

102 **DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN ENDOMETRIOSE**

PRIKBORD

106 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**

Zolpidem (Stilnoct[®]) slaapmiddel

Lacidipine (Motens[®]) calciumantagonist

107 **LET OP!**

Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen signaleert:

Verminderde werking orale anticonceptiva toegeschreven aan gelijktijdig gebruik van terbinafine (Lamisil[®])

Stijging leverenzymen tijdens gebruik heparine

Cholestatische hepatitis door amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin[®])

Nicotinell[®]-pleisters en huidafwijkingen

108 **VRAAGEN ANTWOORD**

Wat is het nut van kaliumnitraat en strontiumchloride in tandpasta?

109 **MAGISTRAAL**

Hoestdranken met ipecacuanha obsoleet

109 **PROEFSCHRIFT**

Een systeem voor onderzoek naar effecten van geneesmiddelengebruik

110 **GVS IN HET KORT**

Recente wijzigingen

110 **BOEKENPLANK**

Toekomstmuziek

De medicamenteuze behandeling van endometriose*

Inleiding

Bij endometriose is er sprake van de aanwezigheid van hormonaal reactief, ectopisch endometrium. Het treft een groot aantal vrouwen, naar schatting 1-5% van de geslachtsrijpe vrouwelijke populatie. Het treedt vaker op bij vrouwen met infertiliteitsproblematiek. De voornaamste klachten zijn secundaire dysmenorroe, diepe dyspareunie en pijn in de onderbuik. Het beleid bij endometriose hangt af van de omvang van de ziekte, de ernst van de symptomen, de leeftijd en de mogelijke kinderwens.

Over de optimale behandeling bestaat geen consensus, aangezien geen enkele therapie, chirurgische noch medicamenteuze of een combinatie van beide, de nog steeds onbegrepen oorzaak bestrijdt.¹ Radicale chirurgie leidt tot infertiliteit, terwijl door conservatieve chirurgie zoveel mogelijk endometriosehaarden verdwijnen met behoud van de reproductieve functies. Medicamenteuze behandeling is gericht op de manipulatie van het endocriene milieu, met als doel het verminderen van de pijn en de resolutie van endometriosehaarden. De toegepaste geneesmiddelen creëren een toestand van anovulatie door afremming van de afgifte van hypofysaire gonadotrofinen. Men spreekt soms over de inductie van pseudozwangerschap of van pseudomenopauze. Met de introductie van de gonadotrophin releasing hormone (GnRH)-agonisten is een nieuwe groep geneesmiddelen beschikbaar gekomen. Dit artikel geeft een overzicht van de huidige stand van zaken bij de medicamenteuze behandeling van endometriose. ■

Orale anticonceptiva

De inductie van een pseudozwangerschap door middel van continue toediening van orale anticonceptiva werd 35 jaar geleden voor het eerst toegepast. Verondersteld werd dat, net zoals tijdens de zwangerschap, hoge doses progesteron en oestrogenen eerst decidualisatie en groei van het endometrium tot gevolg hebben en vervolgens, enkele maanden later, atrofie.^{2,3} Nadat aanvankelijk hoge doses progestageen en oestrogenen werden toegediend, bleek al snel dat lagere doses, althans subjectief, even effectief waren en dat de frequentie van de bijwerkingen afnam. Elke combinatie die tenminste 30-35 µg ethinylestradiol bevat, kan worden toegepast. De behandeling duurt zes tot negen maanden. De objectieve effectiviteit ervan en de mate waarin endometriosehaarden worden verwijderd, zijn helaas onvoldoende bestudeerd. Gebleken is wel, dat de aan endometriose gerelateerde symptomen kunnen verdwijnen.⁴

Vooraf omdat oestrogenen juist proliferatie van het endometrium en dus ook van de endometriose kan doen ont-

staan, worden orale anticonceptiva, met name op theoretische gronden, tegenwoordig echter nauwelijks meer toegepast. De heersende opvatting is dat gestreefd dient te worden naar een hypo-oestrogene status. ■

Progestagenen

Om de nadelige effecten van oestrogenen uit te schakelen, kunnen bepaalde continue therapieën met progestagenen worden toegepast. Ook hierbij treedt eerst decidualisatie op en vervolgens atrofie van het epitheel. Bovendien geeft het progestageen aanleiding tot een negatieve terugkoppeling naar de hypothalamus/hypofyse, hetgeen in een hypo-oestrogene status resulteert.⁵ Progestagenen die in dat opzicht tekort schieten, zijn ongeschikt voor de behandeling van endometriose.

Medroxyprogesteronacetaat (MPA) is één van de meest toegepaste progestagenen. Ook van testosteron afgeleide progestagenen, zoals lynestrenol, worden vaak voorgeschreven. Het effect is mede afhankelijk van het al dan niet bereiken van amenorroe. Men zal individueel de laagste dosering moeten vaststellen waarmee de gewenste amenorroe wordt bereikt. De hypo-oestrogene status draagt bij aan de meest voorkomende bijwerking, namelijk doorbraakbloedingen bij een atrofisch endometrium. Andere mogelijke bijwerkingen zijn misselijkheid, vochtretentie, depressiviteit en een verhoogde gevoeligheid van de borsten. Het gebruik van depotinjecties van MPA is ongewenst, omdat na staken een verlengde amenorroe kan optreden en eventuele bijwerkingen, zoals doorbraakbloedingen, lang aanhouden.

Uit vergelijkend onderzoek is gebleken dat MPA in hoge dosering van 100 mg/dag, wat de pijnbestrijding betreft, even effectief is als danazol 200 mg 3 dd (zie verder).⁶ Resolutie van haarden werd bij 60% van de patiënten aangetoond, maar vermindering van de dyspareunie bij geen van hen. Evenmin werd een significant verschil gezien in zwangerschapskans tussen de behandeling met progestagenen gedurende 30 maanden en een afwachtend beleid zonder behandeling.^{6,7} Progestagenen zijn middelen van eerste keuze bij de behandeling van lichte en matige endometriose. Bovendien zijn progestagenen bruikbaar bij ernstige endometriose om de klachten en symptomen onder controle te houden na chirurgie en na pseudomenopauzale therapieën met GnRH-agonisten. Op grond van ervaring gaat de voorkeur uit naar medroxyprogesteron en lynestrenol. Zie voor de gebruikelijke onderhoudsdoseringen de tabel. ■

Danazol

Danazol (Gebu 1979; 13: 9-10 en 1983; 17: 12-18) wordt sinds ongeveer 15 jaar toegepast bij endometriose.

*mw drs G. Kool en dr J.V.Th.H. Hamerlynck, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

Een belangrijke metaboliet is het 2-hydroxymethylethisteron dat een progestagene en licht-androgene activiteit bezit.⁸ Danazol heeft verscheidene werkingsmechanismen, die echter nog niet alle precies zijn opgehelderd. Het relatieve antigonadotrope effect komt tot stand door onderdrukking van de piekwaarde van LH en FSH in het midden van de cyclus.⁹ Hierdoor worden de concentraties van circulerend estradiol en progesteron verlaagd. Het gevolg hiervan is een atrofïering van het endometrium, zoals tijdens de menopauze wordt gezien.

Danazol bindt zich zowel aan androgeenreceptoren als aan het sex-hormone-bindend globuline (SHBG). Hierdoor ontstaat een verlaging van de SHBG- en een verhoging van de ongebonden testosteronconcentratie, hetgeen bijdraagt aan het androgene neveneffect.¹⁰ Verder is aangetoond dat danazol op een directe wijze de vorming van steroiden remt, zowel in de gonaden als in de bijnieren.¹¹ Danazol onderdrukt tenslotte de vorming van diverse auto-antilichamen (IgG, IgM en IgA gericht tegen fosfolipiden, histonen en polynucleotiden), die in verband worden gebracht met endometriose. Deze worden in het serum van 40-60% van de vrouwen met endometriose aangetroffen.¹²

Subjectieve verbetering van de symptomen is gerapporteerd bij ten minste twee derde van de patiënten.^{13 14} Regressie van ectopische haarden is in meer dan 70% van de onderzochte gevallen aangetoond.^{14 15} De zwangerschapscijfers na behandeling van lichte endometriose lieten geen voordeel zien ten opzichte van een afwachtend beleid.^{16 17}

Recidief van de symptomen treedt, binnen één jaar nadat de behandeling is gestaakt, op bij 15-20% van de patiënten. Elk volgend jaar komt daar 5% bij.¹⁸ De frequentie en intensiteit van de bijwerkingen variëren sterk en zijn afhankelijk van de dosering. Als gevolg van het hyperandrogene milieu kunnen vóórkomen: gewichtstoename, verhoogde eetlust, acne, een vette huid en hirsutisme. Indien tekenen van virilisatie optreden, zoals stemverlaging en clitorisvergroting, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. De toepassing van danazol tijdens de zwangerschap kan masculinisatie van de foetus veroorzaken. Zwangerschap dient dus vóór het begin van de behandeling met zekerheid te worden uitgesloten. Hypo-oestrogene manifestaties zijn verkleining van de borstomvang, regressieve veranderingen van het vagina-epitheel en opvliegingen met mogelijk stemmingswisselingen tot gevolg. Verder kunnen vóórkomen: water- en zoutretentie, doorbraakbloedingen, spierkrampen, myalgie, huiduitslag, hepatitis, icterus, hoofdpijn, misselijkheid en insulineresistentie. De praktijk heeft uitgewezen dat het optreden en de intensiteit van diverse bijwerkingen bij het merendeel van de patiënten tot voortijdige stopzetting van de behandeling leidt. ■

Gestrinon

Gestrinon is een nortestosteronderivaat met antiprogestagene, anti-oestrogene en licht androgene werking. Het remt de synthese en afgifte van LH en FSH door de hypofyse. Ook nemen de oestrogene- en progesteronreceptoren in het endometriumweefsel af.¹⁹ Door dit alles wordt de proliferatie van (ectopisch) endometrium geremd.²⁰

De maximale serumconcentratie wordt bij orale inname na ongeveer drie uur bereikt. Gestrinon heeft een halveringstijd van 28 uur en kan tweemaal per week worden toegediend. Ook hier geldt een behandelingsperiode van minstens zes maanden. In de eerste weken ontstaan soms doorbraakbloedingen. Acne en seborroe komen zeer frequent voor. Overige bijwerkingen, die van lichte en voorbijgaande aard zijn, zijn gewichtstoename, opvliegingen en hoofdpijn. Aangezien gestrinon ook een licht-androgene werking heeft, dient men met name bedacht te zijn op potentieel irreversibele bijwerkingen, zoals stemveranderingen, hirsutisme en clitorisvergroting. Gestrinon behoort niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt en de behandeling dient te worden afgebroken wanneer zwangerschap optreedt. Het is noodzakelijk niet-hormonale contraceptieve maatregelen te nemen. Epilepsie is een contra-indicatie, terwijl bij migraine in verband met vaatverwijding voorzichtigheid is geboden. Controle van de schildklierfunctie is gewenst, omdat het T₄-gehalte in het serum een neiging tot dalen vertoont.

Bij behandeling met gestrinon is de mate van regressie van endometriosehaarden en de vermindering van de aan endometriose gerelateerde symptomen, vergelijkbaar met die met danazol.²¹ Dat geldt ook voor het ontstaan van recidiefklachten. Bij gestrinon kreeg 57% binnen 1,5 jaar na staken van de therapie de pijnklachten terug, bij danazol was dat 53%. Uit enkele kleine, kortdurende ongecontroleerde onderzoeken bleek dat gestrinon, wat de conceptiekans bij infertiliteit en endometriose betreft, resultaten oplevert die even betrekkelijk zijn als die met andere vormen van medicamenteuze therapie. Gestrinon lijkt een bruikbaar alternatief voor danazol. ■

GnRH-agonisten

De meest recente ontwikkeling in de therapie van endometriose is het gebruik van GnRH-agonisten, ofwel gonadoreline-analogen, zoals busereline (Gebu Prikbord 1992; 26: 8), gosereline, leuproreline en nafareline (Gebu Prikbord 1992; 26: 26-27). Deze middelen worden ook toegepast bij prostaatkanker, vroegtijdige puberteit, myomen van de uterus, polykystisch ovariumsyndroom en IVF. Het betreft dan soms andere analogen, soms dezelfde analoog onder een andere merknaam, met bijsluiters waarin endometriose niet als indicatie wordt genoemd. Het zijn derivaten van het natuurlijke hormoon GnRH, waarbij de samenstelling of de volgorde van de aminozuren is veranderd, waardoor een meer stabiele verbinding ontstaat.²² Orale toediening is niet mogelijk vanwege de snelle afbraak door de spijsverteringsenzymen. Parenterale toediening vindt plaats door middel van een neusspray of subcutane dan wel intramusculaire injectie.

GnRH-agonisten hebben een snel en duidelijk effect. Aan het begin van de therapie treedt een stimulering op van de hypofysegonade-as, met als gevolg een tijdelijke verhoging van de LH-, FSH- en estradiolsecretie. Vervolgens treedt bij continue toediening uitputting en ongevoeligheid van de GnRH-receptoren in de hypofyse op. Hierdoor dalen de FSH- en LH-spiegels, waarna de estradiolconcentratie na ongeveer drie weken op een zeer laag niveau is gekomen, zoals na de menopauze of uitschakeling van de ovariumfunctie.^{23 24} De hormonale veranderingen

leiden tot involutie van het endometrium en atrofie van het stroma van de endometriosehaarden.²⁵

Geen van de vergelijkende onderzoeken tussen GnRH-agonisten en danazol toonde een significant verschil aan in effectiviteit.²⁶⁻²⁹ Alleen het serumestradiol, een goede indicator voor de mate van ovariële onderdrukking, is significant lager tijdens behandeling met GnRH-agonisten in vergelijking tot danazol. GnRH-agonisten hebben bewezen subjectieve symptomen bij 75% van de patiënten geheel of gedeeltelijk weg te kunnen nemen. Regressie van de endometriosehaarden werd geconstateerd bij 50-90% van de patiënten. Adhesies en haarden groter dan drie cm reageerden echter niet op de behandeling.

De meeste bijwerkingen worden veroorzaakt door de sterk verlaagde oestrogeenconcentratie: opvliegingen, veranderingen van de libido, vaginale droogheid, emotionele instabiliteit en hoofd- en spierpijn. De bijwerking die de meeste zorgen baart, en waarin GnRH-agonisten zich van danazol onderscheiden, is het effect op het botmetabolisme. Er treedt een duidelijke vermindering van de botdichtheid op.³⁰⁻³¹ Na toediening gedurende zes maanden is de trabeculaire, vertebrale botmassa met ongeveer 5-6% afgenomen. Daarentegen treedt geen of slechts een geringe vermindering van de minerale structuur van het corticale bot op. Na staken van de therapie zou er binnen zes tot negen maanden een aanmerkelijk herstel van de botdichtheid optreden. Naar een adjuvante therapie om de ontkalking tegen te gaan, wordt onderzoek verricht. Bij patiënten die een combinatie van nafareline en het progestageen norethisteron (1,2 mg/dag) kregen voorgeschreven, werd geen afname van de botdichtheid waargenomen.³²

Er zijn vooralsnog te weinig onderzoeken uitgevoerd om duidelijkheid te verkrijgen over de betekenis van de GnRH-agonisten voor de behandeling van infertiliteit door endometriose. De zwangerschapscijfers bij danazol 800 mg/dag, nafareline 0,4 mg/dag en 0,8 mg/dag waren respectievelijk 36, 30 en 52%.²⁷ Bij staken van de GnRH-analogen kan het tot drie maanden duren voordat de eerste ovulatie weer optreedt.³³⁻³⁴

Aan de hand van langdurende onderzoeken moet worden nagegaan of GnRH-agonisten inderdaad de kracht bezitten om voor geruime tijd de haarden te doen verdwijnen en zodoende preventie tegen een recidief te kunnen bieden. ■

Chirurgie

Afhankelijk van de lokalisatie en de uitgebreidheid van de laesies is, met name bij infertiliteit en kinderwens, conservatieve chirurgische therapie te verkiezen boven hormonale. Medicamenteuze therapie in combinatie met chirurgische interventie zou alleen dan gerechtvaardigd zijn, indien aan het einde van de operatie zichtbare endometriosehaardjes achterblijven.³⁵ Grotere endometriosehaarden (>3-5 cm) reageren niet of nauwelijks op medicamenteuze therapie. Verkleining van de haarden door medicamenteuze therapie gevolgd door microchirurgische nabehandeling lijkt dan aangewezen, zeker wanneer een kinderwens bestaat. Is dit niet het geval, dan zou radicale chirurgie met blijvende infertiliteit mogelijk een oplossing kunnen zijn. ■

Conclusie en samenvatting

Het overzicht van deze specialistische, medicamenteuze therapieën toont aan dat een symptomatische benaderingswijze geen definitieve genezing biedt van endometriose. Er kan een duidelijke, subjectieve verbetering optreden, waarbij de effectiviteit van het ene geneesmiddel niet significant verschilt van die van het andere. De keuze is dus afhankelijk van de te verwachten objectieve verbetering, de onderlinge verschillen in bijwerkingen en de kosten van de behandeling.

Er is in de toekomst een onmiskenbare rol weggelegd voor de GnRH-agonisten, indien met behulp van adjuvante therapie het grootste bezwaar, de botontkalking, kan worden weggenomen. Tegenwoordig zijn doseringsschema's in gebruik die de therapietrouw verhogen, en de frequentie waarmee bijwerkingen optreden verlagen. Mede gezien de hoge prijs komen de GnRH-agonisten pas in aanmerking, indien met progestagenen en/of danazol onvoldoende resultaat wordt verkregen. Progestagenen blijven in principe het middel van eerste keuze voor de behandeling van klachten als gevolg van endometriose.

Tot op heden is niet bewezen dat bij infertiliteit, in samenhang met endometriose, medicamenteuze therapie alléén de kans op zwangerschap kan verhogen. Ongewenste infertiliteit is derhalve geen zinvolle indicatie voor een (uitsluitend) medicamenteuze behandeling. Daarbij komt dat, nog afgezien van de potentiële bijwerkingen, een betrekkelijk lange periode wordt ingelast waarin conceptie als gevolg van de behandeling niet mogelijk is. Goede voorlichting is hierbij van groot belang. Totdat meer inzicht bestaat over de etiologie en pathogenese van endometriose zal wellicht geen enkele therapie afdoende blijken te zijn. ■

Trefwoorden: endometriose; progestagenen; GnRH-agonisten; gonadotrofinen; orale anticonceptiva; danazol; gestrinon

Gebruikelijke onderhoudsdoseringen				
stofnaam	merknaam®	toediening	dosering	duur
medroxyprogesteronacetaat	merkloos, div.fabr. Farlutal (Depot) Provera	oraal	10 mg 3 dd	3 maanden
		oraal		
		oraal		
danazol	Danatrol	oraal	400-800 mg / dag	6 maanden
lynestrenol	Orgametril	oraal	5-10 mg / dag	6 maanden
gestrinon	Nemestran	oraal	5 mg / week	6 maanden
GnRH-agonisten				
busereline	Suprecur	neusspray	0,3 mg 3 dd	6 maanden
gosereline	Zoladex	subcutaan	3,6 mg / maand	6 maanden
leuproreline	Lucrin Depot	intramusculair of subcutaan	3,75 mg / maand	6 maanden
nafareline	Synarel	neusspray	0,2 mg 2 dd	6 maanden

Literatuurreferenties

- Shaw RS. The treatment of endometriosis. *Lancet* 1992; 340: 1267-1271.
- Kistner RW. The treatment of endometriosis by inducing pseudopregnancy with ovarian hormones. A report of fifty-eight cases. *Fertil Steril* 1959; 10: 539-556.
- Luciano AA, Metzger DA. Endometriosis-what can medical therapy offer? *Br J Clin Pract Symp Suppl* 1991; 72: 14-23.
- Noble AD, Letchworth AT. Preliminary observations on the use of danazol in endometriosis compared to oestrogen/progesterone combination therapy. *J Int Med Res* 1977; 5 suppl 3: 79-80.
- Luciano AA, Turkoyn RN, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 323-327.
- Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg K, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 13-23.
- Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1987; 47: 40-44.
- Davidson C, Banks W, Fritz A. The absorption, distribution and metabolic rate of danazol in rats, monkeys and human volunteers. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976; 221: 294.
- Dmowski WP, Headley S, Radwanska E. Effects of danazol on pulsatile gonadotropin patterns and on serum estradiol levels in normally cycling women. *Fertil Steril* 1983; 39: 49-55.
- Schwarz S, Tappeiner G, Hintner H. Hormone binding globulin levels in patients with hereditary angioedema during treatment with danazol. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 563-570.
- Asch RH, Fernandez EO, Siler-Khodr TM, Bartke A, Pauerstein CJ. Mechanism of induction of luteal phase defects by danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 932-940.
- El-Roeiy A, Dmowski WP, Gleicher N, Radwanska E, Harlow L, Binor Z. Danazol but not gonadotrophin-releasing hormone agonists suppresses autoantibodies in endometriosis [zie commentaar]. *Fertil Steril* 1988; 50: 864-871. Commentaar in: *Fertil Steril* 1989; 51: 1068-1069.
- Dmowski WP, Headley S, Radwanska E. Effects of danazol on endometriosis at 4 low-dose levels. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 408-415.
- Barbieri RL, Evans S, Kistner RW. Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with 4-year follow-up. *Fertil Steril* 1982; 37: 737-746.
- Dmowski WP, Cohen MR. Treatment of endometriosis with an antigonadotropin, danazol: a laparoscopic and histologic evaluation. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 147-154.
- Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, TAYMOR ML. The efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in an infertile population: a prospective, randomized study. *J Reprod Med* 1988; 33: 179-183.
- Kable WT 3d, Yusman MA. Fertility after conservative treatment of endometriosis. *J Reprod Med* 1985; 30: 857-863.
- Henriques ES, Jofe MH, Friedlander RL, Swartz DP. Longterm follow up of endometriosis treated with danazol. *Genital Endometriosis and infertility*, Stuttgart, Thieme, 1982: 55-66.
- Kauppila A, Isomaa V, Riis BJ, Christiansen C, Johansen JS, Jacobson J. Is it possible to prevent bone loss in young women treated with luteinizing hormone
- Cornillie FJ, Brosens IA, Vasquez G, Riphagen I. Histologic and ultrastructural changes in human endometriotic implants treated with the antiprogesterone steroid ethynorgestriene (gestrinone) during two months. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 95-109.
- Fedele L, Bianchi S, Vlezzoli T, Arcaini L, Candiani GB. Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51: 781-785.
- Moghissi KS. Gonadotropin releasing hormones. Clinical applications in gynecology. *J Reprod Med* 1990; 35: 1097-1107.
- Meldrum DR, Chang RJ, LU J, Vale W, Rivier J, Judd HL. 'Medical oophorectomy' using a long-acting GnRH agonist - a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1081-1083.
- Meldrum DR, Partridge WM, Karow WG, Rivier J, Vale W, Judd HL. Hormonal effects of danazol and medical oophorectomy in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 480-485.
- Hurst BS, Rock JA. Endometriosis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 297-304.
- Shaw RW. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58: 265-272.
- Henzl MR, Corson SL, Moghissi K, Buttram VC Jr, Bergqvist C, Jacobson J. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med* 1988; 318: 485-489.
- The Nafarelin European Endometriosis Group (NEET). Nafarelin for endometriosis: a large-scale, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with one-year follow-up. *Fertil Steril* 1992; 57: 514-522.
- Dawood MY, Spellacy WN, Dmowski WP. A comparison of the efficacy and safety of buserelin vs danazol in the treatment of endometriosis. In: Chandr ADR, Buttram VC, eds. *Current concepts in endometriosis*. New York: Alan R Liss, 1990: 253-267.
- Stevenson JC, Lees B, Gardner R, Shaw RW. A comparison of the skeletal effects of goserelin and danazol in premenopausal women with endometriosis. *Hormone Res* 1989; 32 Suppl 1: 161-163.
- Matta WH, Shaw RW, Hesp R, Evans R. Reversible trabecular bone density loss following induced hypo-estrogenism with the GnRH analogue buserelin in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 45-51.
- Riis BJ, Christiansen C, Johansen JS, Jacobson J. Is it possible to prevent bone loss in young women treated with luteinizing hormone releasing hormone agonists? *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 920-924.
- Meldrum DR, Tsao Z, Monroe SE, Braunstein GD, Sladek J, Lu JK et al. Stimulation of LH fragments with reduced bioactivity following GnRH agonist administration in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 755-757.
- Schriock E, Monroe SE, Henzl M, Jaffe RB. Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotropin-releasing hormone (nafarelin). *Fertil Steril* 1985; 44: 583-585.
- Thomas EJ. Combining medical and surgical treatment for endometriosis: the best of both worlds? *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99 Suppl 7: 5-8.

Geneesmiddelenbulletin

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

Adviesraad: dr H. Matthe (voorzitter), internist/Leiden, P C M van den Berg, anesthesiast/Amsterdam, prof dr J R B J. Brouwers (vice-voorzitter), ziekenhuisapotheker/Heerleen, S. Flakwerdt, huisarts/Nijkerk, prof dr P W J. Grobbee, epidemioloog/Rotterdam, prof dr C J de Groot, kinderarts/Amsterdam, dr J V T H. Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam, A G J van der Hoeven, huisarts/Avenhorn, dr A L M. Karamantzi, internist/Helmond, dr J de Koning, kinderarts/Rijswijk, dr J F F. Lakkertkerker, internist/Enschede, prof dr A S J P A M van Klief, diëtist/Utrecht, dr L D. Nauta, cardioloog/Nijmegen, mw dr B C P. Polak, oogarts/Rotterdam, prof dr A J. Porcius, straalcoloog/Utrecht, R W Zaandvoort, arts/andarts/haakchirurg/Warmond

Redactiecommissie: prof dr E van der Does (voorzitter), huisarts/Rotterdam, W. Blijleven, arts/Rijswijk, H. Buzurra, apotheker/Leiden, mw dr L. T. W. de Jong van den Berg, apotheker/Groningen, dr J. W. A. van Loenen, internist/Nijmegen, prof dr J. P. Nater, dermatoloog/Heerde, mw M. Pannevis, apotheker/Rotterdam

Redactiebureau: prof dr M. H. G. Dulker, arts, mw M. H. van de Harne, huisarts, W. G. M. Teenders, apotheker, mw J. J. Doorschot, van der Stoephoven, mw J. Haring, mw M. Klopper, Lomanlan 85, 3526 XC Utrecht, Telefoon 030-802860, Fax: 030-802388

Uitgever: Wagener Tijdschrift Media, Postbus 9943, 1005 AP Amsterdam, Telefoon 020-5182828, Abonnementen 06-0224222

Adreswijzigingen aan ons adres

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

ISSN 0304-4829

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd 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 in de handel zijn 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 november 1993, inkoopprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

Zolpidem

Stilnoct® (Lorex Synthélabo BV)
Tablet 10 mg
slaapmiddel

Zolpidem (Stilnoct®) wijkt qua chemische structuur af van zopiclon (Imovane®) en van de benzodiazepinen. Het bindt zich voornamelijk aan één van de drie subtypen van de benzodiazepinereceptor, namelijk de ω_1 -receptor. Mogelijk als gevolg van deze selectiviteit heeft het in een norma-

le dosering van 10 mg wèl hypnotische, maar nauwelijks tot geen anxiolytische, anticonvulsieve en spierontspannende eigenschappen. Het is geregistreerd voor de behandeling van slaapstoornissen. Benzodiazepinen verlengen de perioden van oppervlakkige slaap, maar verkorten die van de diepe en remslaap. Zolpidem heeft daarentegen tot doseringen van 10 mg weinig invloed op de diverse slaapstadia, maar de klinische betekenis daarvan is nog niet duidelijk.

Het wordt snel en volledig geabsorbeerd, waarna de serumconcentratie in 1-2 uur maximaal is. De halveringstijd is kort en bedraagt ongeveer 2,5 uur. De metabolisering vindt voornamelijk in de lever plaats. Een negen dagen durend onderzoek bij 16 patiënten met chronische slapeloosheid liet zien dat zolpidem 10 mg/dag de inslaaptijd verkortte en de slaaptijd verlengde. In verschillende vergelijkende onderzoeken bij kleine groepen patiënten was de werking van zolpidem 10 mg op de slaap even goed als die van onder meer oxazepam 15 mg en triazolam 0,25 mg. Vergelijkend onderzoek met zopiclon is niet bekend.

De belangrijkste bijwerkingen bij de dosering van 10 mg zijn duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid en sufheid bij het ontwaken. Bij ouderen zijn bij doseringen van 20 mg ook enkele

gevallen van verwardheid en vallen gemeld. Enkele onderzoeken lieten zien dat doseringen van 5 of 20 mg de volgende dag geen nadelige invloed hadden op het geheugen of op andere psychische functies, maar bij een dosering van 20 mg is anterograde amnesie wel gerapporteerd. Verder deden zich bij twee jonge vrouwen na een eenmalige dosis van 10 mg psychotische reacties, gevolgd door amnesie, voor. Na staken van zolpidem zijn een terugkeer van versterkte slapeloosheid en enkele gevallen van andere ontweningsverschijnselen waargenomen. De veiligheid bij overdosering is minder goed gedocumenteerd dan bij de benzodiazepinen. Overdoseringen tot 400 mg hadden geen fatale afloop, terwijl dodelijke gevallen alleen voorkwamen indien tegelijkertijd andere middelen werden gebruikt die het centraal zenuwstelsel onderdrukken. Omdat grote, goed opgezette, vergelijkende onderzoeken met benzodiazepinen met een korte halveringstijd nog ontbreken, is onbekend of zolpidem minder aanleiding geeft tot restverschijnselen overdag, afhankelijkheid of tolerantie.

Gelijktijdig gebruik van imipramine of chloorpromazine doet de sedatie toenemen, terwijl de verstoring van de psychomotorische functies als gevolg van alcohol, kan worden versterkt.

Plaatsbepaling

Zolpidem heeft een hypnotische werking die vergelijkbaar is met die van de benzodiazepinen, maar heeft in een normale dosering van 10 mg nauwelijks tot geen anxiolytische, anticonvulsieve en spierontspannende werking. Het heeft weinig invloed op de diverse slaapstadia, zo-

als de remslaap, maar de klinische relevantie hiervan is nog onduidelijk. Zolang grote, goed opgezette onderzoeken ontbreken, is onbekend of zolpidem minder aanleiding geeft tot restverschijnselen overdag, afhankelijkheid of tolerantie dan de benzodiazepinen en zopiclon.

Lacidipine

Motens® (Boehringer Ingelheim BV)
Tablet 2 en 4 mg
calciumantagonist

Lacidipine (Motens®) is in ons land de achtste calciumantagonist van het dihydropyridine-type, dat verwant is aan nifedipine. Evenals nifedipine heeft het een overwegende affiniteit voor de calciumkanalen in de gladde spieren van de vaatwanden. Dit in tegenstelling tot diltiazem en verapamil, die ook de SA- en AV-geleiding beïnvloeden en een negatief-

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	prijs	bijbetaling 14 dagen
zolpidem	Stilnoct	10 mg	7,42	1,65
zopiclon	Imovane	7,5 mg	5,76	
benzodiazepinen		0,25-30 mg	1,26 6,92	

inotropo effect hebben. Aanspraken door fabrikanten op meer of minder vasculaire selectiviteit van de dihydropyridinen onderling zijn tot dusverre niet klinisch bevestigd. Lacidipine is alleen geregistreerd voor hypertensie, en niet, zoals een aantal andere dihydropyridinen, voor stabiele en variant-angina pectoris.

De antihypertensieve effectiviteit is in diverse onderzoeken aangetoond. Vergelijkend onderzoek met nifedipine retard liet geen statistisch significant verschil in bloeddrukverlagende werking zien: nifedipine retard (2 dd 20 mg, zo nodig 2 dd 40 mg) was effectief bij 79% van de patiënten lacidipine (1 dd 4 mg, zo nodig 6 mg) bij 65%. De aard van de bijwerkingen van lacidipine is vergelijkbaar met die van de andere dihydropyridinen, namelijk hoofdpijn, blozen, enkel oedeem, duizeligheid, hartkloppingen en pijn op de borst. Daarvan kwam in een onderzoek hoofdpijn (18,2%) het meest voor, gevolgd door enkeloedeem (9,1%). Dit laatste trad minder vaak op dan bij nifedipine retard (17,7%). Hartkloppingen waren echter frequenter bij lacidipine (4,5%)

dan bij nifedipine retard (1,9%).

Verschillen tussen de dihydropyridinen spitsen zich toe op de farmacokinetische parameters. Vanwege een hoge lipofiliteit treedt de werking van lacidipine geleidelijk in en duurt deze lang. Hierdoor is er een geringe kans op reflextachycardie en kan het, evenals diverse andere dihydropyridinen, eenmaal daags worden gedoseerd. Evenals nisoldipine (Syscor®) heeft lacidipine door een hoge afbraak tijdens eerste leverpassage een geringe biologische beschikbaarheid van minder dan 10%.

Plaatsbepaling

Lacidipine heeft geen duidelijke voordelen boven andere calciumantagonisten die tot de dihydropyridinen behoren. Het is vergelijkbaar met andere dihydropyridinen met een geleidelijk intredende en lang aanhoudende werking, zoals nifedipine met geregleerde afgifte, waarmee inmiddels ruime ervaring is opgedaan.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
lacidipine	Motens	4 mg	47,70
nifedipine	Nifedipine retard (merkloos, div. fabr.)	40 mg	46,80
andere dihydropyridinen		5 - 90 mg	39,65 - 80,65

LET OP!

Extra aandacht voor vermoedelijke bijwerkingen van 'New Chemical Entities'!

Het is speciaal van belang om alle onbekende en onverwacht frequente of ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen met een nieuwe werkzame stof ofwel 'New Chemical Entities' (NCE) bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (BBG) te melden. In de tabel staan de NCE vermeld, die van 1 juni 1992 tot 1 december 1993 op de markt zijn gebracht. In de toekomst zal het 'Farmacotherapeutisch Kompas' de NCE-status van elk nieuw geneesmiddel gedurende twee edities aangeven.

Stofnaam	Merknaam®
Albendazol	Eskazole
Benazepril	Cibacen
Cabergoline	Dostinex
Calcipotriol	Daivonex
Calciumlevofolinaat	Isovorin
Didanosine	Videx
Epoprostenol	Flolan
Finasteride	Proscar
Interferon γ -1b	Immukine
Lacidipine	Motens
Lansoprazol	Prezal
Molgramostim	Leucomax
Pentostatine	Nipent
Piperacilline/tazobactam	Tazocin
Quinagolide	Norprolac
Roxatidine	Roxit
Tramadol	Tramal
Trandolapril	Gopten
Zolpidem	Stilnoct

Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen signaleert:

Verminderde werking van orale anticonceptiva toegeschreven aan gelijktijdig gebruik van terbinafine (Lamisil®)

Het BBG ontving recent enkele meldingen waarbij het antimycoticum terbinafine vermoedelijk de werking van orale anticonceptiva verminderde. Het betrof tien vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 33 jaar, die altijd zonder problemen orale anticonceptiva hadden gebruikt. Zeven patiënten gebruikten laag gedoseerde eenfasepreparaten met minder dan 50 μ g oestrogeen per tablet. Twee andere patiënten gebruikten driefaspreparaten en één patiënt een eenfasepreparaat met 50 μ g oestrogeen. Bij negen vrouwen traden, tijdens het gebruik van terbinafine, cyclusstoringen op in de vorm van doorbraakbloedingen. Eén vrouw werd ongewenst zwanger. Bij geen van de vrouwen zou sprake zijn geweest van onregelmatige inname, braken of diarree. De tijdsrelatie met het gebruik van terbinafine en het feit dat deze patiënten dergelijke symptomen niet eerder hadden, lijken een causaal verband aannemelijk te maken. Toch is niet volledig uit te sluiten dat het optreden van de doorbraakbloedingen en de zwangerschap bij de combinatie van orale anticonceptiva en terbinafine op toeval berust.

Er zijn verschillende geneesmiddelen die de betrouwbaarheid van orale anticonceptiva negatief kunnen beïnvloeden. Rifampicine doet dat bijvoorbeeld door enzyminductie en sommige antibiotica door verstoring van de enterohepatische kringloop. Met name bij gebruik van laag gedoseerde orale anticonceptiva is de kans op deze interactie verhoogd. Via welk mechanisme terbinafine mogelijk de werking van orale anticonceptiva vermindert, is vooralsnog onduidelijk. Terbinafine zou geen inductie veroorzaken van cytochroom P-450 enzymen.

Verminderde werking van orale anticonceptiva, met als mogelijk gevolg een ongewenste zwangerschap, moet worden gezien als een poten-

tieel ernstige interactie. Artsen die terbinafine voorschrijven aan vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken, dienen veiligheidshalve rekening te houden met de mogelijkheid van deze interactie.

Stijging leverenzymen tijdens gebruik van heparine

Het BBG ontving recent een melding over een man, bij wie kort na het starten van een intraveneuze antistollingsbehandeling met heparine de waarden van de aminotransferasen in het serum stegen. Omdat deze bijwerking niet in de bijsluitertekst staat, werd bij deze patiënt veel, achteraf onnodig, duur diagnostisch onderzoek verricht. Heparine veroorzaakt bij meer dan de helft van alle patiënten een stijging van de serumconcentraties van ASAT en ALAT.¹ In sommige onderzoeken was dit zelfs bij 90% het geval. De toename treedt meestal 5-10 dagen na het begin van de therapie op. Na het staken van de behandeling normaliseren de ASAT/ALAT-serumwaarden snel, maar ook bij continuering treedt vaak spontaan herstel op. Hoewel de serumwaarden soms tot 15x de maximale normale waarde toenemen, zijn er geen gevallen bekend waarin dit aanleiding gaf tot symptomen van leverbeschadiging.¹ Daar subcutaan gebruik van heparine in toenemende mate voorkomt bij de behandeling van ambulante patiënten dient ook de huisarts alert te zijn op deze bijwerking en de hierbij passende differentiaal diagnostische overwegingen.

1. Stricker BHCh. Drug-induced hepatic injury. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1992.

Cholestatische hepatitis door amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin®)

In 1988 werd voor het eerst een patiënt met cholestatische hepatitis beschreven, die tot twee keer toe na het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur geelzucht ontwikkelde.¹ Naar aanleiding van deze en andere, soortgelijke ziektegeschiedenissen², werd wereldwijd de bijsluitertekst

aangepast. Inmiddels blijkt met name in Groot-Brittannië en in Australië het aantal meldingen van deze bijwerking sterk te stijgen, vermoedelijk onder invloed van een forse toename van het gebruik van amoxicilline/clavulaanzuur. Ook het BBG heeft meerdere meldingen ontvangen van deze bijwerking. Momenteel wordt een onderzoek verricht waarbij de incidentie van cholestatische hepatitis bij amoxicilline/clavulaanzuur wordt vergeleken met die bij amoxicilline alleen. Er zijn namelijk sterke aanwijzingen dat deze bijwerking wordt veroorzaakt door het clavulaanzuur.

1. Broek JWG van den, Buennemeyer BLM, Stricker BHCh. Cholestatische hepatitis door de combinatie amoxicilline en clavulaanzuur (Augmentin®). Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 1495-1497.
2. Stricker BHCh, Broek JWG van den, Blok APR, Keuning J, Eberhardt W, Johnson M. Cholestatic hepatitis to the antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid. Dig Dis Sci 1989; 34: 1576-1580.

Nicotinell®-pleisters en huidafwijkingen

Nicotinell®-pleisters (Gebu 1992; 26: 46) werden in 1992 geïntroduceerd ter bestrijding van nicotine-onthoudingsverschijnselen na stoppen met roken. Het BBG ontving negen meldingen van lokale en zes van gegeneraliseerde huidreacties die, vaak binnen enkele dagen, na de eerste toepassing van Nicotinell®-pleisters ontstonden. De lokale huidreacties bleven beperkt tot de applicatieplaats en bestonden meestal uit een erytheem of contacteczeem, dat soms gepaard ging met jeuk, pijn en/of blaasjesvorming. In twee gevallen traden ter plaatse van de applicatie ook spierkrampen op. De huidreacties herstelden meestal binnen een week na het verwijderen van de pleister.

De gegeneraliseerde reacties betroffen drie patiënten die, naast een contacteczeem ter plaatse van de applicatie, een erytheem of een op mazelen lijkend exantheem over de rest van het lichaam ontwikkelden, dat herstelde na staken. Bij één patiënt vormden zich binnen een week na starten met Nicotinell® grote comedones, met name op gezicht en schouders. Een causaal verband is in dit geval echter onzeker. Een andere pa-

tiënt kreeg last van urticaria over het gehele lichaam, dat verdween na staken van Nicotinell®, maar bij herintroductie terugkwam. Tenslotte werd één patiënt gemeld, die tijdens het gebruik van Nicotinell® een vasculitis ontwikkelde, die gepaard ging met artralgie, gegeneraliseerd erytheem en purpura op de onderbenen. Ook deze patiënt herstelde geheel nadat werd gestopt met de Nicotinell®-pleister. Na hernieuwde provocatie met de pleister trad binnen enkele dagen weer een gelijksoortig beeld op, dat herstelde na staken en behandeling met prednisolon.

In de bijsluitertekst van Nicotinell®-pleisters staat vermeld dat er lokale huidreacties in de vorm van jeuk en erytheem kunnen optreden, maar op de mogelijkheid van gegeneraliseerde huidreacties wordt nog niet gewezen.

VRAAG EN ANTWOORD

Wat is het nut van kaliumnitraat en strontiumchloride in tandpasta?

Voor veel personen is het gebruik van hete of koude dranken of zoete eetwaren een probleem. Zij ervaren daarbij een stekende pijn aan één of meer gebitselementen. De reden is dat een gedeelte van het dentine bloot ligt. De pijnklacht is zeer hinderlijk, vooral wanneer er meer dan één element bij betrokken is. Blootliggend dentine kan worden veroorzaakt door terugtrekking van de gingiva, maar ook door excisie van de gingiva bij de behandeling van parodontopathieën. Door het ontbreken van de normale gingivabekleding is ook bij caviteiten het dentine geëxposeerd, maar in dat geval kan de pijnklacht worden verholpen door een goede vulling. Soms zorgt het lichaam overigens zelf voor de oplossing door afzetting van een isolerende laag tertiaire dentine in de tandpulp.

Waardoor de pijn wordt veroorzaakt is niet helemaal duidelijk, maar de hydrodynamische verklaring is het meest aanvaard. Volgens die theorie veroorzaakt irritatie van het dentine een snelle vloeistofstroom in de dentinetubuli, die op hun beurt de zenuwuiteinden in de pulpa prikkelen.

Warmte geeft dan een stroom richting pulpa, koude en osmotische reacties een stroom naar buiten.

Er is veel onderzoek gedaan naar stoffen, die de dentinekanaaltjes kunnen afsluiten om daardoor de prikkeling te verhinderen. De daarvoor gebruikte stoffen, zoals formaldehyde, zilvernitraat en natriumfluoride, hadden meestal een ontoereikend effect, terwijl formaldehyde en zilvernitraat tevens hinderlijke bijwerkingen veroorzaakten. Soms kon een vernis tot in de dentinetubuli worden aangebracht, maar meestal moest als ultieme therapie een endodontische behandeling worden toegepast.

Voor de mogelijke oplossing van het probleem zijn diverse speciale tandpasta's op de markt gebracht. Een typische tandpasta zonder fluoride is als volgt samengesteld: glycerol 13%, sorbitol 9%, calciumcarbonaat 31% en water 35%. Verder bevat de tandpasta stabilisatoren, conserveringsmiddelen en geur- en smaakstoffen. Tegenwoordig zijn soms stoffen toegevoegd die specifiek zijn bedoeld om de gevoeligheid van het dentine te verminderen. Deze zijn met name kaliumnitraat 5% en/of strontiumchloride 10%. De werking van deze toegevoegde stoffen is niet helemaal duidelijk. Mogelijk wordt een afsluiting van de tubuli teweeg gebracht, maar het is ook denkbaar dat coagulatie van de zenuwuiteinden in de tubuli plaatsvindt. De toevoeging van kaliumnitraat gaf weliswaar een verbetering, maar deze was niet altijd significant.¹ Strontiumchloride bleek een veel betere werking te hebben.² Zowel met als zonder fluorverbinding gaf het een goed resultaat. Zoals begrijpelijk doen sommige fabrikanten beide stoffen in hun speciale tandpasta's. Tweemaal daags poetsen met een dergelijke tandpasta doet de pijn in het algemeen na twee weken verminderen en leidt in 12 weken meestal tot een gunstig eindresultaat. Bij opnieuw optreden van de klachten, kan de behandeling worden herhaald.

1. Manoucher-Pour M, Bhat M, Bissada N. Clinical evaluation of two potassium nitrate toothpastes for the treatment of dental hypersensitivity. *Periodontal Case Rep* 1984; 6: 25-30.
2. Minkhof S, Axelrod S. Efficacy of strontiumchloride in dental hypersensitivity. *J of Periodontology* 1987; 58: 470.

Speciale tandpasta's:
Darosens®: bevat calciumcarbonaat en strontiumacetaat
Sensodyne®: bevat strontiumchloride
Sensodyne F®: bevat strontiumchloride en fluoride

MAGISTRAAL

Hoestdranken met ipecacuanha obsoleet

De Amerikaanse FDA heeft de enige twee beschikbare onderzoeken naar de werking van hoestdranken met ipecacuanha beoordeeld.¹ De conclusie luidde dat deze onderzoeken niet voldoende statistisch bewijs leveren om de effectiviteit van ipecacuanha te ondersteunen. Als bijwerkingen kan het allergische reacties en in hoge dosering braken veroorzaken. Ipecacuanha is, samen met het eveneens onwerkzame kaliumsulfoguaiaacolaat, een onderdeel van de nog regelmatig voorgeschreven Sirupus promethazini compositus FNA. Deze kan eenvoudig worden vervangen door Promethazine stroop FNA² (zie tevens Gebu 1993; 27: 13-14). Ook Sirupus ipecacuanhae wordt nog wel voorgeschreven en kan worden vervangen door Mixtura Resolvens drank FNA of tijm- of althaeastroop.² Dat geldt ook voor de volgende merken hoestmiddel met ipecacuanha: Abdijsiroop Akker®, Buckleys kinderroeststroop® en Bromo-Butyl hoeststroop®.

1. Federal Register 1992; 57: 41857-41861
2. Farmacotherapeutisch Kompas 1993, Amstelveen: CMPC, 1993

PROEFSCHRIFT

Een systeem voor onderzoek naar effecten van geneesmiddelengebruik

Het proefschrift beschrijft de ontwikkeling van een databank met receptgegevens van ongeveer 300.000 patiënten in zes Nederlandse steden. Per patiënt is de historie van het geneesmiddelengebruik opgeslagen. Het bleek mogelijk om deze geneesmiddelendatabank te koppelen aan die van de Landelijke Medische Registratie waarin de ziekenhuizen per patiënt gegevens over morbiditeit

vastleggen. Hiermee wordt het mogelijk om farmaco-epidemiologisch onderzoek te verrichten naar de negatieve en positieve effecten van geneesmiddelen, nadat deze op de markt zijn toegelaten.

Ter illustratie worden enkele onderzoeken beschreven. Allereerst presenteert het proefschrift de resultaten van een cohortonderzoek waarbij de opnamefrequentie voor cardiale problemen wordt vergeleken tussen de perioden dat de patiënten wel en niet werden behandeld met orale H₁-antihistaminica. Zoals bekend, zijn van deze geneesmiddelengroep zowel astemizol als terfenadine in verband gebracht met hartklachten (Gebu Prikbord 1992; 26: 27). Inderdaad bleek de opnamefrequentie voor cardiale problemen tijdens het gebruik van deze middelen vier tot vijf keer zo hoog te zijn. Tussen de H₁-antihistaminica onderling bleek geen verschil te bestaan. Het systeem bleek als instrument te kunnen dienen om snel inzicht te krijgen in de mate waarin de bevolking is blootgesteld aan een bepaald geneesmiddel.

In een patiënt-controle-onderzoek kwam de vraag aan de orde of het gebruik van thiazidediuretica bescherming biedt tegen het optreden van heupfracturen. Thiaziden verminderen op de lange duur namelijk de uitscheiding van calcium waardoor de botafbraak wordt afgeremd. Het risico om tijdens langdurig gebruik van thiaziden heupfracturen te krijgen bleek gehalveerd te zijn. Dit was voornamelijk het geval bij patiënten die ten minste een jaar met hoge doseringen waren behandeld. De mogelijkheid van praktische toepassing wordt hierdoor minder aannemelijk.

Dit laatste onderzoek maakt tevens de beperkingen van dit type onderzoek zichtbaar, die een directe vertaling naar aanbevelingen voor de praktijk kunnen bemoeilijken. Het effect en de bijwerkingen van de thiaziden zijn namelijk niet onderzocht bij normotensieve personen en evenmin direct vergeleken met die van bijvoorbeeld calciumsupplementen. Er blijft dus altijd behoefte bestaan aan grote, gerandomiseerde, dubbelblinde, vooruitziende onderzoeken, in dit geval om het effect van de thiaziden op

het voorkómen van heupfracturen vast te stellen.

Herings RMC. Pharmo: a record linkage system for postmarketing surveillance of prescription drugs in The Netherlands [proefschrift]. Utrecht: Faculteit Farmacie, 1993. ISBN 90-393-0196-4.

GVS IN HET KORT

In het GVS zijn onlangs weer enkele zaken veranderd. In deze rubriek noemen we enkele interessante wijzigingen.

Wel ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Lactulosestroop poeder 6 g in sachet, is per 1 oktober 1993 in een nieuwe groep geplaatst op bijlage 5. **Importal[®] poeder 10 g in sachet**, dat lactitol bevat, en **Legendal[®] granulaat 12 g in sachet** alsmede enkele andere lactulose bevattende producten zullen per 1 december a.s. worden verplaatst van bijlage 6 naar 5 en ingedeeld in deze groep.

Streptase[®] en **Kabikinase[®] poeders voor infusievloeistof** zijn per 1 oktober jl. verplaatst van bijlage 6 naar 5 in een nieuwe groep streptokinase bevattende middelen.

Marcoumar[®] dat fenprocoumon bevat, en **Sintrom[®] (mitis)** dat acenocoumarol bevat, zijn per 1 november jl. verplaatst van bijlage 6 naar 5 en ingedeeld in één groep samen met de recent geïntroduceerde **Acenocoumarol tablet 1 mg**.

BOEKENPLANK

Toekomstmuziek

Afgelopen zomer werd tijdens een bijeenkomst van voornamelijk vertegenwoordigers van overheid en farmaceutische industrie het rapport 'De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg' gepresenteerd. In dit rapport, dat op verzoek van het Ministerie van WVC is opgesteld door de 'Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg' wordt uiteengezet welke plaats het geneesmiddel inneemt in onze samenleving en welke

drijvende krachten die positie in de toekomst kunnen beïnvloeden. Op grond daarvan zijn vier mogelijke scenario's voor het jaar 2005 uitgewerkt. In het scenario '*Risico van de vermindering*' is de cultuur ten aanzien van medische technologie en geneesmiddelen overwegend sceptisch. De regulering inzake toelating en veiligheid neemt zeer sterke vormen aan. In dit klimaat komt de innovatie op farmacotherapeutisch gebied nagenoeg stil te liggen. In dit scenario daalt het aantal voorschriften van 83 miljoen in 1990 tot 45 miljoen in 2005, terwijl de kosten constant blijven op 2,8 miljard gulden per jaar. In '*Vrije markt aan het werk*' wordt de geneesmiddelensector weinig in de weg gelegd. De markt bepaalt de vorm en de inhoud van de gezondheidsvoorzieningen. Hierbij wordt positief over farmacotherapie gedacht. De innovatie wordt vooral door de markt aangestuurd waarmee zowel wezenlijke verbeteringen als minder gewenste 'me-too'-ontwikkelingen worden gestimuleerd. Het aantal voorschriften stijgt van 83 naar 198 miljoen en de kosten van 2,8 naar 6,7 miljard gulden per jaar. '*Technologie aan bod*' bevat een toekomstbeeld met aan de aanbodkant relatief weinig regulering. De vraagkant wordt vooral beïnvloed door allerlei preventie- en behandelingsstrategieën die worden aangestuurd vanuit de technologie. Er wordt in hoofdzaak positief tegen de farmacotherapie aangekeken: 'alles wat kan, moet'. De innovatie wordt vooral door de markt aangestuurd waardoor zowel wezenlijke verbeteringen als minder gewenste 'me-too'-ontwikkelingen worden gestimuleerd. In dit scenario stijgt het aantal voorschriften van 83 naar 172 miljoen, de kosten van 2,8 naar 11,7 miljard gulden per jaar. '*Soberheid in weelde*' gaat uit van een aanzienlijke coördinatie door overheid en zorgverzekeraars, een relativerende cultuur ten aanzien van farmacotherapie en een bescheiden mate van innovatie. Farmacotherapie moet als het echt noodzakelijk is, voor het overige is er grote terughoudendheid: 'wat nodig is, moet'. Innovatie heeft vooral betrekking op een effectiever gebruik van bestaande geneesmiddelen (verbetering van toedieningsvormen en therapeutisch beleid). Het aantal voor-

schriften daalt van 83 naar 71 miljoen, maar de kosten stijgen desondanks van 2,8 naar 3,7 miljard gulden per jaar.

De aanwezigen beoordeelden in overgrote meerderheid de scenario's '*Risico van de vermindering*' en '*Vrije markt aan het werk*' als weinig aantrekkelijk en niet erg waarschijnlijk. '*Technologie aan bod*' kreeg de voorkeur van 46%, '*Soberheid in weelde*' van 37%. De farmaceutische industrie koos in meerderheid voor de technologie, de overheid voor de soberheid. Opmerkelijk was echter dat de meesten uit de farmaceutische industrie het soberheidsscenario als het meest waarschijnlijke zagen. Bij de overheidsvertegenwoordigers gold dit juist voor het technologiescenario.

Ongeacht welk toekomstbeeld werkelijkheid wordt, waren veel aanwezigen van mening dat het van groot belang is om de objectieve informatievoorziening over geneesmiddelen zeker te stellen. Het rapport merkt op dat het effect van het Gebu op het voorschrijfgedrag door onderzoek is komen vast te staan en dat het voordeel van dergelijke schriftelijke informatie is, dat grote groepen artsen in korte tijd bereikt kunnen worden tegen relatief geringe kosten. De toekomst van het Gebu kan dus optimistisch tegemoet worden gezien. Hopelijk valt er in de komende decennia voor de behandeling van met name aids, kanker, dementie en parkinsonisme, veel nieuws te melden over werkelijk innoverende geneesmiddelen, die bovendien betaalbaar zijn.

Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg. De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg. Een scenario-analyse. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum BV (f 78,-), ISBN 90 313 1406 4.