

40

DE THERAPIE-TROUW KAN WORDEN VERBETERD

PRIKOBORD

42

NIEUWE GENEESMIDDELEN

Formoterol (Foradil®) β_2 -sympathicomimeticum bij CARA
Ketorolac (Acular®) prostaglandine-synthetaseremmer

43

LET OP!

Vitamine A en teratogeniteit

44

FTO

Het GeneesmiddelTeam

44

GVS IN HET KORT

DE THERAPIE-TROUW KAN WORDEN VERBETERD*

Inleiding

'Voorschrijven en innemen zijn twee'. Onder deze titel vestigde het Gebu (1975; 9: 41-43) eerder de aandacht op het verschijnsel dat patiënten anders met hun geneesmiddelen omgaan dan wordt beoogd. Ondanks alle goede bedoelingen van deskundigen, zoals de arts en de apotheker, is de therapie-ontrouw bij het gebruik van geneesmiddelen nog steeds aanzienlijk. Dit artikel gaat in op de omvang en de achtergronden van therapie-ontrouw bij geneesmiddelen, en op de mogelijkheden om dit probleem te onderkennen, te voorkómen of te verhelpen. ■

Wat is therapie-trouw?

Het begrip therapie-trouw wordt meestal gedefinieerd als 'het op de juiste wijze opvolgen van medische voorschriften'. Met andere woorden, wanneer de gebruiksinstructies niet correct worden uitgevoerd, is er sprake van therapie-ontrouw. In de praktijk komt gedeeltelijke therapie-ontrouw, dat wil zeggen dat de medicatievoorschriften slechts ten dele niet worden opgevolgd, het vaakst voor. Het gebruik van de term 'therapie-ontrouw' impliceert niet dat alleen de patiënt hiervoor verantwoordelijk is. Ook de arts en apotheker dragen een verantwoordelijkheid omdat dezen de patiënt in staat moeten stellen om therapie-trouw te kunnen zijn.

Therapie-ontrouw bij geneesmiddelen kan verschillende gradaties hebben en betrekking hebben op verschillende aspecten van het gebruik, zoals onder andere:

- * het niets innemen (bv. het geneesmiddel niet ophalen);
- * de dosis per keer of per dag (meer of minder innemen);
- * de duur van het gebruik (te kort of te lang gebruiken);
- * de dosisintervallen (te korte of te lange periode tussen twee doseringen; in extreme vorm: rustdagen);
- * de toedieningswijze (verkeerde toedieningsplaats of -techniek).

Therapie-ontrouw kan ertoe leiden dat de beoogde effecten van de medicatie uitblijven of ongewenste neveneffecten optreden. Daarnaast bemoeilijkt therapie-ontrouw een juiste beoordeling van de ingestelde therapie. De laatste tijd groeit ook het besef dat het meten van de therapie-trouw van belang is voor de beoordeling van klinisch geneesmiddelenonderzoek. De ernst van de consequenties van therapie-ontrouw is afhankelijk van de aard en de mate waarin deze plaatsvindt, alsmede van de ernst van de aandoening en de noodzaak deze te behandelen. Zo kan het overslaan van een dosis bij anti-epileptica of anticonceptiva ernstigere gevolgen hebben dan bij antirheumatica.

Belangrijke redenen voor therapie-ontrouw zijn het

niet begrijpen van de behandeling, het niet op de hoogte zijn van de gebruiksinstructies en het vergeten van de medicatie. Soms worden geneesmiddelen bewust niet gebruikt. Dit kan overigens verstandig zijn wanneer deze ondoordacht (bv. onnodig of voor te lange tijd) zijn voorgeschreven of aanleiding geven tot ernstige bijwerkingen. ■

Het meten van therapie-trouw

Bij de interpretatie van onderzoeksresultaten over therapie-ontrouw moet rekening worden gehouden met de grenzen die worden gehanteerd om te beoordelen of er van therapie-trouw of van therapie-ontrouw sprake is. Daarnaast beïnvloedt de gebruikte onderzoeksmethode de gemeten omvang van therapie-ontrouw.¹ In interviews wordt een hoger percentage therapie-trouw gevonden dan in werkelijkheid het geval is, doordat respondenten over het algemeen sociaal wenselijke antwoorden geven. Bloedspiegelbepalingen of effectmetingen zoals oogdrukmetingen, hebben als nadeel dat patiënten geneigd zijn vlak voor controle meer aandacht te besteden aan hun medicatie, zoals voor het bezoek aan de tandarts de tanden extra worden gepoetst. Ook het tellen van overgebleven tabletten is minder betrouwbaar, omdat niet bekend is of de ontbrekende tabletten zijn ingenomen of weggegooid. Recent zijn twee nieuwe methoden om de therapie-trouw te meten ontwikkeld, die blijkens enkele vergelijkende onderzoeken^{2,3} de betrouwbaarheid van oudere onderzoeken naar therapie-trouw in twijfel hebben doen trekken. De ene maakt gebruik van een tablettendoos met een ingebouwde microprocessor die de datum en het precieze tijdstip van opening van de doos vastlegt.² Dit is nog geen garantie dat de medicatie ook daadwerkelijk en op dat moment wordt ingenomen, maar levert toch een beter inzicht op met betrekking tot het gebruik in de tijd. Bij de andere methode wordt een kleine hoeveelheid van een onschuldige, chemische verbinding met een geschikte farmacokinetiek aan de medicatie toegevoegd, zodat deze na detectie in urine en/of bloed kan dienen als markeerder van de therapie-trouw.³ Door verschillende onderzoeksmethoden tegelijkertijd toe te passen, wordt de betrouwbaarheid van de verkregen resultaten verhoogd. ■

De omvang van therapie-ontrouw

Ook wanneer patiënten weten dat therapie-ontrouw zeer ernstige consequenties kan hebben, is dat nog geen garantie dat zij op de juiste wijze het advies van hun arts zullen opvolgen. Zelfs de dreiging van een afstotingsreactie na een niertransplantatie is onvoldoende om alle patiënten trouw hun immunosuppressieve medicatie te doen innemen. Zo werd drie maanden na een niertransplantatie een therapie-ontrouw bij 18% (47/260) van de patiënten geconstateerd.⁴ Bij deze groep trad een afstotingsreactie

* Mw drs A.Th.G. Blom en dr A.H.P. Paes, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

of sterfte op bij 91% (43/47), terwijl dit in de therapie-trouwe groep bij 18% (38/213) het geval was. In een Nederlands onderzoek⁵ naar het gebruik van CARA-medicatie gedurende de periode van één jaar, werd geconstateerd dat slechts 13% van de 249 patiënten continu de dagelijkse voorgeschreven medicatie gebruikte. De overige patiënten gebruikten hun medicatie dagelijks te weinig (24%) of te veel (5%), alleen af en toe (28%) of helemaal niet meer (31%). Een ander Nederlands onderzoek⁶ naar het gebruik van antibioticavoorschriften door 54 patiënten, liet zien dat slechts bij 34% van de patiënten sprake was van therapie-trouw ten opzichte van de instructies op het etiket. ■

Invloeden op de therapie-trouw

Artsen en patiënten hebben verschillende meningen over de oorzaken van therapie-ontrouw. Artsen noemen als hoofdoorzaak de angst voor bijwerkingen, terwijl dit volgens patiënten vergeetachtigheid is en het niet bij de hand hebben van de geneesmiddelen.⁷ Wat heeft het vele onderzoek naar mogelijke correlaties tussen verschillende kenmerken en factoren enerzijds en de mate van therapie-trouw anderzijds opgeleverd?

Sociaal-demografische kenmerken van de patiënt.

Oorspronkelijk richtten onderzoekers zich op kenmerken van de patiënt, in de hoop het profiel van de therapie-ontrouwe geneesmiddelengebruiker aan de weet te komen. De verkregen onderzoeksresultaten waren echter teleurstellend. Noch ras, sekse of opleiding zijn kenmerken op grond waarvan therapie-ontrouw voorspelbaar is.¹ Wel wordt bij oudere patiënten meer therapie-ontrouw gevonden dan bij jongere. Waarschijnlijk betreft het echter een invloed van de medicatie: ouderen gebruiken relatief vaak chronisch, verschillende geneesmiddelen tegelijk, waardoor in samenhang met een minder goed geheugen de therapie-trouw negatief wordt beïnvloed.¹ Onderzoek heeft verder aangetoond dat artsen, ongeacht hun opleiding en ervaring, niet beter dan door toeval in staat zijn om bij hun patiënten diegenen te identificeren die wél en die niet therapie-trouw zijn.¹

De aard van de aandoening en de medicatie. Bekend is dat de therapie-trouw bij de behandeling van chronische, symptoomarme aandoeningen (hypertensie,⁸ antibiotische profylaxe, glaucoom) relatief laag is. Ook bij psychische aandoeningen bestaat een lage therapie-trouw.¹ Bij een aandoening, zoals epilepsie, waarbij het effect van het enkele dagen niet innemen van de medicatie riskant en vrij snel merkbaar is in de vorm van een aanval, is de therapie-trouw daarentegen relatief hoog.¹

De meeste onderzoeken duiden er op dat naarmate meer geneesmiddelen moeten worden gebruikt, de therapie-trouw afneemt.¹ Bij een kortdurende therapie is een betere therapie-trouw te verwachten dan bij een chronische therapie. Bij een langer durend gebruik bestaat er gedurende een langere periode een risico op therapie-ontrouw en kan de motivatie na verloop van tijd verminderen.⁹ Voorts blijkt een slechte inpasbaarheid van de medicatie in het dagelijks leven, zoals een regime van vijfmaal daags met voedsel innemen, de therapie-trouw negatief te beïnvloeden. Dat eenmaal per dag innemen altijd het beste is, zoals door menige fabrikant wordt gepropageerd, is echter niet juist. Diverse grote, goed opgezette onderzoe-

ken^{2 3 10} hebben wel laten zien dat de therapie-trouw bij tweemaal daags doseren significant groter is dan bij drie-maal daags doseren. Geen significant verschil werd echter gevonden tussen twee- en eenmaal daags doseren, en zelfs zeer gemotiveerde patiënten vergeten hun eenmaal daagse behandeling wel eens. Verder kan in sommige gevallen het missen van een dosis van een eenmaal daags toegediend geneesmiddel ernstiger zijn dan wanneer hetzelfde geneesmiddel tweemaal daags wordt toegepast.

Patiënten zullen ook praktisch in staat moeten zijn de voorschriften goed uit te voeren. Hulpmiddelen bij het gebruik in de dagelijkse situatie kunnen dan uitkomst bieden. Diverse onderzoeken constateren een positieve invloed op de therapie-trouw van hulpmiddelen, zoals doseerdozen en medicatiekalenders.¹¹ Ook kan therapie-ontrouw ontstaan doordat de toedieningsvorm van het geneesmiddel problemen geeft, zoals slikproblemen bij capsules (kinderen) of het niet zelf kunnen toedienen van oogdruppels (patiënten met een gestoorde motoriek). Hulpmiddelen om de toediening te vergemakkelijken, zoals een hulpstuk dat wordt geplaatst tussen een oogdruppelflesje en het oog, hebben hun nut bewezen.¹¹ In andere situaties kan de oplossing liggen in het aanpassen van de medicatie aan de mogelijkheden van de patiënt of het inschakelen van de wijkverpleging.

Hoewel door de keuze van het geneesmiddel en de dosering de kans op therapie-trouw positief kan worden beïnvloed, zal bij elk geneesmiddel en bij elke patiënt steeds rekening moeten worden gehouden met het ontstaan van therapie-ontrouw.

Het belang van goede instructies voor het gebruik.

Therapie-trouw is alleen mogelijk indien de patiënt goed is geïnformeerd over het juiste geneesmiddelengebruik en de instructies ook goed begrijpt. Zo bleek 30% van de onderzochte gebruikers van antibiotica therapie-ontrouw te zijn als gevolg van het feit dat zij niet op de hoogte waren van de gebruiksinstructies.⁶ In een ander onderzoek¹² bleek 50% van de patiënten niet te weten hoe lang de medicatie moest worden gebruikt, 20% het doel van de medicatie niet te kennen en 15% te menen dat het voorschrift 'Zo nodig' betekende dat het geneesmiddel regelmatig moest worden gebruikt. Hoe belangrijk goede uitleg is blijkt ook uit een Nederlands onderzoek,¹³ waarbij het aantal patiënten dat inhalatoren op de juiste wijze gebruikte, na een uitleg van deze toedieningsvorm op videoband, steeg van 2 naar 65%. Ook uit een ander Nederlands onderzoek is bekend dat een regelmatige, mondelinge uitleg of demonstratie van inhalatoren een kennisverhogend effect heeft bij de gebruikers.¹⁴

Wanneer alleen mondelinge informatie wordt gegeven, moet rekening worden gehouden met geheugeneffecten. In een onderzoek¹⁵ bleek, dat 37-54% van de door de arts mondeling verstrekte informatie, werd vergeten. Het is beter een beperkt aantal instructies te geven, zodat deze ook kunnen worden onthouden. Ondersteuning met schriftelijke informatie voorkómt dit probleem gedeeltelijk, maar hieraan kan afbreuk worden gedaan doordat de inhoud verkeerd kan worden begrepen. Zo veroorzaken etiket-instructies nogal eens misverstanden indien er geen mondelinge uitleg bij wordt gegeven.¹⁶ Weet de patiënt altijd het gebruik, ook als het etiket het niet meer bij de wet toegestane 'Gebruik bekend' vermeldt of 'Op voorschrift van de arts'? Met name voor oudere patiënten kan het nuttig zijn

om de functie van een geneesmiddel (bv. 'schildkliertablet', 'plastablet') op het etiket te vermelden.

Uit onderzoek blijkt dat schriftelijke informatie door middel van een bijsluiters of etiket de kennis van de patiënt verhoogt over het doel van de therapie, de voorzorgsmaatregelen en de bijwerkingen. Bij kortdurende therapie leidt dit tot een hogere therapie-trouw. Bij langer durende therapie is daarvoor ook mondelinge informatie en steun van de omgeving nodig.¹⁷ Een combinatie van mondelinge instructies en schriftelijke informatie is daarom nog altijd het meest geschikt om patiënten te informeren over hun geneesmiddel.¹⁷ Regelmatig moeten vervolgspraken worden gemaakt. Steeds dient te worden bezien of de medicatie eventueel kan worden gestaakt. Alle aspecten van de medicatie (bijwerkingen, toedieningsproblemen enz.) behoren te worden besproken. Ook het belang van de medicatie kan bij zulke gelegenheden niet genoeg worden benadrukt. Extra uitleg over de achtergronden van gebruiksinstructies, zal de patiënt motiveren deze ook op te volgen. Om te voorkómen dat patiënten te weinig, te veel of tegenstrijdige informatie krijgen over hun geneesmiddel, zullen artsen en apothekers tijdens hun farmacotherapie-overleg afspraken moeten maken over hun taakverdeling bij de voorlichting aan geneesmiddelengebruikers.

De opvatting en kennis van de patiënt. De houding van de patiënt ten aanzien van de aandoening, namelijk de ervaren ernst en het risico voor de gezondheid, speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van therapie-ontrouw. Een zekere mate van angst voor de gevolgen van een ziekte bevordert de therapie-trouw, maar een te sterke angst beïnvloedt de therapie-trouw negatief.

Maar niet alleen de visie van de patiënt zelf, ook de opvattingen van diens directe omgeving beïnvloeden de therapie-trouw. Als de omgeving de patiënt motiveert en helpt herinneren aan het geneesmiddelengebruik, verhoogt dit de therapie-trouw. Sommige onderzoekers¹⁸ concluderen dat patiënten die niet alleen wonen meer therapie-trouw zijn dan alleenwonenden. Ook in negatieve zin kan de omgeving overigens van invloed zijn door te laten blijken het onverstandig te achten (veel) geneesmiddelen te gebruiken.

Bij patiënten die meer tevreden zijn over hun medicatie, wordt een hogere therapie-trouw geconstateerd. De perceptie van het belang en de effectiviteit van de medicatie blijkt de therapie-trouw positief te beïnvloeden. Specifieke informatie over de therapie bevordert dan ook de therapie-trouw. Anderzijds heeft een algemene, niet op informatie gebaseerde, angst voor de neveneffecten van medicatie, zoals bijwerkingen, verslaving en gewenning, een negatieve invloed op de therapie-trouw. Op zich blijken informatie en kennis over bijwerkingen of ervaring daarmee echter geen therapie-ontrouw te veroorzaken.¹⁸

De arts-patiënt relatie. De relatie tussen de arts en de patiënt lijkt de belangrijkste determinant te zijn van therapie-trouw.¹⁸ Een regelmatig contact met de arts verhoogt deze. Wanneer er geen vervolgspraken plaatsvindt, blijkt de therapie-trouw te dalen.⁹ Daarnaast is een hogere tevredenheid over de arts gerelateerd aan een hogere therapie-trouw. Deze tevredenheid wordt voor een belangrijk deel bepaald door de hoeveelheid informatie die de arts geeft aan de patiënt. Uit onderzoek¹⁹ blijkt dat artsen de omvang van therapie-ontrouw onderschatten. Door te informeren naar de visie van de patiënt is het mogelijk onjuis-

te verwachtingen en problemen bespreekbaar te maken. Op deze wijze is het mogelijk onnodige angst voor bijwerkingen te voorkómen, evenals twijfels over de noodzaak van behandeling of de werkzaamheid van het geneesmiddel. Ook het tijdens het consult stimuleren van het stellen van vragen door de patiënt, bevordert de therapie-trouw. Hierdoor kan de arts reageren op eventuele problemen met de medicatie en de nodige informatie geven of de medicatiekeuze desgewenst bijstellen. Bij geneesmiddelen waarvan de intrede van de werking en het door de patiënt ervaren effect relatief lang op zich laat wachten, is het nuttig hierover informatie te geven.

De therapie-trouw wordt mede beïnvloed door de houding van de arts ten aanzien van de medicatie.¹⁸ Deze moet duidelijk laten blijken het belangrijk te vinden dat de medicatie wordt ingenomen. Patiënten blijken hun arts niet uit zichzelf te informeren over therapie-ontrouw, waardoor de beoordeling van de ingestelde therapie wordt bemoeilijkt. Indien de arts echter in het consult expliciet aandacht besteedt aan de mogelijkheid van therapie-ontrouw, leidt dit vaker tot een verbetering van de therapie-trouw.⁹ ■

Conclusie en samenvatting

Er zullen altijd patiënten zijn die hun geneesmiddelen niet innemen zoals de arts het bedoelt. Geconcludeerd kan worden dat de therapie-trouw bij geneesmiddelen wordt bevordert door in het voorschrijfgedrag rekening te houden met het risico van therapie-ontrouw. Een betere therapie-trouw wordt bereikt door het voorschrijven van een beperkt aantal geneesmiddelen in een geschikte toedieningsvorm met een eenvoudig, gemakkelijk inpasbaar doseringsschema (zie schema).

Bevorderen van therapie-trouw bij geneesmiddelengebruik

1. Voorschrijfgedrag	* beperkt aantal geneesmiddelen * eenvoudig doseringsschema * geschikte toedieningsvorm
2. Gebruiksaanwijzingen	* duidelijke instructies * noem achtergronden * toets begrip van instructies
3. Motivatie patiënt	* goede arts-patiënt relatie * motiveer noodzaak behandeling * noem te verwachten effecten en neveneffecten * toets motivatie
4. Uitvoeringsproblemen	* informeer naar uitvoering * attendeer op hulpmiddelen * laat bij vervolgspraak medicatie meebrengen

Daarnaast is een goede communicatie met de patiënt van belang waarbij regelmatig de verschillende aspecten van het geneesmiddelengebruik dienen te worden besproken. Door bij de patiënt te informeren naar de verwachtingen en/of de ervaringen met het voorgeschreven geneesmiddel, wordt therapie-ontrouw bespreekbaar en daarmee beïnvloedbaar. Het is beter deze visie te vernemen en desgewenst te beïnvloeden dan het alleen aan de patiënt over te laten om de keuze te maken tussen het wel of niet gebruiken van het voorgeschreven geneesmiddel. ■

Literatuurreferenties

1. Cramer JA, Spilker B, editors. Patient compliance in medical practice and clinical trials. New York: Raven Press, 1991.
2. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML et al. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. JAMA 1989; 261: 3273-3277.
3. Pullar T, Birtwell AJ, Wiles PG et al. Use of a pharmacologic indicator to compare compliance with tablets prescribed to be taken once, twice or three times daily. Clin Pharmacol Ther 1988; 44: 540-545.
4. Rovelli M, Palmeri D, Vossler E et al. Noncompliance in organ transplant recipients. Transplant Proc 1989; 21: 833-834.
5. Dieleman FE, Dekker FW, Kaptein AA. Compliance bij astma-medicatie. Huisarts Wet 1989; 32: 43-47.
6. Meurs JJW, Verbeek-Heida PM. Compliance bij antibiotica. Huisarts Wet 1987; 30: 67-69.
7. Anonymous. Artze liegen in ihrer Einschätzung oft daneben. DAZ 1992; 132: 857-858.
8. Morgan TO, Nowson C, Murphy J et al. Compliance and the elderly hypertensive. Drugs 1986; 31, S (4): 174-183.
9. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. Am J Hosp Pharm 1991; 48: 1978-1988.
10. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. Arch Int Med 1990; 150: 1881-1884.
11. Rivers PH. Compliance aids - do they work? Drugs & Aging 1992; 2: 103-111.
12. Svarstad BL. Physician-patient communication and patient conformity with medical advice. In: Mechanic D, ed. The growth of bureaucratic medicine: an inquiry into the dynamics of patient behaviour and the organization of medical care. New York: John Wiley and Sons, 1976: 220-223.
13. Baas AAF, Hekking PJAM, Schaap C. Dosis-aërosolen; problemen bij de inhalatietechniek. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 1606-1608.
14. Marang MKP, Huijgevoort JATCM van, Dekker FW. Effect van voorlichting op de kwaliteit van het inhalatorgebruik van patiënten met chronische specifieke respiratoire aandoeningen. Pharm Weekbl 1990; 125: 458-462.
15. Ley P. Patient's understanding and recall in clinical communication failure. In: Pendleton D, Hasler J, editors. Doctor patient communication. London: Academic Press, 1983: 89-107.
16. Pieterse BTMM, Blom ATHG. Patiënteninformatie. Een onderzoek naar de wijze waarop patiënten geneesmiddeleninstructies beoordelen. Pharm Weekbl 1983; 118: 789-795.
17. Morris LA, Halperin JA. Effects of written drug information on patient knowledge and compliance: a literature review. Am J Hosp Pharm 1979; 69: 47-52.
18. Evans L, Spelman M. The problem of noncompliance with drug therapy. Drugs 1983; 25: 63-76.
19. Becker MH. Patient adherence to prescribed therapies. Medical Care 1985; 23: 539-555.

Aanvulling

In Gebu 1992; 26 (7): 36 werden een aantal klysma's genoemd die bruikbaar zijn bij ernstige obstipatie. Aan deze opsomming dienen klysma's met o.a. natriumlaurylsulfoacetaat (Microlax®) te worden toegevoegd.

Correctie

In Gebu 1992; 26 (8): 39 werd ten onrechte vermeld dat enalapril ook als merkloos geneesmiddel in de handel zou zijn.

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; prof. dr J.R.B.J. Brouwers, Heerenveen; 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; A.C.J. van der Hoeven, huisarts, Avenhorn; dr A.L.M. Kerremans, Helmond; dr. J. de Koning, Rijswijk; dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede; 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. Duker, drs. W.G.M. Toenders; drs. M.L. Bouvy (a.i.)/mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven, mw. M. Kloppe, 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 redactie.



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 augustus 1992, inkoopprijzen excl. BTW.

Formoterol

Foradil® inhalator (Ciba-Geigy BV)
Dosis-aërosol 12 mcg/dosis;
100 doses

β_2 -sympathicomimeticum bij CARA

Formoterol is het eerste langwerkende β_2 -sympathicomimeticum dat op de Nederlandse markt is verschenen. Het eveneens langwerkende salmeterol zal in het volgende Gebu Prikbord worden besproken.

Formoterol is (evenals salmeterol) geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van patiënten met bronchiaal astma, die onvoldoende reageren op de behandeling met corticosteroiden per inhalatie en zo nodig bronchodilatoren en van patiënten met chronische bronchitis en emfyseem. Er zijn geen aanwijzingen dat formoterol de behandeling met corticosteroiden kan vervangen. Niet aangetoond is dat formoterol ontstekingsremmend zou werken. Bij astma moet formoterol in ieder geval altijd worden gecombineerd met inhalatie-corticosteroiden.

De meest gebruikte inhalatie- β_2 -agonisten zoals salbutamol, terbutaline of fenoterol hebben een werkingsduur van maximaal 5-6 uur. Formoterol onderscheidt zich door een

langere werkingsduur tot ongeveer 12 uur. De eliminatiehalveringstijd na inhalatie bedraagt twee uur. Vanwege de langdurige werking kan worden volstaan met een 2 dd-dosering, 's morgens en 's avonds. Formoterol heeft - in tegenstelling tot salmeterol - een snel intredende werking, namelijk 1-3 minuten na toediening van een inhalatie.

In verschillende onderzoeken, variërend van 4-52 weken, is formoterol vooral vergeleken met salbutamol. Er is geen verschil aangetoond in luchtwegverwijdende effectiviteit. Wel werden met formoterol significant minder, vooral nachtelijke aanvallen van astma gezien dan met salbutamol, maar deze werden niet geheel voorkómen. Uit de onderzoeken wordt niet duidelijk wat de invloed is op de bronchiale hyperreactiviteit.

Het bijwerkingenpatroon van formoterol verschilt niet met dat van de

kortwerkende β_2 -agonisten en is afhankelijk van de dosering. Het meest frequent zijn tremor en palpitaties gemeld. Verder kunnen onder andere hoofdpijn, droge mond, spierkramp en misselijkheid vóórkomen.

De gebruikelijke dosering is 12 mcg, één inhalatie 's morgens en één 's avonds, hetgeen in ernstige gevallen kan worden verhoogd tot 24 mcg 's morgens en 's avonds. Volgens de opgave van de fabrikant kan het vanaf zesjarige leeftijd worden gebruikt.

Een belangrijk nadeel is dat de aërosol in de apotheek in de koelkast moet worden bewaard en slechts tot negen maanden na de produktiedatum houdbaar is. De patiënt dient voor gebruik goed te worden geïnstrueerd: de inhalator mag namelijk niet te warm worden, dient bij 15-25°C te worden bewaard en moet voor een optimaal effect bij gebruik kamertemperatuur hebben.

Plaatsbepaling

Omdat niet is aangetoond dat de langwerkende β_2 -sympathicomimetica een ontstekingsremmend effect hebben, dienen ze bij astma steeds in combinatie met inhalatiecorticosteroiden te worden voorgeschreven. Onderhoudsbehandeling bij astma komt pas in aanmerking indien inhalatiecorticosteroiden in voldoende hoge dosering, zo nodig in combinatie met kortwerkende inhalatie- β_2 -sympathicomimetica, de symptomen onvoldoende onder controle brengen.

Formoterol is wat betreft het bronchusverwijdend effect, even effectief als kortwerkende β_2 -sympathicomimetica. Vanwege de lange

werking komt formoterol in aanmerking indien ondanks een optimaal ingestelde therapie toch nachtelijke dyspnoe optreedt. Er zijn echter geen gegevens die er op wijzen dat nachtelijke astma-aanvallen geheel kunnen worden voorkómen. Het effect van formoterol op de slaapkwaliteit dient nog nader te worden onderzocht, evenals de combinatie-therapie met corticosteroiden, cromoglicinezuur of eventueel theofylline. Het wachten is verder nog op een vergelijking met andere langwerkende β_2 -agonisten zoals salmeterol. De korte houdbaarheid en de moeilijke bewaarcondities vormen een belangrijk bezwaar.

Stofnaam	Merknaam®	Gem. dagdosis	Gem. dagprijs
formoterol	Foradil	24 mcg	2,04*

* Bij het ter perse gaan van dit nummer is formoterol nog niet in het GVS ingedeeld, zodat volledige bijbetaling is vereist.

Ketorolac

Acular® (Allergan BV)
Oogdruppels met 5 mg/ml
ketorolac(trometamol) en 0,1 mg/ml
benzalkoniumchloride
prostaglandine-synthetaseremmer

Na indometacine (Indoptol^R, Indometacine Oogdrupp. FNA) en diclofenac (Naclof[®]) is ketorolac de derde prostaglandine-synthetaseremmer ter voorkoming van post-operatieve ontstekingsreacties na cataractoperaties met of zonder intra-oculaire lensimplantatie. De precieze werking van deze middelen is nog niet geheel duidelijk, maar berust waarschijnlijk op remming van het cyclo-oxygenase enzymstelsel en stabilisatie van de bloed-kamerwaterbarrière.

In een dubbelblinde vergelijking met placebo bij patiënten die lensextractie met implantatie van een intra-oculaire lens ondergingen werd ketorolac, 1 dd vóór en 3 dd na de operatie toegepast. Het gaf een verminderde doorlaatbaarheid van de bloed-kamerwaterbarrière, hetgeen een aanwijzing is voor afname van de ontsteking. In een ander vergelijkend onderzoek deed ketorolac dit even goed als dexamethason 0,1%. In een derde

onderzoek had 7% van de gebruikers van ketorolac in de maand na de operatie aanvullende lokale corticosteroïdtherapie nodig vanwege ernstige ontstekingsverschijnselen, in vergelijking tot 43% van de placebogebruikers. In de ketorolacgroep werd significant minder vaak conjunctivale vasodilatatie en ooglidooedeem gezien dan in de placebogroep.

Er is geen onderzoek bekend waaruit blijkt of het profylactische effect c.q. de visusverbetering ook nog na enige maanden aanwezig is. Er is evenmin vergelijkend onderzoek gedaan tussen de verschillende prostaglandine-synthetaseremmers onderling.

Lokale irritatie, met als gevolg een voorbijgaand prikkelend en branderig gevoel, kan optreden na indruppelen in het oog. Ook worden wel allergische reacties gezien. De frequentie van de bijwerkingen lijkt iets hoger te liggen dan bij diclofenac-oogdruppels, hoewel ze niet direct met elkaar zijn vergeleken.

Bij CARA-patiënten moeten prostaglandine-synthetaseremmers met terughoudendheid worden toegepast, vooral indien bij eerder gebruik van een prostaglandine-synthetaseremmer bronchospasmen, urticaria of rhinitis werden gezien.

de diersoorten en bij de mens.

In de literatuur is een aantal gevallen beschreven van kinderen met aangeboren afwijkingen die zijn geassocieerd met gebruik van hoge doseringen vitamine A door de moeder. Samengevat gaat het in het bijzonder om afwijkingen van het centraal zenuwstelsel, het gezicht en het hart. Deze afwijkingen passen ook binnen het patroon dat is beschreven voor de synthetische derivaten van retinoïnezuur, zoals isotretinoïne (Roaccutane[®]) en acitretine (Neotigason[®]). Daarnaast zijn afwijkingen van ledematen, de wervelkolom en de urinewegen beschreven na gebruik van vitamine A in hoeveelheden van 18-150.000 IE per dag. De hoge dosering vitamine A werd gedurende korte of langere tijd in alle gevallen op zijn minst ook tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gebruikt.

Naast deze gevalsbeschrijvingen zijn in 1990 twee 'case-control'-onderzoeken naar teratogene effecten van vitamine A gepubliceerd.^{2,3} De resultaten van deze beide onderzoeken wijzen erop dat vitamine A teratogeen is. In de literatuur wordt als minimale teratogene dosis vitamine A meestal 20-25.000 IE per dag aangehouden. Eén van deze recente case-control-onderzoeken heeft geen aanwijzingen opgeleverd dat blootstelling aan vitamine A in een dosering lager dan 10.000 IE teratogeen is.² Met enige marge wordt daarom in de VS als maximale norm 8.000 IE per dag aangehouden. In een normaal dieet zal deze hoeveelheid niet worden overschreden op één voedingsbron na: recent onderzoek liet zien dat de hoeveelheid vitamine A in lever kan variëren van 66-130.000 IE/100 g. Het eten van meer dan 40 g lever per week wordt dan ook afgeraden.

Een groot deel van de vitaminepreparaten, ook de hoog gedoseerde vitamine A-preparaten, is vrij verkrijgbaar bij drogist of reformhuis en wordt niet beoordeeld in het kader van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG), maar valt onder de Warenwet (WW). Als gevolg van onjuiste voorlichting in de vorm van reclame en het idee 'baat het niet dan schaadt het niet', of 'als een beetje goed is, is meer vast beter', worden deze vitaminen regelmatig als voedingssupple-

Plaatsbepaling

Het werkingsmechanisme en de effectiviteit van prostaglandine-synthetaseremmers bij ontstekingsverschijnselen na cataractoperaties zijn vanwege het beperkte aantal on-

derzoeken nog onduidelijk. Wellicht kunnen zij een bruikbaar alternatief vormen voor corticosteroïdtherapie. Ten opzichte van diclofenac lijkt voornamelijk de bijwerkingenfrequentie van ketorolac iets hoger te liggen.

Stofnaam	Merknaam [®]	Prijs per verpakking
ketorolac	Acular	flacon 5 ml 25,79
diclofenac	Naclof	flacon 5 ml 25,01
indometacine	Indoptol	flacon 5 ml 25,79
indometacine	Oogdrupp. FNA	flacon 10 ml 0,25

LET OP!

Vitamine A en teratogeniteit

In 1953 werd voor het eerst de teratogeniteit van hoge doseringen vitamine A beschreven, die naar voren was gekomen bij onderzoek met proefdieren.¹ Sindsdien is vitamine A in hoge doseringen teratogeen gebleken bij verschillen-

menten gebruikt. Als belangrijkste redenen om vitaminepreparaten te gebruiken wordt het versterken van de algehele conditie, en de werkzaamheid tegen vermoeidheid en lusteloosheid genoemd.

Ook in Nederland komt het voor dat zwangere vrouwen, onwetend van de risico's, hoog gedoseerde vitamine A-preparaten slikken. Een goede voorlichting is dan ook noodzakelijk:

- Vrouwen moeten weten dat te veel vitamine A tijdens de zwangerschap schadelijk is voor hun ongeboren kind. Omdat de periode waarin de teratogene effecten optreden, namelijk de organogenese, zich gedeeltelijk voltrekt voordat een vrouw weet dat ze zwanger is, dient deze informatie te worden gegeven aan alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

- Bij een gevarieerde voeding is het ook tijdens de zwangerschap niet nodig om extra vitamine A te gebruiken. Aanbevolen wordt dat vrouwen die tijdens de zwangerschap vitamine A-preparaten gaan gebruiken eerst een arts raadplegen. De aanbevolen dosering tijdens de zwangerschap is 3.300 IE/dag.

- Op de verpakking van alle vitamine A bevattende preparaten dient een waarschuwing voor het gebruik tijdens de zwangerschap te staan.

Er wordt op dit moment gewerkt aan een regeling die in het bijzonder de vrije verkrijgbaarheid van de hoog gedoseerde vitaminepreparaten aan banden moet leggen.

1. Cohan SQ. Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital anomalies in the rat. *Science* 1953; 117: 535-536.
2. Martinez-Frias ML, Salvador J. Epidemiological aspects of prenatal exposure to high dose of vitamin A in Spain. *Eur J Epidemiol* 1990; 6: 118-123.
3. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L et al. Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects. *Teratology* 1990; 42: 497-503.

FTO

Het GeneesmiddelTeam

Heeft u bij FTO soms ook het probleem dat door omstandigheden - werkdruk of ziekte - de voorbereiding van een inhoudelijk onderwerp er bij inschiet? Of wilt u eens iets anders in een FTO-bijeenkomst, een presentatie met professionele hulpmiddelen bijvoorbeeld?

Dan is er nu het Geneesmiddel-Team. Dit team bestaat uit artsen die speciaal zijn opgeleid om presentaties te geven op basis van recente artikelen uit het Geneesmiddelenbulletin. Onder andere over acute infecties bij kinderen en het gebruik van antibiotica. Of over de behandeling van obesitas of obstipatie. Het gaat dus om actuele en betrouwbare informatie.

De voordrachten worden verzorgd door een teamlid met behulp van een overheadprojector. Eventueel kan de inhoud van de presentatie van te voren met u worden overlegd.

De leden van het Geneesmiddel-Team zijn op afroep beschikbaar en tijdens kantooruren te bereiken onder telefoonnummer: 03456 - 9844.

Voor meer informatie over het Landelijk FTO-project is een videoband beschikbaar.



Het GeneesmiddelTeam is een initiatief van het Ministerie van WVC

GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 augustus 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

Daivonex® wateremulgerende zalf met als werkzame stof calcipotriol, een vitamine D3 analogon, is op bijlage 6 geplaatst. Dit middel wordt toegepast bij psoriasis.

Berodual® dosis-aërosol, een nieuw combinatiepreparaat met de

werkzame stoffen fenoterol en ipratropiumbromide, is op bijlage 6 geplaatst. Dit middel wordt toegepast bij de symptomatische behandeling van acute bronchospasmen bij obstructieve longaandoeningen.

Wel ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Oceral® hydrofiele crème 1% met als werkzame stof oxiconazol, een antimycoticum, is op bijlage 5 geplaatst in de groep van de imidazolderivaten. Oxiconazol wijkt qua effectiviteit en werkingsmechanisme niet af van de andere imidazolderivaten en ook het indicatiegebied en de bijwerkingen verschillen niet wezenlijk.

Lamisil® crème 1% met als werkzame stof terbinafine is eveneens op bijlage 5 geplaatst in de groep van de imidazolderivaten. Het werkingsmechanisme lijkt op dat van de imidazolen en het indicatiegebied is nagenoeg hetzelfde. De door de fabrikant geclaimde kortere behandelingsduur is niet aangetoond.

Nicotinell TTS® pleisters 10, 20 en 30, met als werkzame stof nicotine, zijn in één groep geplaatst met Nicorette® kauwgom. In deze toedieningsvormen wordt nicotine gebruikt ter bestrijding van het nicotine-onthoudingssyndroom. Volgens de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kunnen orale, oromucosale en transcutane vormen als gelijkwaardig worden beschouwd. Verschillen tussen de nicotinekauwgom en -pleisters zijn onvoldoende onderbouwd, de producten zijn niet in een onderzoek direct met elkaar vergeleken.