daarom (zij het meestal in combinatie met 'echte' analgetica) worden gebruikt om de pijn te verlichten. Ook dit effect ontplooit zich geleidelijk in de loop van enkele weken. Het gebruik van antidepressiva kan er toe leiden dat men de toepassing van narcotische analgetica kan uitstellen.

*Prof. dr F.G. Zitman, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

Het *sederende effect* van sommige antidepressiva wordt benut bij de behandeling van slaapstoornissen, vooral wanneer benzodiazepinen niet genoeg helpen. Niet alle antidepressiva hebben een sederend effect. Het is uitgesproken aanwezig bij mianserine en amitriptyline, veel minder bij maprotiline en fluvoxamine. ■

Neuroleptica (antipsychotica)

Neuroleptica kunnen bruikbaar zijn bij de terminale patiënt op grond van hun antipsychotische werking of hun anti-emetische en analgetische effecten. De antipsychotische werking wordt gebruikt bij delieren. Ook hier is het echter gewenst een oorzaak van het fenomeen te zoeken, alvorens een geneesmiddel te geven. Een delier kan veel oorzaken hebben, zoals overdosering van medicamenten (bv. anti-epileptica bij oudere mensen) of metabole stoornissen. Vaak is er sprake van een combinatie van vele factoren. Bij terminale patiënten kan het delier voorafgaan aan een coma, waarna de dood intreedt.

Ook al is naar het *analgetische effect* heel weinig gecontroleerd onderzoek gedaan, toch worden neuroleptica (vooral levomepromazine) op grote schaal als analgetica gebruikt. Evenals antidepressiva (zie hierboven) worden ook neuroleptica gebruikt om de werking van narcotische analgetica te versterken. Neuroleptica worden in de lever gemetaboliseerd. Daarbij kunnen actieve metabolieten ontstaan. Bij terminale patiënten verdient het aanbeveling om zeker in het begin lager te doseren en langzaam de dosis te verhogen.

Tot de bijwerkingen die bij terminale patiënten hinderlijk kunnen zijn behoren alweer de orthostatische hypotensie, verstopte neus, wazig zien, droge ogen, een droge mond (hetgeen kan leiden tot problemen met gebitsprothesen), bemoeilijkte mictie en zelfs urineretentie (m.n. bij prostaathypertrofie) en obstipatie (en in enkele gevallen zelfs een paralytische ileus). Soms ontstaat er bij daartoe gepredisponeerde patiënten met een vernauwde kamerbocht een aanval van acuut glaucoom. Binnen enkele uren tot een etmaal na het begin van de behandeling kunnen soms acute dystonieën optreden. Hiertoe behoren niet alleen grove bewegingsstoornissen, maar ook de zeldzame maar levensgevaarlijke glottiskramp. Acute dystonieën kunnen worden bestreden met anticholinergica, zoals biperideen 5 mg intraveneus. ■

Stofnaam	Merknaam®
amitriptyline	Amitriptyline (merkloos, div. fabr.), Sarotex (retard), Tryptizol
biperideen	Akineton
fluoxetine	Prozac
fluvoxamine	Fevarin
levomepromazine	Levomepromazine (merkloos, div. fabr.), Nozinan
lorazepam	Lorazepam (merkloos, div. fabr.), Temesta
lormetazepam	Loramet, Lormetazepam (merkloos, div. fabr.), Noctamid
maprotiline	Ludiomil, Maprotiline (merkloos, div. fabr.)
mianserine	Mianserine (merkloos, div. fabr.), Tolvon
oxazepam	Oxazepam (merkloos, div. fabr.), Seresta
temazepam	Euhypnos, Levanxol, Normison, Temazepam (merkloos, div. fabr.)
trazodon	Trazolan

Dit is het zesde 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), in april (corticosteroiden) en in mei 1992 (blaasproblematiek) gepubliceerd. De laatste aflevering in juli zal gaan over laxantia.

Trefwoorden: terminale fase; psychofarmaca in de -; benzodiazepinen in de -; antidepressiva in de -; neuroleptica in de -

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 mei 1992, inkooprijzen excl. BTW.

Tropisetron

Novaban® (Sandoz BV)
injectievloeistof 1 mg/ml; ampul 5 ml=5 mg; capsule 5 mg
anti-emeticum bij cytostaticagebruik

Tropisetron is, na ondansetron en granisetron (zie resp. *Gebu Prikbord* 1991; 25 (5): 7-8 en 1992; 26 (4): 19-20) het derde in Nederland beschikbare anti-emeticum behorend tot de groep van de 5-HT₃-receptorantagonisten. (Voor gegevens betreffende de werking wordt verwezen naar de hierboven genoemde artikelen.)

Tropisetron is geregistreerd voor de preventie van door cytostatische therapie geïnduceerde misselijkheid en braken. De effectiviteit hierbij is in verschillende onderzoeken aangetoond, ook bij therapie met cisplatine. Tropisetron bleek in het algemeen wat beter werkzaam te zijn bij de preventie van braken dan van misselijkheid.

Het aantal vergelijkende onderzoeken tussen tropisetron en andere anti-emetica is nog beperkt. In een onderzoek waarbij patiënten cytostatische therapie (geen cisplatine) ondergingen bleek tropisetron effectiever dan metoclopramide (met en zon-

der lorazepam). Tropisetron bleek echter niet effectiever dan metoclopramide in de preventie van emesis.

In een aantal andere onderzoeken waarin patiënten werden behandeld met cisplatine, werd tropisetron vergeleken met een combinatietherapie bestaande uit hoge doses metoclopramide, dexamethason en lorazepam (of difenhydramine). Tropisetron bleek even werkzaam als de genoemde combinatie bij de preventie van braken, en iets minder bij de preventie van misselijkheid. De combinatie was beter werkzaam dan tropisetron bij de preventie van emesis in de vertraagde fase. Evenals de andere 5-HT₃-receptorantagonisten lijkt ook tropisetron voor het probleem van de emesis in de vertraagde fase dus geen oplossing te bieden.

Van tropisetron is nog niet bekend of combinatie met een corticosteroïd de effectiviteit verhoogt zoals bijvoorbeeld wel voor ondansetron is aangetoond. Er zijn verder géén vergelijkende onderzoeken tussen tropi-

setron en de andere beschikbare 5-HT₃-receptorantagonisten. Voornog kan niet aan één van de drie de voorkeur worden gegeven op grond van de gegevens over effectiviteit en bijwerkingen.

De meest vóórkommende bijwerkingen van tropisetron zijn hoofdpijn en obstipatie (al of niet met buikpijn). Verder zijn gemeld: duizeligheid, moeheid, slaperigheid en diarree. Bij doseringen hoger dan de aanbevolen dagdosering is, met name bij patiënten met een pre-existente en inadequaat behandelde hypertensie, in enkele gevallen een verdere stijging van de bloeddruk opgetreden. Geadviseerd wordt dan ook om bij een manifeste hypertensie dagelijkse doses van meer dan 10 mg te vermijden.

De dosering voor tropisetron bedraagt 5 mg per dag, de eerste dag via een i.v.-infusie of als langzame injectie, op dag 2-6 door middel van orale toediening.

Voor gebruik bij kinderen zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar.

Conclusie

Tropisetron kan, evenals granisetron, ondansetron en metoclopramide (de laatste twee al dan niet in combinatie met een corticosteroïd), worden gebruikt bij het tegengaan van misselijkheid en braken ten gevolge van het gebruik van cytostatica. Slechts bij gebruik van sterk emetogene cytostatica zoals cisplatine, lijkt tropisetron in de acute fase bij de preventie van braken voordelen te hebben ten opzichte van metoclopramide, al dan niet in combinatie met een corticosteroïd.

Gebruik van tropisetron bij zwak tot matig/sterk emetogene cy-

tostatica dient zeer selectief plaats te vinden, namelijk bij patiënten die onvoldoende reageren op metoclopramide in combinatie met een corticosteroïd of daarvan hinderlijke extrapiramidale bijwerkingen ondervinden.

Met betrekking tot mogelijke verschillen tussen tropisetron, granisetron en ondansetron wat betreft effectiviteit, bijwerkingen en toedieningsgemak kan geen voorkeur worden aangegeven, omdat nog geen vergelijkende onderzoeken bekend zijn.

De prijs van de 5-HT₃-receptorantagonisten is hoog.

stofnaam	merknaam®	toedieningsvorm	dagdos [*]	dagprijs*
tropisetron	Novaban	inj.vlst. 1 mg/ml	5 mg	62,90
		caps. 5 mg	5 mg	62,90
granisetron	Kytril	inj.vlst. 1 mg/ml	3 mg	105,27
		inj.vlst. 2 mg/ml	16 mg	125,82
ondansetron	Zofran	tabl. 8 mg	16 mg	65,64

Het betreft een voorlopige vergelijking omdat de gemiddelde dagdos^{} nog niet definitief door de WHO en in het GVS is vastgesteld.

VARIATIES

Carbasalaatcalcium

Ascal 38® (Dagra Pharma BV)
Poeder in sachets

trombocytenaggregatieremmer

Sinds de jaren zestig is bekend dat acetylsalicylzuur (ASA) naast een analgetische, antipyretische en anti-flogistische, ook een antitrombotische werking heeft. De antitrombotische werking van ASA berust op de acetylering van het enzym cyclo-oxygenase in de trombocyt, waardoor de vorming van het aggregatiebevorderende en vasoconstrictieve prostaglandine tromboxaan A₂ wordt geremd. De invloed op de trombocytenaggregatie treedt reeds bij lage dosering op en houdt 4-6 dagen aan na stoppen van de behandeling.

Recent is Ascal 38® (het calciumzout van ASA) op de markt verschenen met als indicatie secundaire preventie na 'transient ischaemic attack' (TIA) en niet-invaliderend herseninfarct, mits intracerebrale bloedingen zijn uitgesloten. De toepassing van bloedplaatjesaggregatieremmers voor de secundaire preventie van herseninfarcten berust op de aanname dat de meeste herseninfarcten worden veroorzaakt door een trombo-embolische gebeurtenis, secundair aan de verandering van de vaatwand.

Uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat iemand die een TIA heeft doorgemaakt, een kans van 7-12% per jaar heeft op een beroerte of een hartinfarct, of om te overlijden door een vasculaire ziekte. Meta-analyse van een groot aantal onderzoeken heeft aangetoond dat ASA in een groot aantal doseringen, variërend van 300-1500 mg per dag, de fre-

quentie van deze vasculaire complicaties met 20-25% vermindert. Tot nu toe is een dosering van 300 mg ASA per dag veel toegepast. Recent onderzoek heeft echter uitgewezen dat 30 mg ASA (in de vorm van 38 mg carbasalaatcalcium) per dag even effectief is als, maar minder bijwerkingen geeft dan een dosering van ongeveer 300, namelijk 283 mg ASA (in de vorm van 360 mg carbasalaatcalcium) per dag. Na 2,6 jaar was de frequentie van beroertes, hartinfarcten en vasculaire sterftes in de met 30 mg ASA behandelde groep patiënten 14,6% en in de met 283 mg behandelde groep 15,2%. Er kwamen iets minder ernstige bloedingen voor in de 30 mg-groep dan in de 283 mg-groep en (significant) minder kleine bloedingen. Ook maagdarmlaesten en andere bijwerkingen kwamen in de 30 mg-groep minder voor.

De sachet Ascal 38® bevat 38 mg carbasalaatcalcium, hetgeen equivalent is aan 30 mg ASA. Met deze lage dosering zal het enkele dagen duren voor de maximale plaatjesaggregatieremming is bereikt. Geadviseerd wordt dan ook de behandeling te beginnen met een eenmalige oplaaddosis van tenminste 120 mg ASA. Ascal 38® dient in opgeloste vorm te worden ingenomen op de nuchtere maag, omdat voedsel de resorptie van ASA kan vertragen.

Er bestaat nog onzekerheid over de precieze duur van de behandeling. In het algemeen zal het gebruik echter langdurig dienen te zijn. De bijwerkingen (bv. maagbloedingen), contra-indicaties (bv. astma), waarschuwingen en interacties die bij het gebruik van Ascal 38® gelden, komen overeen met die welke bekend zijn voor het gebruik als pijnstillend en koortsverlagend middel.

Plaatsbepaling

Acetylsalicylzuur (ASA) in een lage dosering van 30 mg per dag blijkt bij patiënten die een 'transient ischaemic attack' (TIA) of een niet-invaliderend herseninfarct hebben doorgemaakt, de frequentie van beroertes, hartinfarcten en vasculaire sterfte met 20-25% te kunnen verminderen. Deze verlaging is even

groot als die welke wordt verkregen met de standaarddosis die tot nu toe veel gebruikt is (300 mg ASA/dag), terwijl het aantal bijwerkingen zoals bloedingen en maagklachten minder is. De optimale duur van de behandeling is nog niet precies bekend, maar langdurig gebruik ligt voor de hand.

stofnaam	carbasalaatcalcium
merknaam	Ascal 38®
dagdosls	38 mg
prijs/30 dagen	4,43

LET OP!

Hepatitis en flucloxacilline

Flucloxacilline is een semisynthetisch β -lactamase ongevoelig smal-spectrum penicilline dat sterk lijkt op cloxacilline en dicloxacilline. Van alle drie penicillinen is in zeldzame gevallen gemeld dat zij cholestatische hepatitis kunnen veroorzaken.¹ In Australië is de laatste jaren een sterke toename geconstateerd van meldingen waarbij het gebruik van flucloxacilline in verband wordt gebracht met het optreden van hepatische dysfunctie. Tot december 1991 werden er 150 gevallen gemeld waarbij in 56 van deze gevallen flucloxacilline het enige geneesmiddel was.² Door flucloxacilline geïnduceerde hepatitis is meestal cholestatisch van aard met grote stijgingen van het bilirubine tot 30 keer de bovengrens van de normale waarde. De ziekte kan beginnen tot twee maanden na aanvang van de therapie maar treedt gewoonlijk op na ongeveer drie weken, dus vaak één week na stoppen met een kuur van twee weken. Het herstel verloopt traag. Er zijn vele gevallen bekend waarbij abnormale waarden voor de leverenzymen gedurende meer dan vier maanden werden gevonden.

In Zweden zijn tot nu toe 48 gevallen gemeld, in Groot-Brittannië 21 en in ons land 13 gevallen, waarover in de loop van dit jaar een artikel zal worden gepubliceerd. In de Nederlandse bijsluiters wordt sinds 1990 de kans op het optreden van hepatitis en cholestatische icterus vermeld.

Flucloxacilline is een waardevol geneesmiddel dat met dicloxacilline wordt beschouwd als middel van eerste keuze bij de behandeling van infecties van stafylokokken. Het Australische bureau bijwerkingen waarschuwt er, mede gezien de kans op cholestatische hepatitis, voor om het middel alleen toe te passen bij stafylokokkeninfecties wanneer een antibioticum echt nodig is. Bij wondinfecties

en steenpuisten kan drainage voldoende zijn. Acne is geen indicatie en er is geen rechtvaardiging om het te gebruiken bij bovenste luchtweginfecties waarbij *Staphylococcus aureus* een zeer onwaarschijnlijke veroorzaker van de infectie is.

1. Letter to the editor. Flucloxacilline jaundice. Fairley CK, Boyd I, Purcell P et al. Lancet 1992; 339: 679.
2. ADRAC. Update on flucloxacillin-induced hepatitis. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, February 1992; 11 (1): 2.

Acuut glaucoom na combinatie ipratropium (Atrovent®) en salbutamol (Ventolin®) als inhalatievoelstof

Onlangs werden vijf patiënten beschreven¹ die een aanval van acuut kamerhoek afsluitingsglaucoom kregen na gecombineerde toediening van vernevelde ipratropium (Atrovent®) met vernevelde salbutamol (Ventolin®). Er zijn tot nu toe geen gevallen bekend na gebruik van inhalatie-aërosolen of poederinhalatoren.

Na gebruik van de vernevelingsvoelstoffen traden de symptomen in vier gevallen binnen 36 uur en in één geval na negen dagen op: plotseling verlies van de gezichtsscherpte, hevige pijn aan de ogen en periorbitale hoofdpijn. Bij drie patiënten ging dit gepaard met misselijkheid en braken. Eén patiënt had een voorgeschiedenis van mogelijk eerdere aanvallen.

Tot nu toe werden twee vergelijkbare gevallen gemeld. In één geval na toedienen van verneveld ipratropium als monotherapie, in een ander geval in combinatie met salbutamol. Ipratropium is een anticholinerg geneesmiddel dat pupilverwijding kan veroorzaken, waardoor gedeeltelijk de stroom van kamerwater van de achterste naar de voorste oogkamer wordt geblokkeerd. Hierdoor zal de iris naar voren buigen, de kamerhoek afsluiten en de afvoer van het kamerwater blokkeren. Salbutamol (een β_2 -adrenoreceptoragonist) versterkt dit probleem door een toename van de productie van kamerwater. Het gevolg is een verhoging van de intra-oculaire druk en uitloking van een aanval van acuut glaucoom. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met anti-

cholinerge werking, (zoals bv. amitriptyline) kan de zaak verergeren.

De relatief hoge doseringen en het ontsnappen van vernevelde oplossing aan het uiteinde van de vernevelaar direct in de ogen, worden verantwoordelijk gehouden voor het probleem.

De patiënt moet duidelijk worden geïnstrueerd om een goed passend vernevelhulpstuk nauwkeurig te plaatsen om verspreiding van aërosol en druppels naar het oog te vermijden. Het is aan te raden om, indien mogelijk, gelijktijdig gebruik van vernevelde ipratropium en vernevelde salbutamol te voorkómen bij daartoe gepredisponerde patiënten met een vernauwde kamerbocht en/of acuut glaucoom in de directe familie.

1. Shah P, Dhurjon L, Metcalfe T et al. Acute angleclosure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol. Br Med J 1992; 304: 40-41

MAGISTRAAL

Codeïne in magistrale receptuur: bij voorkeur codeïnefosfaat-hemihydraat voorschrijven

Codeïne komt in meer dan één chemische vorm voor, zoals het fosfaat, het hydrochloride en de base zonder toevoeging. Bovendien bestaan er ook nog verschillen in hoeveelheid kristalwater. Al deze vormen van codeïne bevatten een verschillende hoeveelheid van de werkzame stof codeïnebase. Zo bevat 10 mg codeïnemonohydraat 9,43 mg codeïne en 10 mg codeïnefosfaat-hemihydraat 7,37 mg codeïne. Deze verschillen van maximaal ongeveer 20% zijn gezien de therapeutische breedte van codeïne niet zodanig groot dat per stof een verschillende dosering zou moeten gelden.

Een apotheker zal doorgaans praktisch alle vormen van codeïne als grondstof op voorraad hebben, waarbij er ook nog eens drie vormen codeïnetabletten (hydrochloride, fosfaat en base) in de handel zijn. Het kan ook vóórkomen dat de voorgeschreven vorm van codeïne niet geschikt is voor de bedoelde toedieningsvorm, bijvoorbeeld omdat de vorm niet in water oplost, zodat er een andere vorm van codeïne moet worden toegepast en er in dat geval

moet worden omgerekend.

Daarom wordt dringend geadviseerd om, in navolging van het FNA, ook voor niet-gestandaardiseerde receptuur altijd codeïnefosfaat-hemihydraat voor te schrijven. Ook bij het voorschrijven van tabletten is het aan te bevelen om voor deze vorm van codeïne te kiezen. De keuze van één codeïnevorm maakt voorschrijven en afleveren meer eenduidig en eenvoudig.

Voor codeïnefosfaat-hemihydraat is gekozen omdat het voor alle dispensevormen toepasbaar is. Zo wordt het vanuit een vette zetpil goed afgegeven en geresorbeerd.¹ Het kan ook gemakkelijk worden verwerkt in met kraanwater bereide dranken.

1. Pharm Weekbl 1983; 118: 818-821.

FTO

Schriftelijke informatiebronnen voor FTO (II)

Behalve de in het vorige Prikbord genoemde informatiebronnen zijn er natuurlijk ook andere beschikbaar, vooral in de vorm van artikelen in Nederlandse en buitenlandse tijdschriften (o.a. Lancet, Br Med J, N Engl J Med). Niet alle bronnen zijn echter even betrouwbaar als deze drie genoemde tijdschriften, die door huisartsen en apothekers doorgaans overigens niet worden gelezen.

Enkele tips

- Sommige tijdschriften gebruiken een beoordelingssysteem met referenten, externe deskundigen op een bepaald vakgebied. Daarmee is een grotere mate van objectiviteit gegarandeerd. Voorbeelden: Pharm Weekbl, Ned Tijdschr Geneesk, Gebu, MFM en Hartbulletin.

- Pas op met artikelen uit gesponsorde supplementen van tijdschriften. Bij de betrouwbaarheid van die artikelen kunnen vraagtekens worden gezet. Er is bij deze artikelen vrijwel nooit gebruik gemaakt van een referent. Niet geschikt als materiaal voor FTO dus.

- Tijdschriften die goed zijn te gebruiken voor informatie over nieuwe

geneesmiddelen zijn: Gebu, Pharm Weekbl en Pharma Selecta.

Buitenlandse zusterbladen

Het Gebu is lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) waarbij onafhankelijke geneesmiddelenbulletins zijn aangesloten, die afkomstig zijn uit landen over de gehele wereld, van Australië tot Zimbabwe. Hieronder volgen enkele voorbeelden van naar ons oordeel zeer gedegen en goed leesbare buitenlandse zusterbladen:

Drug and Therapeutics Bulletin: Engelstalig, tweewekelijks verschijnend, 4 pagina's, £ 35 per jaar. Dept DTB, Consumer's Association, Castlemead, Gascoyne Way, Hertford X, SG14 1LH, Groot-Brittannië.

La revue Prescrire: Franstalig, maandelijks verschijnend, 60 pagina's, 665 Franse franken per jaar; Engelstalige editie, driemaandelijks verschijnend, 48 pagina's, 450 Franse franken per jaar. La revue Prescrire (abonnements), BP 459, F 75527 Paris Cedex 11, Frankrijk.

Pharma-Kritik: Duitstalig, tweewekelijks verschijnend, 4 pagina's, 82 Zwitserse franken per jaar. Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Zwitserland.

Boeken

Uit de grote hoeveelheid handboeken noemen we er hier twee in het bijzonder die elk jaar opnieuw worden uitgegeven en dus redelijk actueel zijn:

AMA Drug evaluations: een onafhankelijke informatiebron uitgegeven door de American Medical Association. Het jaarboek 1991 bevat 88 hoofdstukken met steeds een inleiding over een bepaalde groep geneesmiddelen, gevolgd door korte monografieën. Ook vergelijkende evaluaties van het klinisch belang van een geneesmiddel binnen zijn groep worden niet uit de weg gegaan. Zeer goed verzorgd is het uitgebreide systeem van literatuurverwijzingen. (ISBN 0-899-70-401-8).

Neue Arzneimittel: zoals de naam al aangeeft bevat dit boek alleen informatie over nieuwe geneesmiddelen. Zo bevat de editie 90/91 uitgebreide besprekingen van 21 nieuwe geneesmiddelen die in 1990 in

Duitsland op de markt werden gebracht. Verder wordt kort ingegaan op middelen die naar verwachting in 1991 zouden worden geïntroduceerd. (ISBN 3-8047-1163-4: Neue Arzneimittel 1990/91, Fricke U, Klaus W, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1991).

GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 juni 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

Polytrim® hydrofiele crème 5 mg/g met als werkzame stoffen trimethoprim en polymyxine B-sulfaat is op bijlage 6 geplaatst. Dit middel wordt toegepast bij de lokale behandeling van oppervlakkige bacteriële huidinfecties en geïnfecteerde dermatosen waarbij de aanwezigheid van Gram-negatieve micro-organismen niet kan worden uitgesloten.

Iruxol® hydrofobe zalf met als werkzame stoffen clostridiopeptidase A en andere proteasen is op bijlage 6 geplaatst. Dit middel wordt toegepast bij enzymatisch débridement van necrotiserende wonden.

Wel ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Lomudal®, Lotal® en Vicrom® zijn merken van inhalatiepoeders die op bijlage 5 voorkomen in de groep van de histamine-afgifteremmers. Alle hebben als werkzame stof cromoglicinezuur. Per 1 juni is op bijlage 5 het generieke produkt met dezelfde werkzame stof geplaatst. Het betreft hier Cromoglicaat 20 cyclocaps Pharbita.

Sinemet® bevat als werkzame stoffen levodopa en carbidopa en komt voor in de groep van Parkinsonmiddelen met combinatiepreparaten van levodopa en decarboxylaserem-

mers. Per 1 juni is op bijlage 5 een aantal generieke presentatievormen met levodopa en carbidopa (Pharmachemie) geplaatst.

Pulmicort® respules met als werkzame stof budenoside zijn per 1 juni in een nieuw te vormen groep met corticosteroïd inhalatievloeistoffen geplaatst.

Imigran® tabletten 100 mg met als werkzame stof sumatriptan zijn op bijlage 5 geplaatst in een groep met orale ergotaminepreparaten, met en zonder coffeïne.

BOEKENPLANK

Het maken van een formularium

Heeft het in een tijd waarin de commissie Dunning aandringt op de invoering van een nationaal formularium nog zin om als groep huisartsen en apothekers een formularium voor eigen gebruik samen te stellen? De auteur van de onlangs verschenen brochure 'Een formularium: van idee tot toepassing' meent van wel en geeft dan ook een praktische handleiding voor hen die overwegen zelf een formularium samen te stellen. Onder een formularium wordt verstaan 'een klein handzaam boekwerkje dat een beperkt aantal suggesties doet voor de farmacotherapie van veel vóórkommende klachten in de huisartsenpraktijk'. Aan de hand van het formularium kunnen huisartsen betere keuzes maken, zorgvuldiger doseren en het maken van fouten vermijden. Apothekers kunnen op basis van het formularium een gericht inkoopbeleid voeren. Voorwaarde voor het tot stand komen van een formularium is een goede samenwerking tussen huisartsen en apothekers, maar het samenstellen ervan is geen oplossing voor een slecht functionerend farmacotherapie-overleg (FTO). De tijdens het FTO gemaakte afspraken kunnen erin worden vastgelegd. Een belangrijk, bijkomend effect is, dat het werken aan een formularium een zeer goede vorm van bijscholing is.

Op heldere en zeer leesbare wijze gaat de brochure in op de doelstellingen en verwachtingen bij de start van een formulariumwerkgroep, het maken van een planning, het opstellen van adviezen en de structuur en

opbouw van een formularium. Aan de hand van voorbeelden uit diverse bestaande lokale en regionale formularia worden goede en minder goede voorbeelden gegeven van de opbouw, lay-out en vormgeving.

Tot slot volgen enkele aanbevelingen om er voor te zorgen dat het formularium niet snel in de bureaude verdwijnt en dat de adviezen waar nodig in de loop van de tijd worden bijgesteld. Volgens de auteur is het een essentiële voorwaarde om vanaf het begin een goede actualisatie van het formularium te garanderen, het effect ervan te evalueren en het vervolgens bij te stellen.

Een formularium: van idee tot toepassing. Hoenen JAHJ. Stichting O&O, Utrecht 1991. f 14,-

Voorbeelden van formularia

In Gebu Prikbord 1991; 25 (6): 18 vestigden wij reeds de aandacht op het Groninger Formularium. Zonder anderen tekort te willen doen, noemen we hier in navolging van de bovengenoemde brochure enkele andere voorbeelden van goede formularia met hun besteladres:

Formularium Nijmegen
Regiokantoor VGZ
Keizer Karelplein 32
6500 JX Nijmegen

Formularium Utrecht
RZMN
Afd. Interne Zaken
Postbus 8125
3503 RC Utrecht

Formularium Lelystad
Apotheek Koster
Kempenaar 03-33
8242 BD Lelystad

CORRECTIE

In Gebu Prikbord 1992; 26 (5): 28 worden alle merken van **theofylline**preparaten met vertraagde afgifte vermeld.

Ten onrechte staat geschreven dat het hier '**aminofylline**preparaten met vertraagde afgifte' betreft.

Geneesmiddelenbulletin

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

Adviesraad: dr H. Mattie (voorzitter), Leiden; P.C.M. van den Berg, anesthesist, Amsterdam; L. Bienfait, arts, Rijswijk; prof. dr J.R.B.J. Brouwers, Heerenveen; prof. dr E. van der Does, Rotterdam; S. Flikweert, huisarts, Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen; dr D.E. Grobbee, Rotterdam; prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam; dr J.V.T.H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A.L.M. Kerremans, Helmond; dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede; prof. dr M.F. Michel, Rotterdam; prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht; dr I.L.D. Nauta, Nijmegen; mw. dr B.C.P. Polak, Rotterdam; prof. dr A.J. Porsius, Utrecht; R.W. Zaadnoordijk, tandarts/kaakchirurg, 's-Gravenhage
Redactiecommissie: prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; drs H. Buurma, Leiden; drs. W. Blijleven, Rijswijk; mw. drs. L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; dr J.W.A. van Loenhout, Amstelveen; prof. dr J.P. Nater, Groningen; mw. drs. M. Pannevis, Rotterdam
Redactiestaf/secretariaat: prof. dr M.N.G. Dukes, drs. W.G.M. Toenders / mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven, mw. M. 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 veelevoudig 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.

