

37 **FARMACOTHERAPIE VAN CHRONISCH HARTFALEN**

PRIKOBORD

38 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**

Ibopamine (Inopamil®): dopamine-agonist met voornamelijk vaatverwijdende eigenschappen

38 **LET OP!**

Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen signaleert:

NCE uw speciale aandacht waard!

Leverbeschadiging tijdens gebruik van itraconazol (Trisporal®)

Ernstige psychische effecten bij kinderen bij gebruik van depropine

Jicht en gebruik van acetylsalicylzuur

Steriele peritonitis bij peritoneale dialyse met vancomycine (Vancocin®, Vancomycine®)

40 **MAGISTRAAL**

Luieruitslag

40 **KOSTE-WAT-HET-KOST?**

Het is niet alles goud wat er blinkt

41 **CORRECTIE**

FARMACOTHERAPIE VAN CHRONISCH HARTFALEN*

Inleiding

In een eerder artikel (Gebu 1991; 25 (8): 37-41) is melding gemaakt van de steeds belangrijker plaats die ACE-remmers innemen bij de behandeling van chronisch hartfalen (decompensatio cordis). Omdat de laatste tijd diverse nieuwe onderzoeken zijn gepubliceerd, zal in dit artikel een overzicht worden gegeven van de huidige farmacotherapeutische mogelijkheden bij chronisch hartfalen. ■

Hartfalen

Hartfalen is een complex en moeilijk definieerbaar syndroom, gekenmerkt door een verminderde inspanningstolerantie, een hoge incidentie van ventriculaire ritmestoornissen en een verkorte levensverwachting. In de praktijk is hartfalen te herkennen aan vermoeidheid, kortademigheid bij inspanning en dyspnoe. Orthopnoe en longoedeem zijn tekenen van een onvoldoende werking van de linkerventrikel. Oedemen en vergroting van de lever wijzen op een onvoldoende werking van de rechterventrikel, die wordt veroorzaakt door een stuwung in de grote bloedsomloop.

De ernst van hartfalen wordt aangegeven volgens de classificatie van de New York Heart Association (NYHA) (zie tabel), waarin de klassen I, II, III en IV de ernst in oplopende volgorde aangeven.

CLASSIFICATIE VAN HARTFALEN VOLGENS DE NEW YORK HEART ASSOCIATION		
Klasse I	asymptomatisch	nauwelijks klachten geen beperkingen van activiteiten
Klasse II	matig	klachten bij grote lichamelijke inspanning gewone activiteiten zijn mogelijk
Klasse III	matig ernstig	reeds klachten bij geringe lichamelijke inspanning
Klasse IV	ernstig	klachten bij zeer geringe lichamelijke inspanning of in rust

De NYHA-classificatie is slechts een globale indeling en berust op de door de patiënt ervaren beperking van het inspanningsvermogen, zonder rekening te houden met diens leefgewoonten. Bovendien houdt de classificatie er geen rekening mee op welk tijdstip en op basis van welke etiologie de diagnose wordt gesteld. Ondanks deze beperkingen is deze classificatie een geaccepteerde standaard die een vergelijking van verschillende onderzoeken mogelijk maakt.

De etiologie van hartfalen is zeer divers. De uiteindelijk gemeenschappelijke factor is een verlies aan hartspier-

cellen en/of een verandering van de functie van de hartspiercel. De laatste decennia is wat de belangrijkste oorzaken van hartfalen betreft een verschuiving opgetreden van hypertensie naar coronair lijden, met name het doorgehaakte myocardinfarct.¹ Op het moment dat hartfalen is geconstateerd, is het proces onomkeerbaar en heeft het een slechte prognose: de overlevingskans bij matig tot matig ernstig hartfalen (klasse II en III) bedraagt na vijf jaar ongeveer 50%.

Om de hartfunctie en dus de perifere circulatie weer op peil te brengen zijn cardiale en perifere compensatiemechanismen werkzaam. Via de sympathicus en het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS) ontstaat arteriële vasoconstrictie waardoor de perifere weerstand toeneemt. Bij het hart leidt dit tot verhoging van de frequentie en hypertrofie van de ventrikel met eventueel dilatatie ervan als gevolg. Deze zogenaamde 'remodelling' vormt uitgangspunt voor onderzoek naar nieuwe interventiestrategieën. Tevens wordt het hart hierdoor nog meer belast zodat de cardiale dysfunctie toeneemt. ■

Behandelingsprincipes

De behandeling van hartfalen heeft als doel het verminderen van de symptomen, het verbeteren van het inspanningsvermogen en uiteindelijk het verbeteren van de prognose. Indien mogelijk, is de behandeling van hartfalen bij voorkeur gericht op de oorzaak. Helaas is een dergelijke benadering slechts in een beperkt aantal gevallen mogelijk, zoals bij hypertensie, anemie, thyreotoxicose, excessief alcoholgebruik, vitaminedeficiëntie of een verkeerd gebruik van negatief inotrope geneesmiddelen, zoals antiarrhythmica of calciumantagonisten. Een ander voorbeeld van een te behandelen oorzaak van hartfalen is ischemie van de hartspier. Behandeling met anti-angineuze middelen of chirurgisch ingrijpen is dan de aangewezen therapie. Kleplijden kan chirurgisch worden behandeld.

De symptomatische, medicamenteuze therapie van hartfalen berust op de volgende drie principes:

1. Verbetering van de pompfunctie door:

- versterking van de myocardiale contractiekracht met behulp van positief inotropo werkende geneesmiddelen, zoals de hartglycosiden (digitalispreparaten).

2. Ontlasting van het hart door:

- vermindering van de vullingsdruk in het hart en daardoor de stuwung door behandeling met diuretica en veneuze vaatverwijders;

- vermindering van de vaatweerstand door behandeling met arteriële vaatverwijders.

3. Behandeling van de gevolgen van de compensatiemechanismen:

- vermindering van de activiteit van het RAAS door behandeling met ACE-remmers;

- vermindering van de sympathicusactiviteit door behandeling met bijvoorbeeld dopamine-agonisten.

*Dr W.H. van Gilst en dr P.A. de Graeff, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

1. VERBETERING VAN DE POMPFUNCTIE DOOR POSITIEF INOTROPE WERKING

Hoewel er diverse geneesmiddelen zijn die de cardiale contractiekracht vergroten, zijn er weinige die ook in de chronische fase effectief zijn. In acute situaties hebben enkele nieuwe stoffen, zoals bepaalde β -agonisten (bv. dobutamine) en fosfodiësteraseremmers (bv. milrinon) wellicht een zekere therapeutische waarde (zie verder). Wat de chronische therapie betreft, is er echter nog steeds geen vervanging of verbetering van de hartglycosiden.

HARTGLYCOSIDEN

De hartglycosiden veroorzaken een toename van de intracellulaire calciumconcentratie. Hierdoor wordt de excitatie-contractiekoppeling verbeterd, met als gevolg een sterkere activering van de contractiele proteïnen en een toename van de contractiekracht.

De werkzaamheid van deze middelen is aan discussie onderhevig geweest, maar uit analyse van grote gecontroleerde onderzoeken blijkt dat met digitaal een verbetering van 20-30% in inspanningsvermogen mag worden verwacht.² Het voordeel van de hartglycosiden ligt vooral in het feit, dat deze de cardiale contractiekracht vergroten zonder de hartfrequentie te verhogen. Vaak treedt zelfs frequentieverlaging op ten gevolge van verbetering van de circulatie en enige parasymphathicusstimulatie.

Door de geringe therapeutische breedte van de hartglycosiden worden dikwijls bijwerkingen gezien, ook bij doseringen die binnen het gangbare doseringsgebied liggen. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen cardiale bijwerkingen zoals ritmestoornissen, en extracardiale zoals gastro-intestinale en visusstoornissen.

Bekend is de interactie tussen hartglycosiden enerzijds en diuretica en/of laxantia anderzijds. Zowel diuretica als laxantia kunnen de serumkaliumspiegel verlagen, met als gevolg een grotere gevoeligheid voor het hartglycoside, die zich vooral uit in een toename van ritmestoornissen. Gelijktijdige toediening van kinidine, verapamil of amiodaron veroorzaakt een verhoging van de digitalisconcentratie.

Het voor de praktijk relevante geneesmiddel binnen deze groep is digoxine. Het wordt voor meer dan 70% geabsorbeerd, heeft een halveringstijd van 2-3 dagen en wordt grotendeels via de nier uitgescheiden.

NIJEUWERE POSITIEF INOTROPE STOFFEN

Gezien de geringe, therapeutische breedte van de hartglycosiden is reeds lang gezocht naar minder toxische stoffen met een positief inotrope werking. In de reeks van de hartglycosiden is dit nooit werkelijk gelukt. Wel zijn diverse positief inotropica ontwikkeld die geheel andere chemische structuren bezitten en via andere mechanismen werken dan de hartglycosiden. Globaal kunnen de nieuwere positief inotropica worden ingedeeld in geneesmiddelen die de cardiale contractiekracht direct of indirect via adrenerge receptoren versterken of dat niet via adrenerge receptorstimulatie doen, maar bijvoorbeeld via de remming van fosfodiësterase (PDE).

Positief inotropica die de contractie via adrenerge receptoren versterken. In feite gaat het hier om β -receptoragonisten. α -receptoragonisten verhogen weliswaar de contractiekracht, maar geven tevens aanleiding tot ongewenste vasoconstrictie. Zowel β_1 - als β_2 -adrenerge receptoragonisten versterken de contractiliteit, maar verhogen gelijktijdig de frequentie. De cardiale effecten van β_1 -receptorstimulatie zijn duidelijk sterker dan die van β_2 -stimulatie. Van praktisch belang zijn op dit moment dopamine, dobutamine en dopexamine. Deze drie middelen kunnen alleen intraveneus worden toegediend en zijn dus slechts geschikt in acute klinische situaties, zoals bij cardiogene shock.

Ibopamine is een oraal actief analoog van dopamine en daardoor wél geschikt voor chronische therapie. Het werkt echter in de gebruikelijke doseringen via stimulatie van de DA_1 -receptoren als vaatverwijder en zal bij die groep worden besproken.

Positief inotropica die de contractie niet via adrenerge receptoren versterken. Als nieuwe, potentiële positief inotropica zijn vooral remmers van fosfodiësterase onderzocht, zoals het in ons land geregistreerde milrinon en enoximon. Door remming van het enzym fosfodiësterase neemt de afbraak van cyclisch AMP in de hartspier af waardoor een positief inotropie effect ontstaat. Juist door dit werkmecanisme blijken deze middelen op langere termijn echter geen gunstige werking bij hartfalen te hebben, aangezien verhoogde spiegels van cyclisch AMP potentieel aritmogeen zijn. Onlangs werd een groot onderzoek met milrinon waarbij de mortaliteit als eindpunt werd gemeten voortijdig beëindigd wegens oversterfte in de actief behandelde groep.³ Deze resultaten bevestigen het bestaande wantrouwen jegens deze stoffen bij chronische behandeling.

2. ONTLASTING VAN HET HART DOOR DIURETICA EN VAATVERWIJDERS

Diuretica hebben bij de behandeling van hartfalen nog steeds een belangrijke plaats. De therapie met diuretica bij hartfalen berust op afname van zowel het circulerende volume (oedeem) als van de perifere vaatweerstand, die als gevolg van compensatiemechanismen is verhoogd. De diuretica kunnen worden ingedeeld in de thiazidediuretica, de lisdiuretica en de kaliumretinerende diuretica.

Thiazidediuretica. De thiazidediuretica remmen de terugresorptie van natrium in de distale tubulus van de nier en veroorzaken, afhankelijk van de dosering, een lichte tot matige vorm van natriurese en diurese. Als bijwerking hebben de thiazidediuretica een versterkte kaliumexcretie, die het gevolg is van de toename van de hoeveelheid natriumionen die voor uitwisseling tegen kalium beschikbaar is, waardoor ritmestoornissen kunnen optreden.

Lisdiuretica. Deze diuretica werken op de lis van Henle. Het spectrum van versterkte uitscheiding van elektrolyten is nauwelijks verschillend van dat van de thiazidediuretica. De lisdiuretica werken snel, intensief en doorgaans vrij kort (enkele uren). Ze zijn daarom vooral geïndiceerd in acute situaties, zoals bijvoorbeeld het acute longoedeem als gevolg van linkszijdig hartfalen, maar worden ook chronisch toegepast. Bovendien zijn lisdiuretica in tegenstelling tot de thiazidediuretica ook bij verminderde nierfunctie werkzaam.

Kaliumretinerende diuretica. Gezien het verlies aan kalium, dat door toepassing van thiazide- en lisdiuretica als bijwerking kan ontstaan, is aandacht besteed aan de ontwikkeling van diuretica die geen kaliumverlies veroorzaken en zelfs tot een zekere retentie van kalium aanleiding geven (Gebu 1989; 23 (5): 22-25). Deze kaliumretinerende diuretica worden onderverdeeld in aldosteronantagonisten en diuretica die, zonder te interfereren met aldosteronreceptoren, de excretie van natriumionen en de retentie van kaliumionen bevorderen, zoals triamteren en amiloride. De kaliumretinerende diuretica dienen vanwege onvoldoende werking nooit als monotherapie te worden toegepast, maar te worden gecombineerd met een thiazidediureticum.

VAATVERWIJDERS

Direct werkende vaatverwijders. Evenals bij de behandeling met diuretica berust de therapeutische werking van vaatverwijders op het verminderen van de belasting van het hart. Afhankelijk van het type vaatverwijder ontstaat een vermindering van de veneuze stuwung (vullingsdruk) of van de verhoogde arteriële vaatweerstand dan wel van beide gelijktijdig. Vaatverwijders met een overwegend veneus aangrijpingspunt, waarvan de nitraten de bekendste voorbeelden zijn, veroorzaken vooral

een afname van de vullingsdrukken in het hart en daardoor van de stuwung. De overwegend arterieel aangrijpende stoffen hydralazine, prazosine (tevens licht-veneus aangrijpend) en de dihydropyridine-calciumantagonisten, zoals nifedipine, verlagen de perifere weerstand. Bij langdurige behandeling met vaatverwijders, met name de uitsluitend arterieel werkende middelen, gaat het initieel gunstige ontlastende effect door compensatiemechanismen vaak verloren. Bij patiënten die digoxine en een diureticum gebruiken, is echter aangetoond dat toevoeging van de combinatie hydralazine/isosorbidedinitraat niet alleen een verbetering van de symptomen van hartfalen maar ook van de levensverwachting gaf.⁴ Ten opzichte van placebo was de mortaliteit na drie jaar duidelijk minder. Deze combinatie wordt in de praktijk zelden toegepast vanwege de frequent optredende bijwerkingen. De toevoeging van prazosine bleek de mortaliteit niet te beïnvloeden.⁴

De calciumantagonisten (vnl. de dihydropyridinen) zijn als potentiële therapeutica bij hartfalen wel onderzocht, maar met name door hun negatief inotrope werking niet succesvol gebleken en zijn als zodanig niet geregistreerd.^{5,6}

Dopamine-agonisten. Ibopamine is oraal actief en geschikt voor chronische therapie. Het wordt na absorptie gehydrolyseerd tot het actieve epinine (N-methyl-dopamine). De farmacologische en therapeutische karakteristieken van ibopamine lijken dan ook sterk op die van dopamine. Aangezien ibopamine een sterker vaatverwijder dan positief inotropie effect heeft, wordt ibopamine tegenwoordig ingedeeld bij de vaatverwijders. Zie voor een nadere bespreking van ibopamine Gebu Prikbord in dit nummer.

3. BEHANDELING VAN DE GEVOLGEN VAN DE COMPENSATIE-MECHANISMEN ACE-REMMERS

Naast vaatverwijding spelen bij de ACE-remmers ook andere processen een rol. Van belang is onder andere de daling van de plasma-aldosteronconcentratie, met als gevolg enige secretie van natrium en water en een daling van het plasma-volume, terwijl minder neiging ontstaat om kalium te verliezen. Deze stoffen werken sympathicolytisch door een verlaging van de angiotensine II-concentratie waardoor de catecholamine-afgifte wordt verminderd.

Van ACE-remmers is bewezen dat zij niet alleen de symptomen gunstig beïnvloeden, maar tevens de mortaliteit verminderen.^{7,8} Captopril bleek bij patiënten met matig tot matig ernstig hartfalen (klasse II en III) die digoxine en diuretica gebruikten, ten opzichte van placebo een significante verbetering van de hartfunctie en toename van het inspanningsvermogen te bewerkstelligen.⁹ Vergelijkbare resultaten onder ongeveer dezelfde condities werden gevonden met enalapril.¹⁰

De laatste jaren is gebleken dat ACE-remmers bij de behandeling van hartfalen werkzaam zijn en beter worden verdragen dan arteriële vaatverwijders, zoals prazosine en hydralazine. Bij patiënten met matig tot matig ernstig hartfalen (klasse II en III) die veelal werden behandeld met diuretica, digoxine en vaatverwijders bleek de toevoeging van enalapril ten opzichte van placebo een significante vermindering van de mortaliteit te veroorzaken.⁷ Een ander onderzoek bij patiënten met matig tot matig ernstig hartfalen, die allen diuretica en hartglycosiden gebruikten, liet zien dat toevoeging van enalapril een significant grotere vermindering van de mortaliteit gaf dan de combinatie hydralazine/isosorbidedinitraat.¹¹ Bij patiënten met ernstig hartfalen (klasse IV) gaf toevoeging van enalapril aan conventionele therapie een, ten opzichte van placebo, significante daling van de mortaliteit na één jaar te zien.⁸ Vermoedelijk is deze grotere effectiviteit het gevolg van de reeds genoemde additionele verlaging van het plasma-aldosteron en de catecholaminespiegels, welke laatste een directe voorspellende waarde voor de overlevingskans hebben.

Gezien deze onderzoeksresultaten is het dan ook niet verwonderlijk dat de betekenis van ACE-remmers bij de behandeling van hartfalen de laatste jaren snel is toegenomen. Alle onderzoeken met ACE-remmers die een gunstige invloed op de symptomen en de overlevingskans lieten zien, hadden betrekking op patiënten die tegelijkertijd met diuretica en veelal digoxine werden behandeld. Zonder diuretica kan monotherapie met ACE-remmers de symptomen niet onder controle krijgen.¹² Vergelijkende onderzoeken tussen verschillende ACE-remmers bij hartfalen zijn nog weinig verricht. Grote verschillen lijken er vooralsnog niet te zijn (zie Gebu 1991; 25 (8): 37-41: ACE-remmers). In dit artikel werd geconcludeerd dat een lage aanvangsdosis en een voorzichtigte dosis titratie belangrijker zijn dan de keuze voor een bepaalde ACE-remmer.

De laatste tijd wordt de plaats van ACE-remmers bij de preventie van hartfalen onderzocht. Hierbij is de aandacht gericht op behandeling van patiënten die na een doorgemaakt myocardinfarct een verhoogd risico hebben op het ontstaan van hartfalen. Uit onderzoek met captopril, bij patiënten met een gestoorde myocardfunctie zonder klinische symptomen na een myocardinfarct, is gebleken dat door behandeling de vergroting van het hart kan worden tegengegaan waardoor de hartfunctie en het inspanningsvermogen verbeteren.¹³ Een groot onderzoek waarbij binnen 24 uur na een hartinfarct enalapril of placebo werd toegediend, is echter voortijdig beëindigd, omdat uit de tussentijdse analyse bleek dat doorgaan niet zou leiden tot een verschil in mortaliteit na zes maanden tussen de actief en met placebo behandelde groep.¹⁴ De voorlopige resultaten van een onderzoek met captopril bij asymptomatische patiënten na een myocardinfarct gaven echter na een vervolgerperiode van minimaal twee jaar aanwijzingen voor een positief resultaat. De behandeling werd in dit onderzoek ingesteld bij ontslag uit het ziekenhuis.¹⁵

VERMINDERING VAN DE SYMPATHICUSACTIVITEIT

Hartfalen wordt dikwijls begeleid door een stimulatie van het sympathische zenuwstelsel, met als gevolg dat de plasma-noradrenalineconcentratie is verhoogd, resulterend in een hoge perifere vaatweerstand en hartfrequentie. De verhoogde sympathicusactiviteit biedt nog weinig therapeutische aanknopingspunten. Wel wordt onderzocht of zeer laag gedoseerde β -blokkers, die vanwege hun negatief inotrope werking eigenlijk zijn gecontraïndiceerd bij hartfalen, de verhoogde sympathicusactiviteit kunnen tegengaan. De ratio van deze behandeling berust op het principe dat door β_1 -receptorblokkade de afname van de dichtheid (downregulatie) van β -receptoren, die bij patiënten met hartfalen bestaat, wordt verminderd. Hierdoor leidt sympathicusstimulatie tijdens inspanning weer tot een adequate fysiologische respons. Verder is aangetoond dat dopamine-agonisten de sympathicus kunnen moduleren via stimulatie van de presynaptische DA_2 -receptoren, waardoor de afgifte van noradrenaline wordt geremd.^{16,17}

Bij hartfalen vindt tevens een activering van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS) plaats, met als gevolg een stijging van het aldosteron, retentie van natrium en water (toename van het lichaamsgewicht, oedeemvorming) en verlies van kalium. Bovendien is er een wisselwerking tussen de sympathicus en het RAAS, die in grote trekken de activiteit van beide systemen versterkt. Hoewel door deze compensatiemechanismen op korte termijn wellicht verbetering van het hartfalen ontstaat, zijn de gevolgen op lange termijn ongunstig. Vandaar dat geprobeerd is om de invloed van verhoogde sympathische activiteit en die van RAAS-stimulatie langs medicamenteuze weg te onderdrukken.

Als geneesmiddelen komen in aanmerking de reeds besproken ACE-remmers die de vorming van angiotensine II en dus ook die van aldosteron onderdrukken. Er zijn echter ook nieuwe geneesmiddelen in ontwikkeling: renine-inhibitoren en antagonisten op het niveau van de angiotensine II-receptoren. ■

Conclusie en samenvatting

Een causale behandeling van hartfalen is slechts in een beperkt aantal gevallen mogelijk. In het overgrote deel is een symptomatische therapie noodzakelijk. Aanpassing van het leeftempo, beperking van het gebruik van natrium, een goede regulatie van de bloeddruk en het zonnig behandelen van coronair lijden zijn standaardmaatregelen met het doel het hart te ontlasten.

Doorgaans kan worden begonnen met het voorschrijven van een thiazidediureticum dat, gezien de geringere toxiciteit, de voorkeur heeft boven een hartglycoside. Een hartglycoside geniet de voorkeur bij de behandeling van patiënten die zijn gedecompenseerd op basis van atriumfibrilleren met hoge ventrikelfrequentie.

In de praktijk worden ACE-remmers ook als monotherapie toegepast. Men dient zich echter te realiseren dat in de onderzoeken met ACE-remmers bijna alle pa-

tiënten tegelijkertijd werden behandeld met diuretica en veelal digoxine. Anderzijds is chronisch hartfalen door zijn complexe pathologie bij uitstek geschikt voor combinatietherapie. In dit kader kan de combinatie van een diureticum met een ACE-remmer als rationeel en effectief worden beschouwd. Digitalis en daarna ook eventueel vaatverwijders, zoals isosorbidedinitraat, kunnen hieraan worden toegevoegd.

Momenteel wordt vooral onderzoek gedaan naar de vraag in welk stadium met de behandeling van een ACE-remmer moet worden aangevangen. De resultaten van het SAVE¹⁵- en het SOLVD¹⁸-preventie-onderzoek laten zien dat behandeling van asymptomatisch hartfalen verbetering van de overlevingskansen geeft. De komende jaren zal moeten blijken of deze behandelingsstrategie ook naar de klinische praktijk kan worden vertaald. ■

Trefwoorden: behandeling van hartfalen; positief inotropica; diuretica; ACE-remmers

Stofnaam	Merknaam®
amiloride	Midamor
amiodaron	Amiodaron (merkloos, div.fabr.), Cordarone
captopril	Capoten
digoxine	Digoxine (merkloos, div.fabr.), Lanoxin
dopamine	Dopamine (merkloos, div.fabr.), Dynatra Dopamine, Intropin
dobutamine	Dobutrex
dopexamine	Dopacard
enalapril	Renitec (merkloos, div.fabr.)
enoximon	Perfan
hydralazine	Apresoline, Hydralazine (merkloos, div.fabr.)
ibopamine	Inopamil
isosorbidedinitraat	Cedocard, Isordil, Isosorbidedinitraat (merkloos, div.fabr.)
kinidine	Cardioquin, Kiditard, Kinidine (merkloos, div.fabr.), Kinidine Durettes, Natisédine
milrinon	Corotrope
nifedipine	Adalat, Nifedipine (merkloos, div.fabr.)
prazosine	Minipress, Prazosine (merkloos, div.fabr.)
triamtereen	Dytac, Triamtereen (merkloos, div.fabr.)
verapamil	Geangin, Isoptin, Verapamil (merkloos, div.fabr.)

Literatuurreferenties

1. Westerhof PW. Etiologie en pathofysiologie van decompensatio cordis. *Hart Bulletin* 1991; 22: 176-180.
2. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-544.
3. Packer M, Carver JR, Rodefeffer RJ et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
4. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
5. Agostoni PG, DeCesare N, Doria E et al. Afterload reduction: a comparison of captopril and nifedipine in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986; 55: 391-399.
6. Packer M, Lee WH, Medina N et al. Prognostic importance of the immediate hemodynamic response to nifedipine in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1303-1311.
7. SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
8. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
9. Captopril Multicenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 755-763.
10. Sharpe DN, Murphy J, Conon R et al. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled randomized, doubleblind study. *Circulation* 1984; 70: 271-278.
11. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
12. Richardson A, Bayliss J, Scriven A et al. Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987; 2: 709-711.
13. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 80-86.
14. Anoniem. Enalapril disappoints post-MI. *Scrip* 1991 (aug. 28): no 1646: 21.
15. Higgins G. ACE inhibitors in MI survivors - results from the SAVE trial. Proceedings Congres American College of Cardiology 13-15 april 1992, Dallas, USA. *Inpharma* 1992; May 2; no 835: 4-6.
16. Rajfer SI, Rossen JD, Douglas FL et al. Effects of long-term therapy with oral ibopamine on resting hemodynamics and exercise capacity in patients with heart failure: relationship to the generation of N-methyl-dopamine and to plasma norepinephrine levels. *Circulation* 1986; 73: 740-748.
17. Veldhuisen DJ van, Crijns HJ, Girbes ARJ et al. Electrophysiologic profile of ibopamine in patients with congestive heart failure and ventricular tachycardia and relation to its effects on hemodynamics and plasma catecholamines. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1194-1202.
18. Schipperheyn JJ. The SOLVD-trial: studies of left ventricular dysfunction. *Congresverslag. Ned Tijdschr Cardiol* 1992; 6: 66-67.

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 juli 1992, inkoopprijzen excl. BTW.

Ibopamine

*Inopamil® (Inpharzam Nederland BV)
Tablet 100/200 mg*
**dopamine-agonist met voorname-
lijk vaatverwijdende eigenschap-
pen**

Ibopamine is een oraal werkzame dopamine-agonist met voornamelijk vaatverwijdende eigenschappen, die geschikt is voor chronische toediening. Ibopamine is een 'prodrug' die na resorptie snel door esterasen wordt omgezet tot de werkzame stof epinine (N-methyldopamine).

Ibopamine is geregistreerd voor de behandeling van lichte decompensatio cordis in combinatie met diuretica en voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige decompensatio cordis in combinatie met diuretica, ACE-remmers en/of digoxine. Het middel dient dus als een adjuvans te worden beschouwd bij de standaardbehandeling van hartfalen.

De belangrijkste eigenschappen van ibopamine zijn:

- perifere vaatverwijding en hierdoor 'afterload'-reductie;
- renale vaatverwijding en hierdoor een diuretisch effect;
- geringe toename van myocardiale contractiliteit (positieve inotropie);
- vermindering van de afgifte van nor-

adrenaline, dat, zeker bij een langdurig verhoogde spiegel zoals bij chronisch hartfalen vóórkomt, cardio-toxisch is.

Blijkens het aantal gepubliceerde onderzoeken bestaat reeds een vrij uitgebreide klinische ervaring. De combinatie van ibopamine met een diureticum, of digoxine of een ACE-remmer is even effectief gebleken als een combinatie van twee van deze drie laatstgenoemde middelen. Dit geldt met name bij lichte tot matig ernstige vormen van decompensatio cordis.

Bij relatief ernstige vormen (New York Heart Association-classificatie III en IV) geeft ibopamine toegevoegd aan een standaardbehandeling met een diureticum of digoxine of een ACE-remmer of combinaties van twee van deze drie, een klinisch relevante verbetering, zowel subjectief als objectief. Dit laatste blijkt uit een verbetering van de ventrikelfunctie en van

de inspanningstolerantie en een daling van het gewicht. Tevens bleek het soms mogelijk de co-medicatie te verminderen. Het gunstige effect van ibopamine blijft ook na een jaar therapie aantoonbaar, er ontstaat dus geen tachyfylixie. Tot nu toe is echter geen verbetering van de levensverwachting aangetoond door het gebruik van ibopamine.

In sporadische gevallen is het ontstaan of het verergeren van angina pectoris geconstateerd. De belangrijkste bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard, zoals misselijkheid, braken en buikpijn. Daarnaast zijn ook gemeld: palpataties, tachycardie, pijn op de borst, tremoren en hoofdpijn. Incidenteel zijn gezien diarree, hypertensie, atrium- en ventrikularitmieën, hyperglykemie, exantheem ('rash'), licht gevoel in het hoofd, transpireren en 'flush'. Ook verhogingen in leverfunctietests kunnen vóórkomen.

Plaatsbepaling

Ibopamine lijkt een nuttige toevoeging aan de behandelingsmogelijkheden van decompensatio cordis voor die patiënten die onvoldoende reageren op een standaardbehandeling. Zolang er nog geen gegevens beschikbaar zijn over de beïnvloeding van de overlevingskans, is terughoudendheid bij het voorschrijven van ibopamine

gewenst. Omdat bij gebruik van de ACE-remmers als adjuvans nu wel vaststaat dat deze de overleving verbeteren bij patiënten met een ernstige vorm van hartfalen, kan op dit moment zeker geen voorkeur worden uitgesproken voor ibopamine. Ten opzichte van digoxine, diuretica en ACE-remmers zijn de hoge toedieningsfrequentie (3 dd) en de prijs een nadeel.

stofnaam	merknaam®	dagdosis	prijs 30 dagen
ibopamine	Inopamil	300-600 mg	93,90-187,65

LET OP !

HET BUREAU BIJWERKINGEN GENEESMIDDELEN (BBG) SIGNALEERT:

'New Chemical Entities', uw speciale aandacht waard

Sedert enige jaren wordt het begrip 'New Chemical Entities' (NCE) gebruikt om aan te geven dat het geregistreerde geneesmiddel een werk-

zaam bestanddeel bevat waarmee nog geen uitgebreide ervaring in de praktijk is opgedaan. De in 1991 en 1992 (tot 1 juni) op de markt gebrachte NCE zijn in de tabel vermeld. Het is van groot belang dat artsen en apo-

theekers, als belangrijkste schakel in het bewakingssysteem van veilige toepassing van geneesmiddelen, alle onbekende en onverwacht frequente of ernstige bijwerkingen van deze NCE bij het BBG melden. Zij vormen de zintuigen van het systeem en het Staatstoezicht is voor de uitoefening van zijn functie van deze beroepsgroepen afhankelijk. Als u twijfelt aan het causale verband, kunt u het BBG telefonisch raadplegen (070-340 67 93: JP Ottervanger of BHCh Stricker) om te overleggen over eventueel verder diagnostisch onderzoek. Voor het melden kunt u ook gebruik maken van het bijgevoegde formulier (postzegel niet nodig).

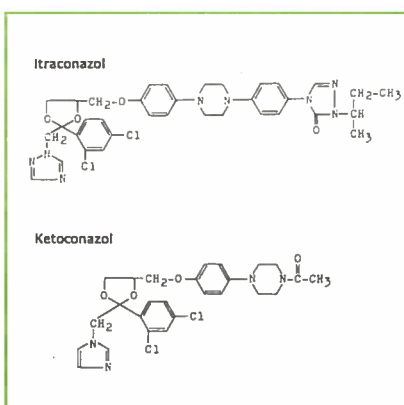
Stofnaam	Merksnaam®
acipimox	Nedios
acrivastine	Semprex
alclometason	Aclosone
cefexim	Fixim
cefpodoxim	Cefodox, Orelox
celiprolol	Dilanorm
cilazapril	Vascase
claritromycine	Klacid
filgrastim	Neupogen
formoterol	Foradil
gadoteerzuur	Dotarem
granisetron	Kytril
halofantrine	Halfan
ibopamine	Inopamil
itraconazol	Trisporal
ketorolac	Acular
lecithine, 1- α	Exosurf
levocabastine	Livocab
moclobemide	Aurorix
nafareline	Synarel
ondansetron	Zofran
oxcarbazepine	Trileptal
paroxetine	Seroxat
pergolidemesilaat	Permax
permetrine	Loxazol
piretanide	Arelix
piperonylbutoxide	Zinkan
remoxipride	Roxiam
sumatriptan	Imigran
terbinafine	Lamisil
tropisetron	Novaban

MELDINGEN BIJ HET BBG

Leverbeschadiging tijdens gebruik van itraconazol

Het antimycoticum itraconazol (Trisporal®) werd recent in de handel gebracht voor de behandeling van mycosen. Tijdens klinische onderzoeken werden voorbijgaande leverenzymstijgingen waargenomen, maar symptomatische leverbeschadiging trad hierbij niet op. Het BBG

ontving in de afgelopen maanden drie meldingen van leverbeschadiging, toegeschreven aan het gebruik van itraconazol. Het betrof twee vrouwen en één man, die 5-6 weken na de eerste inname klachten ontwikkelden van algehele malaise, misselijkheid, buikpijn, ontkleurde ontlasting en geelzucht. Eén patiënte had hoge koorts (40°C). Hepatitis A en B, infectie met cytomegalovirus en met Epstein-Barr-virus werden serologisch uitgesloten. Ultrasonografie, die bij twee patiënten werd verricht, toonde geen extrahepatische oorzaken. Na staken van itraconazol trad in alle gevallen een snel herstel op. Gezien het beloop, de tijdsrelatie met het gebruik van itraconazol en de uitsluiting van andere potentiële oorzaken, is een causaal verband waarschijnlijk tot zeer waarschijnlijk. In dit kader moet ook worden gewezen op de structurele verwantschap (zie figuur) van itraconazol met ketoconazol, een antimycoticum waarvan is aangetoond dat het de lever kan beschadigen.¹ Bij de bespreking van itraconazol in Gebu Prikbord 1991; 25 (6): 13-14 werd dan ook reeds met nadruk gewezen op de mogelijkheid dat leverbeschadiging zich in latere instantie ook bij itraconazol zou kunnen voordoen. Geadviseerd werd om die reden de toepassing tot één maand te beperken. Artsen en apothekers dienen rekening te houden met de mogelijkheid dat hepatitis bij gebruik van itraconazol door het geneesmiddel wordt veroorzaakt. De gevallen worden binnenkort uitvoeriger gepubliceerd.²



1. Stricker BHCh, Blok APR, Bronkhorst FB et al. Ketoconazole-associated hepatic injury. *J Hepatology* 1986; 3: 399-406.
2. Lavrijsen APM, Balmus KJ, Nugteren-Huying WM et al. Hepatic injury associated with itraconazole. *Lancet* 1992: in druk.

Ernstige psychische effecten bij kinderen bij gebruik van depropline

Het BBG ontving sedert 1986 16 meldingen van psychische effecten bij kinderen in de leeftijd van 1-10 jaar, die werden toegeschreven aan het gebruik van depropline (Depropine Drank FNA, voorheen ook in de handel als Brontine®). Binnen 1-3 dagen na het begin van de behandeling met een dagelijkse dosis variërend van 0,6-3 mg, ontstonden bij zeven kinderen hallucinaties, bij zes kinderen agressief gedrag en/of agitatie, bij twee kinderen coördinatiestoornissen en bij één kind angst. In geen van de gevallen konden andere mogelijke oorzaken worden gevonden. Bij één kind bestonden de klachten gedurende de 15 maanden dat het depropline gebruikte. Alle patiënten herstelden snel na staken van het gebruik van depropline. Omdat het waarschijnlijk om een dosisafhankelijk effect gaat en de meeste hier genoemde patiënten ongeveer 0,06 mg/kg lich.gewicht/dag kregen voorgeschreven, moet worden geadviseerd om zo min mogelijk de aanbevolen dosering van 0,03 mg/kg lich.gewicht/dag te boven te gaan. Een uitgebreide beschrijving kunt u vinden in het Ned Tijdschr Geneeskd.¹

1. Stricker BHCh, Prins AMA, Schilte PPM. Ernstige psychische bijwerkingen bij kinderen door gebruik van hoge doseringen depropline. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1992; 136: 1362-1365.

Jicht en gebruik van acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur (div. merknamen) is een oud en veelvuldig gebruikt geneesmiddel. In lage doseringen wordt het wegens de effecten op de stolling vaak gebruikt bij de secundaire preventie van hart- en vaatziekten. In hogere doseringen wordt het vaak toegepast vanwege de anti-inflammatoire eigenschappen, bij bijvoorbeeld reumatische aandoeningen. In het laatste geval bewerkstelligt het bij de behandeling van jicht als nuttig neveneffect een verlaging van het serumurinezuur. Dat acetylsalicylzuur in lage doseringen echter een paradoxale verhoging van het serumurinezuur kan veroorzaken is minder bekend.

Het BBG ontving een melding over een 59-jarige man, bij wie tijdens gebruik van acetylsalicylzuur 100 mg/dag na een hartinfarct acute aanvallen van jicht optraden. Na stoppen met acetylsalicylzuur verdwenen de klachten, maar bij hervatten trad er opnieuw een aanval van acute jicht op. Het serumurinezuur bedroeg 0,50 mmol/l.

Het is reeds lange tijd bekend dat hoge doseringen acetylsalicylzuur (meer dan 2 g/dag) het serumurinezuur kunnen verlagen en lage doseringen acetylsalicylzuur het serumurinezuurgehalte kunnen verhogen. Gedacht wordt dat lage doseringen vooral de tubulaire secretie van urinezuur remmen, terwijl hoge doseringen vooral de renale reabsorptie remmen.

Met name omdat steeds lagere doseringen bij de behandeling van hart- en vaatziekten worden toegepast, moet de behandelend arts rekening houden met de mogelijkheid dat jicht als bijwerking van acetylsalicylzuurgebruik optreedt.¹

1. Jamieson C, Smithy SE. SALT trial (Letters). *Lancet* 1992; 339: 377.

Steriele peritonitis bij peritoneale dialyse met vancomycine

Een voorbeeld van een bijwerking na gebruik bij een niet-geregistreerde indicatie betreft vancomycine (Vancocin®, Vancomycine®), dat onder andere wordt toegepast als antibioticum bij peritoneale dialyse. In de Engelstalige literatuur zijn gevallen beschreven van steriele peritonitis, toegeschreven aan deze toepassingwijze van vancomycine. Het BBG ontving hier tot nu toe geen melding van. Desalniettemin is het mogelijk dat dergelijke gevallen zich in ons land hebben voorgedaan maar niet werden herkend omdat negatieve kweken nogal eens aan ongunstige kweekomstandigheden worden geweten.¹ Gezien het snelle ontstaan (binnen 3-4 uur na dialyse) van ernstige buikpijn met krampen en een troebel dialysaat, het wederom optreden van de reactie bij opnieuw gebruik van vancomycine bij sommigen en het spontane herstel na staken wordt aan een chemische peritonitis gedacht.¹ Naar aanleiding van een 50-tal bij de FDA gemelde gevallen van aan van-

comycine toegeschreven peritonitis met een negatieve bacteriële kweek en enkele gepubliceerde gevallen, wordt in de VS een discussie gevoerd over de vraag of bepaalde vancomycineproducten dit vaker veroorzaken dan andere.¹ Daarbij zouden vervuilingen een oorzakelijke rol spelen. Artsen worden verzocht soortgelijke gevallen van aan vancomycine toegeschreven peritonitis bij het BBG te melden.

1. Charney DI, Gouge SF. Chemical peritonitis secondary to intraperitoneal vancomycin. *AJ Kidney Dis* 1991; 17: 76-79.

MAGISTRAAL

Luieruitslag

Luieruitslag ontstaat onder invloed van een aantal factoren zoals de inwerking van urine, ontlasting en zeepresten uit enzym bevattend wasmiddelen op de billen. De huid wordt beschadigd door de faeces en de daarin aanwezige lipasen en proteasen. Bij gelijktijdige inwerking van faeces en urine wordt dit proces versneld, omdat het uit ureum gevormde ammonia de lipasen en proteasen activeert.

Het ontstaan van luieruitslag is zoveel mogelijk te voorkómen door de luiers regelmatig te verwisselen en de billen goed schoon te maken met water (op reis met toiletdoekjes). De voorkeur gaat uit naar wegwerpluiers of katoenen luiers die niet met enzym bevattende wasmiddelen of wasverzachtters zijn behandeld, maar met azijn in het laatste spoelwater. Het dragen van een plastic broek dient zoveel mogelijk te worden vermeden. Het is aan te raden de baby bij warm weer zonder luier te laten.

Deze preventieve maatregelen zijn zinvoller dan te trachten ammonia te neutraliseren met een zure zalf (melkzuur of azijnzuur).

De behandeling is afhankelijk van de aard van de luieruitslag.

- Lichte roodheid van de huid

Hierbij kan het best worden gekozen voor een indifferent preparaat, zoals Lanette Crème I FNA, Vaseline Cetomacrogol Crème FNA of Silicon Crème FNA

- Lichte huiduitslag

Bij lichte uitslag kan zinkoxide wor-

den gebruikt. Dit vormt een beschermend laagje dat er alleen afgaat als de baby ontlasting heeft, waarna het opnieuw moet worden aangebracht. Beschikbare preparaten zijn Zinkoxide Smeersel FNA, Zinkoxide Zalf FNA of Zwitsal® babyzalf. Er kan ook worden gekozen voor een beter afwasbaar en toch vet produkt: zinkoxide in Vaseline Cetomacrogol Crème FNA.

- Nattende en schilferende uitslag

Bij deze vorm van uitslag dient eerst te worden nagegaan of er een Candida-infectie aanwezig is. Als dit niet het geval is, kan Zinkoxide Smeersel FNA met Solutio carbonis detergens worden gebruikt. In zeer hardnekkige gevallen kan, gedurende maximaal één week, hydrocortisoncrème worden toegepast.

- Luiercandidiasis

Infecties met *Candida albicans* komen vaak voor bij kinderen met luieruitslag en zijn meestal van secundaire aard.

De infectie kan worden behandeld met lokale applicatie van imidazolderivaten. Miconazol (2%) kan worden verwerkt in Zinkoxide Smeersel FNA of Zinkoxide Zalf FNA. Nystatine kan ook in deze FNA-preparaten worden verwerkt. De kortere houdbaarheid van deze preparaten is echter een nadeel.

Zinkoxide Smeersel FNA bevat zinkoxide 600 mg/g, ruw ollezuur 7 mg/g en arachisolie.

Zinkoxide Zalf FNA bevat zinkoxide 100 mg/g en vaseline.

Vaseline Cetomacrogol Crème FNA bevat cetomacrogolwas 150 mg/g, dikvloeiende paraffine 125 mg/g, vaseline 225 mg/g en propyleenglycol 100 mg/g.

Lanette Crème I FNA bevat lanettewas SX 150 mg/g, cetiol 200 mg/g, sorbitol en sorbinezuur.

Silicon Crème FNA bevat dimeticon 200 mg/g en sorbinezuur in cetomacrogolcrème.

Hydrocortison Crème FNA bevat hydrocortisonacetaat 10 mg/g en sorbinezuur in cetomacrogolcrème.

KOSTE-WAT-HET-KOST ?

Het is niet alles goud wat er blinkt

Dat geneesmiddelen ook op een goudschaaltje kunnen worden gewogen, blijkt uit een ingezonden brief in de JAMA.¹ Hierin werd de prijs van geneesmiddelen vergeleken met die van goud. Van een aantal middelen bleek de verhouding (op gewichtsbasis)

sis) van de geneesmiddelen-/goudprijzen boven de 1 te liggen: Diflucan®: 6,29, Vancocin®: 3,13 en Retrovir®: 1,28. Hierdoor nieuwsgierig geworden, is eens gekeken naar de Nederlandse situatie.

Onbewerkt goud kost hier ongeveer f 20,- per g. Wat kost nu bewerkt goud? Op de markt is het goudpreparaat Auromyose® met als werkzaam bestanddeel aurothioglucose. Van dit middel voor ernstige reumatische artritis zijn twee presentatievormen: een ampul van 2 ml met 200 mg die f 88,14 kost en een ampul van 2 ml met 20 mg die f 10,22 kost. De laatstgenoemde ampul kost dus per g goud f 508,50. Auromyose® is al in 1948 op de markt gekomen. Oud goud is dus duidelijk duurder dan nieuw, onbewerkt goud.

Maar het is niet alles goud wat er blinkt. Neem bijvoorbeeld Imigran® dat per tablet van 100 mg f 28,16 kost. Dat is per g f 218,16. Imigran® kost per injectie van 6 mg f 68,36. Dat is per g f 11.393,33. Hieruit kan men opmaken dat het kennelijk veel meer kost om een injectie te vervaardigen dan een tablet.

De moraal van het verhaal: veel geneesmiddelen zijn wel veel duurder dan goud, maar of men er ook zo zorgvuldig mee omspringt?

1. Jost PM, Hinthorn DR, Klutman NE. Doctors with gilt complex calculate golden means. JAMA 1990; 264: 2870.

CORRECTIE

In Gebu Prikbord 1992; 26 (6): 33 had in plaats van 'budenoside' moeten worden geschreven 'budesonide'.

Geneesmiddelen **bulletin**

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

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

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

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever en/of redactie.

