

*Redactiecommissie en -bureau  
wensen u een zeer voorspoedig 1993*

1 **DE KEERZIJDE VAN ALTERNATIEVE MIDDELEN**

**PRIKBORD**

5 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**  
Danaparoïde (Orgaran®) antithromboticum

5 **VARIATIES**  
Fenoterol/ipratropium (Berodual®) bronchusverwijder  
6 Tabel nieuwe toedieningsvormen en doseringen

7 **LET OP!**  
Extrapiramidale bijwerkingen met ondansetron (Zofran®)

7 **ALLERLEI**  
Nieuwe richtlijnen malariaprofylaxe

# DE KEERZIJDE VAN ALTERNATIEVE MIDDELEN\*

De laatste jaren is de belangstelling voor alternatieve middelen aanzienlijk toegenomen. Onvrede met de rationele benadering van de reguliere geneeskunde en het groeiend bewustzijn van de soms sterke toxiciteit van geneesmiddelen hebben hieraan bijgedragen. Ook het niet beschikbaar zijn van effectieve geneesmiddelen kan leiden tot een toename van het gebruik van alternatieve middelen. Dit laatste is onder andere bij aids- en kankerpatiënten te zien.<sup>1</sup>

Het toepassen van fytotherapie en homeopathie alsmede het gebruik van vitaminen, mineralen en andersoortige voedingssupplementen nemen elk jaar in omvang toe. In 1990 werd in Nederland naar schatting 142 miljoen aan voedingssupplementen omgezet (tabel 1).<sup>2</sup>

1. VOEDINGSSUPPLEMENTEN NAAR OMZET IN MILJOENEN GULDENS			
produkt	omzet 1990	produkt	omzet 1990
vitaminen	61	vetzuren	4
knoflook	15	vezelprodukten	3
echinacea	15	mineralen	2
valeriaan	10	ginkgo	2
spirulina	8	biërgist	2
ginseng	6	selenium	1
kalk	5	lecithine	1
kruidentheë	5		

In hetzelfde jaar werden in Nederland naar schatting 320-380 miljoen consumentenguldens besteed aan homeopathische en fytotherapeutische middelen. Deze markt zou nog met 20-25% per jaar kunnen doorgroeien.<sup>3</sup> Gebruikers van alternatieve middelen zijn nogal eens de overtuiging toegedaan dat deze middelen ongevaarlijk zijn, ondanks het feit dat er ook wetenschappelijke gegevens bestaan die laten zien dat sommige middelen ook aanzienlijke risico's inhouden.

Nederlandse huisartsen staan redelijk open voor alternatieve geneeswijzen. Hierbij dient te worden opgemerkt dat men vooral het placebo-effect hoog aanslaat.<sup>4</sup> Van de huisartsen in Nederland schrijft 61% placebo's voor, soms incidenteel soms substantieel. Als placebo's worden onder andere vitaminen en in veel mindere mate homeopathische middelen genoemd.<sup>5</sup>

In dit artikel wordt aan de hand van diverse praktijkvoorbeelden een overzicht gegeven van de gevaren die het ondoordacht gebruik van alternatieve middelen met zich kan brengen. ■

## Vervanging van een effectief geneesmiddel

Een niet-effectieve behandeling met alternatieve middelen kan problemen opleveren wanneer deze een wél effectieve behandeling met reguliere geneesmiddelen ver-

vangt. Omdat veel alternatieve middelen worden aanbevolen zonder dat hun effectiviteit afdoende is bewezen, bestaat voor de gebruikers een risico dat het middel niet werkzaam is. Wanneer er sprake is van een ziekte die spontaan overgaat of in een vergevend terminaal stadium is, kan het niet-werkzaam zijn van het alternatieve middel zonder ernstige gevolgen blijven. Wanneer er echter sprake is van een ziektebeeld dat een adequate behandeling vergt om levensbedreigende complicaties te voorkómen, kan het gevaarlijk en een groter risico zijn om de voorkeur te geven aan een onbewezen, alternatieve behandelingswijze boven een geregistreerd, goed gedocumenteerd geneesmiddel.

Zo bracht een onderzoek onder Nederlandse huisartsen verscheidene gevallen aan het licht van patiënten die op advies van een alternatieve genezer met hun oorspronkelijke medicatie waren gestopt. In één geval onderging een 40-jarige vrouw, bij wie het vermoeden van een mammacarcinoom bestond, een alternatieve behandeling zonder de huisarts daarover in te lichten. Toen de patiënte na een jaar van alternatieve behandeling de huisarts inlichtte, bleek het carcinoom inoperabel.<sup>6</sup>

Een 6-maanden oude jongen met atopisch eczeem werd behandeld met een ongeschikt homeopathisch middel. Het eczeem verergerde met als gevolg dat metabole complicaties optraden (hyponatriëmie, hypo-albuminemie).<sup>7</sup>

In het laatste geval is het van belang dat een initiële exacerbatie van de symptomen vanuit de homeopathische optiek een teken van succesvolle therapie kan zijn. ■

## Bijwerkingen

Het is bekend dat iatrogene effecten van geneesmiddelen vaak niet worden opgemerkt. Bij alternatieve middelen zal het evenzeer voorkomen dat de gebruiker en/of de arts geen verband weet te leggen tussen het middel en het ontstaan van een klachtenpatroon. Welke arts zal, indien hij een bijwerking ziet, niet alleen vragen naar geregistreerde geneesmiddelen, maar ook naar alternatieve middelen?

Een geval van bulleuze dermatitis werd door de patiënte zelf toegeschreven aan 'steekvliegjes' die kleine wondjes zouden hebben veroorzaakt. Een verband met het uitwendig gebruik van een allergeen arnicapreparaat bleek pas, toen de patiënte bij een later bezoek een tube arnicagelei meebracht.<sup>8</sup>

Een cosmetische behandeling met een suspensie van placentaire en foetale rundercellen leidde bij een patiënt tot besmetting met brucellose. Na der onderzoek bij 13 andere personen die ook met de suspensie waren behandeld, toonde aan dat vier van hen eveneens verschijnselen van brucellose hadden gekregen, zonder dat dit door geconsulteerde artsen was onderkend.<sup>9</sup>

Alternatieve genezers en hun patiënten zullen acute toxische symptomen van ernstige aard eenvoudig kunnen herkennen. Net als bij de meeste geregistreerde geneesmiddelen is het echter minder waarschijnlijk dat ook onopvallende effecten, zoals een carcinogene of vruchtbeschadigende werking, gemakkelijk worden opgemerkt. Bij geregistreerde geneesmiddelen wordt echter meer systematisch onderzoek gedaan om onopvallende effecten uit te sluiten.

Het is bekend dat pyrrolizidine-alkaloïden die in vele planten voorkómen (o.a. de smeewortel = *Symphytum officinale* en het groot hoefblad = *Petasites hybridus*) in dierexperimenten carcinogeen zijn gebleken.<sup>10</sup> Er be-

\*Dr P.A.G.M. de Smet, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

staan verder aanwijzingen dat regelmatig gebruik van deze stoffen gedurende de zwangerschap de lever van het ongeboren kind kan beschadigen.<sup>11 12</sup> De Duitse overheid heeft de registratie van 50 producten die pyrrolizidine-alkaloïden bevatten recent herroepen en een waarschuwing doen uitgaan tegen het (langdurig) gebruik van andere producten die kleinere hoeveelheden bevatten.

Artsen zullen door alternatieve middelen veroorzaakte bijwerkingen moeilijk herkennen, vooral wanneer ze niet op de hoogte zijn van het gebruik van deze middelen. Wanneer bij een allochtone patiënt onverwachte effecten optreden, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat deze patiënt zijn heil heeft gezocht bij een traditioneel middel uit het voormalig vaderland.

Het kruidenmiddel karela (= *Momordica charantia*) heeft hypoglykemische eigenschappen en kan dientengevolge interfereren met een antidiabetische behandeling.<sup>13</sup>

## Farmacokinetiek en interacties

Er is nog onvoldoende kennis beschikbaar over het farmacokinetische gedrag van vele alternatieve middelen. Hun biologisch actieve bestanddelen zullen echter volgens de bekende farmacokinetische regels door het lichaam worden opgenomen, gedistribueerd en uitgescheiden. Meer kennis met betrekking tot deze farmacokinetiek kan bijdragen tot het voorkómen van bijwerkingen.

Ook is er nog te weinig bekend van mogelijke interacties tussen alternatieve en reguliere geneesmiddelen.

'Shankhapushpi' is een in India verkrijgbare siroop en Ayurvedisch middel. Deze siroop bestaat uit een mengsel van kruiden: *Centella asiatica*, *Convolvulus pluricaulis*, *Nardostachys jatamansi*, *Nepeta elliptica*, *Nepeta hindostani* en *Onosma bracteatum*. Toediening van deze drank tegelijk met fenytoïne kan leiden tot lagere fenytoïnespiegels en een verhoogde kans op een epileptische aanval.<sup>14</sup>

Plantaardige zwelmiddelen, zoals glucomannan en guar gom, kunnen de absorptie van bepaalde geneesmiddelen belemmeren, wanneer zij in grote hoeveelheden gelijktijdig met het geneesmiddel worden ingenomen.<sup>15 16</sup>

Bepaalde alternatieve middelen kunnen interfereren met laboratoriumbepalingen en maken het aldus artsen moeilijk, optimale farmacotherapie te waarborgen.

Het middel 'Kyushin' bevat onder andere het gedroogde gif van de Chinese pad (*Bufo bufo gargarizans*). Bestanddelen van het gif kunnen interfereren met een digoxinebepaling. De chemische structuur van deze bestanddelen vertoont gelijkheid met die van digoxine. Daardoor kunnen zij een kruisreactie aangaan met digoxine-antilichamen en zodoende een beeld van hoge digoxinespiegels laten zien.<sup>17</sup>

## Beschikbaarheid van gegevens

Er is een groot gebrek aan betrouwbare epidemiologische gegevens over alternatieve middelen. Informatie over de bijwerkingen van deze middelen is vaak gebaseerd op één of een paar geïsoleerde meldingen, die slechts een kwalitatief inzicht geven in de risico's van het desbetreffende middel. Betrouwbare epidemiologische gegevens over de consumptie van een bepaald middel en de incidentie van bijwerkingen zijn meestal niet beschikbaar. Men moet er echter voor waken de afwezigheid van meldingen van ernstige risico's op te vatten als een betrouwbaar bewijs voor de afwezigheid van risico's.

Onlangs is in Frankrijk gebleken dat inwendig gebruik van gamander (= *Teucrium chamaedrys*) ernstige leverbeschadiging kan veroorzaken. Ga-

mander wordt al eeuwenlang medicinaal gebruikt. De hepatotoxiciteit van deze plant kwam pas aan het licht, kort nadat de plant was opgenomen op de Franse lijst van fytotherapeutica, die zonder uitgebreid registratiedossier als geneesmiddel in de handel mogen worden gebracht. Dit heeft vermoedelijk tot een grotere consumptie van gamander geleid waardoor deze bijwerking vaker werd gemeld.<sup>18</sup>

Behalve het feit dat er vaak weinig bekend is over de risico's van alternatieve middelen bestaat ook het probleem dat de beschikbare gegevens niet gemakkelijk toegankelijk zijn. Enkele redenen hiervoor zijn:

- In de geautomatiseerde gegevensbestanden die door farmaceutische bedrijven, gezondheids- en beroepsorganisaties worden bijgehouden, wordt relatief weinig aandacht besteed aan alternatieve middelen.

- De meeste geneesmiddelen bestaan uit bekende chemische stoffen met een uniforme samenstelling, terwijl alternatieve middelen complexe en soms wisselende samenstellingen kunnen bezitten.

- In toenemende mate komen exotische middelen uit verre landen op de westerse, alternatieve markt. Bruikbare informatie over deze middelen kan ontbreken, of aanwezig zijn in moeilijk te achterhalen en/of te lezen literatuurbronnen.

- Veel alternatieve middelen zijn obsoleete geneesmiddelen die weer in de belangstelling zijn gekomen door de vraag naar natuurproducten. Dit betekent dat waardevolle gegevens over deze middelen alleen te vinden zijn in literatuur, die geruime tijd voor de komst van de geautomatiseerde literatuurontsluiting is gepubliceerd.

Reeds in het begin van deze eeuw werden de sterk sensibiliserende eigenschappen van laurierolie beschreven. Daarom wordt laurierolie al jaren als obsoleet beschouwd. Recent nog leidde zelfmedicatie met laurierolie in twee gevallen tot ernstige contactdermatitis zonder enig therapeutisch effect.<sup>19</sup>

## Registratie

Geneesmiddelen worden alleen geregistreerd nadat de gezondheidsautoriteiten een zorgvuldige evaluatie van werkzaamheid en veiligheid hebben uitgevoerd.

Deze onafhankelijke evaluatie ontbreekt bijvoorbeeld bij bepaalde uit België afkomstige vermageringscapsules die onder meer schildklierpoeder en het amfetaminederivaat amfepramon bevatten.<sup>20</sup> De cardiale gevaren van deze magistraal bereide capsules zijn van dien aard dat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen een verzoek tot inschrijving in het register ongetwijfeld zou weigeren. De registratieprocedure kan worden omzeild door alternatieve middelen als voedingssupplement te introduceren. De fabrikant is dan niet verplicht uitgebreide wetenschappelijke gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van het middel te verstrekken. Tegen de tijd dat een onafhankelijke risicoanalyse is gemaakt, kunnen al veel patiënten schade van het middel hebben opgelopen.<sup>21</sup>

In Nederland werd zonder enig probleem de oosterse pil 'Chien Pu Wan' geïntroduceerd, hoewel het etiket vermeldde dat één van de 21 bestanddelen *Aristolochia fangchi* was.<sup>22</sup> Medicinale planten uit het geslacht *Aristolochia* bevatten aristolochiazuren, die zo kankerwekkend zijn dat de Duitse overheid zelfs de homeopathische verdunningen tot D10 verbiedt.<sup>23</sup> Aangezien aristolochiazuren in de moedermelk terecht komen, vormen zij ook een potentiële bedreiging voor de zuigeling.

In 1987 kwam in ons land een voedingssupplement met 45 mg germanium op de markt, ondanks Japanse aanwijzingen dat germaniumverbindingen in hoge dosering nefrotoxisch kunnen zijn. Het product ging weer uit de han-

del in 1991, nadat bij gebruikers in Zwitserland en Nederland nierbeschadiging was geconstateerd.<sup>24</sup>

Behalve voedingssupplementen die zich in het grijze gebied tussen voedingswaren en geneesmiddelen bevinden, worden er in het alternatieve circuit ook ongeregistreerde injectiepreparaten gebruikt. Deze produkten zijn gezien hun injectievorm onmiskenbaar geneesmiddelen, maar ook hier ontbreekt het deskundig en onafhankelijk oordeel van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Als gevolg daarvan heeft de consument ook hier niet de zekerheid dat het mogelijke nut opweegt tegen de risico's.

Een voorbeeld is het injectiepreparaat Wobe-Mugos dat papaïnasen, trypsine, chymotrypsine, kalfstymushydrolysaat en lidocaïne bevat. Dit enzympreparaat wordt aanbevolen voor de behandeling van maligne tumoren, virale aandoeningen en multiple sclerose. Voor geen van deze indicatiegebieden is overtuigend bewezen dat een therapeutisch effect mag worden verwacht, terwijl bekend is dat ernstige anafylactische reacties mogelijk zijn.<sup>25</sup>

## Kwaliteitscontrole

Doordat standaardisatie van produktiemethoden en controle op verontreinigingen niet altijd plaatsvindt, kunnen alternatieve middelen van wisselende kwaliteit zijn en dus wisselende effecten hebben. Er is behoefte aan een betrouwbare kwaliteitscontrole van deze middelen om slechte produkten van de markt te weren. Plantaardige produkten kunnen kwalitatief onvoldoende zijn, omdat ze van de verkeerde plant afkomstig zijn of omdat karakteristieke bestanddelen slechts in te verwaarlozen hoeveelheden aanwezig zijn. Ook kunnen produkten zijn gecontamineerd met een grote verscheidenheid aan ongewenste stoffen (bv. bacteriën, pesticiden, zware metalen). Synthetische geneesmiddelen zijn soms toegevoegd.

In dit opzicht worden vooral problemen gezien met bepaalde plantaardige middelen uit het Verre Oosten, die via allerlei kanalen ons land binnenkomen. De afgelopen jaren zijn meerdere malen verontreinigingen in dergelijke produkten aangetoond. Eén antireumatisch produkt bleek hydrochloorthiazide, indometacine en diazepam te bevatten,<sup>26</sup> terwijl een ander produkt met dexamethason was verontreinigd.<sup>27</sup> In weer andere werd te veel lood aangetroffen.<sup>28</sup>

## Voorlichting

Het reclamemateriaal waarin alternatieve middelen worden aangeprezen groeit nog steeds. 'Gezondheidswinkels' beschikken vaak over een uitgebreid assortiment lectuur over alternatieve middelen. Meestal worden alleen de goede eigenschappen van een produkt aangehaald, terwijl weinig aandacht wordt besteed aan de potentiële gevaren. Soms worden middelen aangeprezen voor indicaties die in de reguliere geneeskunde als bijwerkingen worden beschouwd. Het komt zelfs voor dat middelen worden aangeprezen voor aandoeningen waarbij zij juist een ongunstige invloed kunnen hebben.

In een Nederlands huis-aan-huis blad werd enige jaren geleden het gebruik van vis-olie aanbevolen voor patiënten met niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus. Vis-olie kan echter bij deze patiënten, wanneer zij niet met een oraal antidiabeticum worden behandeld, een ongunstige invloed op de glucosehuishouding uitoefenen.<sup>29</sup>

Ook de mondelinge informatie aan patiënten die een 'gezondheidswinkel' bezoeken, laat vaak te wensen over.

Men kan een alternatief bloeddrukverlagend middel kopen zonder de waarschuwing te krijgen dat het onverstandig is de reguliere antihypertensieve medicatie buiten de voorschrijver om te staken.

De gebruiker van voedingssupplementen heeft niet alleen recht op een deugdelijk produkt, maar ook op deugdelijke produktinformatie. Hierin moet voldoende aandacht worden besteed aan de samenstelling, het gebruik, de dosering, de houdbaarheid en de bewaring. Helaas komen er nog altijd produkten voor, waarbij zelfs de vermelding van een samenstelling ontbreekt. Dit ontnemt bijvoorbeeld patiënten met een allergische voorgeschiedenis de mogelijkheid om de aanwezigheid van een sensibiliserend bestanddeel tijdig te herkennen en bemoeilijkt ook het voorspellen en evalueren van andere bijwerkingen.

In de bijsluiters van een Chinese tablet werd de aanwezigheid van een alkaloid vermeld zonder te specificeren om welk alkaloid het ging. Chemisch onderzoek bracht aan het licht dat de tablet een klinisch relevante hoeveelheid van de linksdraaiende vorm van tetrahydropalmatine bevatte. Dit alkaloid heeft sederende eigenschappen en kan dus de rijvaardigheid beïnvloeden. Met als gevolg dat niet alleen de gebruiker zelf, maar ook diens medegebruikers hiervan het slachtoffer kunnen worden.<sup>30</sup>

De produktinformatie moet de gebruiker ook adequaat inlichten over toepassingsmogelijkheden, waarschuwingen en voorzorgen, bijwerkingen en interacties, alsmede over het gebruik tijdens zwangerschap en lactatie.

In de produktinformatie van geregistreerde hooggedoseerde vitamine A-preparaten is een concrete waarschuwing tegen het gebruik door zwangere vrouwen opgenomen. De vraag is of dit bij alle niet-geregistreerde preparaten ook het geval is.<sup>31</sup>

Kelp wordt vaak aanbevolen bij vetzucht, hoewel geen overtuigende wetenschappelijke bewijzen beschikbaar zijn dat kelp een zinvol afslankmiddel is. Wel leidt kelp een enkele keer tot hyperthyreoïdie, waarbij onder meer gewichtsverlies optreedt. Wanneer deze bijwerking zich voordoet moet het kelpgebruik worden gestaakt vanwege de potentiële cardiale risico's.<sup>32</sup> De gebruiker wordt hiervoor echter niet gewaarschuwd. Integendeel, de suggestie wordt gewekt dat een van de hyperthyreotische verschijnselen, gewichtsverlies, een gewenst gevolg van het kelpgebruik zou zijn.

## Samenvatting en conclusie

Het gebruik van alternatieve middelen neemt nog steeds toe. Deze middelen zijn zeker niet altijd 'onschuldig'. Bij het optreden van onverwachte verschijnselen dient men dan ook rekening te houden met bijwerkingen of interacties van deze middelen. Een goede voorlichting aan de patiënt over deze middelen is gewenst. Het is van belang dat de arts informeert naar het gebruik van dit soort middelen en de patiënt zo nodig wijst op de gezondheidsrisico's hiervan.

Voor nadere informatie over de risico's van alternatieve middelen wordt verwezen naar de overzichten, waarop dit artikel is gebaseerd. Wanneer het vermoeden bestaat dat een klacht verband houdt met het gebruik van een alternatief middel, kan net als bij geregistreerde geneesmiddelen contact worden opgenomen met het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen. Het BBG zal bijwerkingen in samenwerking met het Geneesmiddel Informatie Centrum van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie evalueren.

**Trefwoorden:** alternatieve middelen; bijwerkingen van - ; registratie van - ; kwaliteitscontrole van - ; voorlichting over -

### Algemene literatuur

De Smet PAGM. Drugs used in non-orthodox medicine. In Dukas MNG, red. Side Effects of Drugs. Edn 12. Amsterdam: Elsevier 1992: 1209-1232.  
De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF, red. Adverse effects of herbal drugs. Volume I. Heidelberg: Springer Verlag, 1992.  
De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF, red. Adverse effects of herbal drugs. Volume II. Heidelberg: Springer Verlag, in druk.

### Literatuurreferenties

- Greenblatt RM, Hollander H, McMaster JR, Henke CJ. Polypharmacy among patients attending an AIDS clinic: utilization of prescribed, unorthodox and investigational treatments. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 136-143.
- Anema PJ, Bemelmans K, Pieters JLL. Voedingssupplementen. In de serie 'Actueel Gezondheidsbeleid' Ministerie van WVC, Rijswijk, maart 1992.
- Hoge groeicijfers voor homeopathie en fytotherapie. *Zelfzorg* 1991; 3: 15-17.
- Visser GJ. Alternatieve geneeswijzen in de huisartspraktijk. Uitkomsten van een enquête. *Huisarts Wet* 1988; 31: 252-256.
- Peters L, Kooij T van der. Huisarts en placebo's. *Med Contact* 1992; 47: 850-853.
- Hoekstra DFJ. Onzorgvuldig handelen door alternatieve genezers en de wet. *Med Contact* 1988; 43: 711-714.
- Goodyear HM, Harper JI. Atopic eczema, hyponatraemia and hypoalbuminaemia. *Arch Dis Child* 1990; 65: 231-232.
- Ketel WG van, Bruynzeel DP. Contactallergie voor planten-extracten bevattende therapeutica. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 609-610.
- Grave W, Sturm AW. Brucellosis as a result of cosmetic treatment. *Neth J Med* 1983; 26: 188-190.
- Pyrrrolizidine Alkaloids. *Environmental Health Criteria* 80. World Health Organisation, Geneva.
- Roulet M, Laurini R, Rivier L, Calame A. Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea. *J Pediatr* 1988; 112: 433-436.
- Spang R. Toxicity of tea containing pyrrolizidine alkaloids. *J Pediatr* 1989; 115: 1025.
- Leatherdale BA, Panessar RK, Singh G, Atkins TW, Bailey CJ, Bignell AHC. Improvement in glucose tolerance due to momordica charantia (karela). *Br Med J* 1981; 282: 1823.
- Dandekar UP, Chandra RS, Dalvi SS, Joshi MV, Gokhale PC, Sharma AV et al. Analysis of a clinically important interaction between phenytoin and Shankhapushpi, an Ayurvedic preparation. *J Ethnopharmacol* 1992; 35: 285-288.
- Shima K, Tanaka A, Ikegami H et al. Effect of dietary fiber, glucomannan, on absorption of sulfonilyurea in man. *Horm Metab Res* 1983; 15: 1-3.
- Huupponen R, Seppälä P, Iisalo E. Effect of Guar gum, a fibre preparation, on digoxin and penicillin absorption in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 279-281.
- Fushimi R, Tachi J, Amino N, Miyai K. Chinese medicine interfering with digoxine immunoassays. *Lancet* 1989; 1: 339.
- Pauwels A, Thierman-Duffaud D, Azanowsky JM, Loiseau D, Biour M, Levy VG et al. Hépatite aigue a la germandrée petite-chêne. Hépatotoxicité d'une plante medicinale. Deux observations. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 92-95.
- Hausen BM. Lorbeer-Allergie. Ursache, Wirkung und Folgen der äusserlichen Anwendung eines sogenannten Naturheilmittels. *Deut Med Wochenschr* 1985; 110: 634-638.
- Veen A van. Afvallen over de grens. *Modern Medicine* 1986; 10: 825-829.
- De Smet PAGM. Kruidenmiddelen en volksgezondheid. *Pharm Weekbl* 1987; 122: 1069.
- De Smet PAGM. 'Chien Pu Wan' pillen. *Pharm Weekbl* 1986; 121: 437-442.
- Hagemann U, Grase R, Thiele A et al. Probleme der Arzneimittelsicherheit: Aristolochiasäure. *Munch Med Wochenschr* 1982; 124: 611-612.
- Spoel JI van der, Stricker BHCh, Schipper MEI et al. Toxische beschadiging van nier, lever en spier toegeschreven aan het gebruik van germanium-lactaat-citraat. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 1134-1137.
- De Smet PAGM, Pegt GWM, Meyboom RHB. Acute circuloire shock na toepassing van het niet-reguliere enzympreparaat Wobe-Mugos. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 2341-2344.
- De Smet PAGM, Elferink F. Chinese pillen nog steeds verontreinigd. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 407-408.
- De Smet PAGM, Elferink F, Kerremans ALM et al. Dexamethason in oosterse Cow's Head Brand Tung Shueh pillen. *Pharm Weekbl* 1990; 125: 414-415.
- De Smet PAGM, Elferink F. Te veel lood in Chinese kruidenpillen. *Pharm Weekbl* 1990; 125: 169.
- Sorisky A, Robbins DC. Fish oil and diabetes. The net effect. *Diabetes Care* 1989; 12: 302-304.
- De Smet PAGM, Elferink F, Verpoorte R. Linksdraaiend tetrahydropalmatine in Chinese tablet. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 308.
- De Smet PAGM. Britse waarschuwingen inzake hooggedoseerde vitaminedpreparaten. *Pharm Weekbl* 1991; 126: 478.
- De Smet PAGM, Stricker BHCh, Wilderink F, Wiersinga WM et al. Hyperthyreoïdie tijdens het gebruik van kelptabletten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 1058-1059.

# Geneesmiddelenbulletin

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

**Adviesraad:** dr H. Mattie (voorzitter), Leiden; P.C.M. van den Berg, anesthesist, Amsterdam; prof. dr J.R.B.J. Brouwers, Heerenvveen; S. Filkweert, 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. dr 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. Dukas, drs W.G.M. Toenders, drs M.L. Bouvy (a.i.) / mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven, mw. M. Klopper, mw. H.G. Oetomo-Ratha. Lomanlaan 85, 3526 XC Utrecht, Telefoon (030)802660, Fax (030)802388

**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 veeveelvoudigd 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 december 1992, inkooprijzen excl. BTW.

### Danaparoïde

*Organon*<sup>®</sup> (AKZO Organon Ned. BV)  
Injectievloeistof 1250 anti-XA-E/ml  
antithromboticum

Danaparoïde is een direct werkend anticoagulans dat geen heparine(-fragmenten) bevat. Het is een mengsel dat voornamelijk bestaat uit laagmoleculair heparan- en dermatansulfaat. In vergelijking tot laagmoleculair heparine heeft het een nog sterker remmend effect op factor Xa dan op factor IIa (trombine). Daarnaast heeft danaparoïde in therapeutische doseringen nauwelijks invloed op de hemostatische plugvorming en de bloedplaatjesfunctie en -aggregatie. In vivo-onderzoeken laten zien dat danaparoïde, ten opzichte van heparine, een verminderde bloedingsneiging heeft bij de rat. Niet duidelijk is of dit ook voor de mens geldt.

Diverse onderzoeken bij patiënten met een verhoogde kans op trombose hebben aangetoond dat danaparoïde een effectief antithromboticum is. De fabrikant claimt als belangrijk voordeel dat het een verhoogde profylactische effectiviteit vertoont ten opzichte van de gangbare (laagmoleculaire) heparinen, met name bij patiënten met een verhoogd risico voor trombose. Dana-

paroïde is bij patiënten met een heupfractuur echter niet vergeleken met de standaard profylactische therapie, namelijk heparine subcutaan, gevolgd door orale anticoagulantia. Bij patiënten met een doorgemaakt niet-hemorragisch herseninfarct gaf het een grotere reductie te zien van het vóórkomen van diep veneuze trombose dan ongefractioneerd heparine, terwijl het aantal hemorragische complicaties niet toenam. Grotere onderzoeken zijn echter nodig om de veiligheid bij patiënten met een niet-hemorragisch herseninfarct definitief vast te stellen.

Danaparoïde is in eerste instantie bedoeld voor subcutaan gebruik (2 dd 750 anti-Xa E), maar in gevallen waarin een direct effect is gewenst, kan het ook intraveneus (bolusinjectie van ten hoogste 1000 anti-Xa-E) worden toegediend.

De contra-indicaties verschillen niet wezenlijk met die van de (laagmoleculaire) heparinen. Het vormt geen alternatief voor conventionele heparinen tijdens de zwangerschap, aangezien de veiligheid daarbij nog niet is vastgesteld.

De injectievloeistof bevat als antioxidant natriumsulfiet, dat met name bij astmapatiënten bronchospasmen en/of anafylactische shock kan veroorzaken. Bij een door conventionele heparinen veroorzaakte trombocytopenie kan het worden toegepast na uitsluiting door een in vitro-test van kruisreactiviteit, die overigens weinig voorkomt.

### Plaatsbepaling

Danaparoïde is een effectief antithromboticum. Vergelijkend onderzoek is noodzakelijk om de definitieve plaats ten opzichte van de (laagmoleculaire) heparinen te kunnen vaststellen.

Dierproeven lieten een verminderde bloedingsneiging van danaparoïde zien ten opzichte van heparine, maar dit is bij de mens niet bevestigd. Het lijkt effectief in het voorkómen van diepe veneuze trom-

stofnaam	merknaam <sup>®</sup>	dagprijs
heparine	Heparin(e)(natrium) (div. fabr.)	3,49
dalteparine	Fragmin	6,50
glycosaminoglycaanheparine	Fraxiparine	7,95
enoxaparine	Clexane	10,00
danaparoïde	Organon	19,90

### VARIATIES

#### Fenoterol/ipratropium

*Berodual*<sup>®</sup> inhalator (Boehringer Ingelheim BV)

Dosis-aërosol 20 mcg ipratropium + 50 mcg fenoterol/dosis 300 doses  
bronchusverwijder

*Berodual*<sup>®</sup> dosis-aërosol bevat een combinatie van twee bronchusverwijders: het anticholinergicum ipratropium (20 mcg/dosis) en het  $\beta_2$ -sympathicomimeticum fenoterol (50 mcg/dosis). In de vorm van een dosis-aërosol zijn beide tot nu toe afzonderlijk op de markt als Atrovent<sup>®</sup> (ipratropium 20 mcg/dosis) en Berotec<sup>®</sup> (fenoterol 200 mcg/dosis). De combinatie is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van acute bronchospasmen bij obstructieve luchtwegaandoeningen, zoals asthma bronchiale, chronische bronchitis en emfyseem. Het is niet geregistreerd voor onderhoudsbehandeling.

In theorie kan een vaste combinatie van een anticholinergicum met een  $\beta_2$ -sympathicomimeticum logisch lijken, omdat beide bronchusverwijders

bose bij patiënten met een niet-hemorragisch herseninfarct. Voor een definitieve plaatsbepaling zijn echter grotere onderzoeken nodig. Danaparoïde heeft, evenals de andere laagmoleculaire heparinen, een duidelijke indicatie bij de kleine groep patiënten met een door heparine geïnduceerde trombocytopenie, nadat kruisreactiviteit is uitgesloten. De gemiddelde dagprijs is hoog, ruim vijfmaal die van heparine.

verschillen in aangrijpingspunt en werkingsmechanisme. Het is echter de vraag of de combinatie in de praktijk een verbetering biedt in de balans werkzaamheid/bijwerkingen ten opzichte van de afzonderlijke bestanddelen of vergelijkbare therapieën.

In enkele kleine onderzoeken is de combinatie bij aanvalsbehandeling vergeleken met fenoterol of ipratropium afzonderlijk. De combinatie fenoterol 100 mcg + ipratropium 40 mcg bleek doorgaans even werkzaam te zijn als fenoterol 200 mcg en beter dan ipratropium 40 mcg. De meeste onderzoeken lieten zien dat, hoewel in de combinatie de dosering fenoterol de helft lager is, de bijwerkingenfrequentie vergelijkbaar is met die van fenoterol 200 mcg. De combinatie fenoterol 100 mcg + ipratropium 40 mcg bleek verder bij 162 patiënten met chronische bronchitis zowel wat betreft de werking als de bijwerkingen niet te verschillen van salbutamol

200 mcg. Niet onderzocht is of behandeling met de combinatie op de lange termijn een beter effect op de longfunctie heeft dan andere therapieën.

De meest, overigens in lage frequentie, vóórkomende bijwerkingen zijn tremor, hoofdpijn en droge mond. Verder zijn af en toe gemeld: moeheid, duizeligheid, prikkelhoest en misselijkheid.

De normale dosering voor volwassenen en kinderen vanaf zes jaar draagt twee doses fenoterol 100 mcg + ipratropium 40 mcg, zonodig na vijf minuten te herhalen. Over het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn nog onvoldoende gegevens bekend.

Voor hen die de middelen reeds afzonderlijk gebruikten, is het gebruiksgemak van de combinatie iets groter. Het is overigens niet aangetoond dat de therapietrouw hierdoor toeneemt. De kosten van de combinatie zijn hoger

dan van de vergelijkbare dosering fenoterol.

#### Plaatsbepaling

De combinatie fenoterol 100 mcg + ipratropium 40 mcg is bij de aanvalsbehandeling van astma en chronische bronchitis niet effectiever gebleken dan fenoterol (200 mcg) of salbutamol (200 mcg). De bijwerkingen van de combinatie zijn vergelijkbaar met deze equipotente doseringen fenoterol of salbutamol. Niet onderzocht is of behandeling met de combinatie op de lange termijn een beter effect op de longfunctie heeft dan andere therapieën.

stofnaam	merknaam®	gemiddelde dagdosis	gem. prijs 30 dagen
fenoterol/ ipratropium	Berodual	200 mcg/ 80 mcg	11,70
fenoterol	Berotec	800 mcg	8,60
ipratropium	Atrovent	120 mcg	12,35

### NIEUWE TOEDIENINGSVORMEN - NIEUWE DOSERINGEN

COMMENTAAR		VERGELIJKING NIEUWE EN BESTAANDE PRESENTATIEVORMEN (prijzen per 30 stuks)		
<b>CARDENE SR</b> <b>nicardipine</b> capsule 30 en 45 mg met gereguleerde afgifte Sarva-Syntex Ned. BV	Cardene SR is de volgende calciumantagonist die in een retardvorm beschikbaar komt. Klinisch relevante verschillen tussen retard- en niet-retardpreparaten zijn niet aanwezig. Bij hypertensie kan nu 2 dd 45 mg worden gedoseerd.	Cardene Cardene <b>Cardene SR</b> <b>Cardene SR</b>	20 mg 30 mg <b>30 mg</b> <b>45 mg</b>	16,43 22,40 <b>22,40</b> <b>33,60</b>
<b>ISOPTIN SR</b> <b>verapamil</b> tablet 120 en 180 mg met gereguleerde afgifte Knoll BV	De tablet van 180 mg kan eventueel nuttig zijn indien bij hypertensie 360 mg/dag nodig is.	Verapamil Isoptin <b>Isoptin SR</b> <b>Isoptin SR</b> Isoptin SR	120 mg 120 mg <b>120 mg</b> <b>180 mg</b> 240 mg	11,70 16,14 <b>16,90</b> <b>25,36</b> 33,80
<b>KETOPROFEN RETARD</b> <b>ketoprofen</b> capsule 200 mg met gereguleerde afgifte Pharmachemie BV	Ketoprofen retard is het eerste merkloze produkt met ketoprofen in capsule met gereguleerde afgifte. Het is vergelijkbaar met Oscorel en Orudis.	<b>Ketoprofen</b> Oscorel Orudis	<b>200 mg</b> 200 mg 200 mg	<b>48,00</b> 57,99 57,99
<b>MS CONTIN</b> <b>morfine</b> tablet 200 mg met gereguleerde afgifte Dagra Pharma BV	MS Contin 200 is een nieuwe doseringssterkte. Tot nu toe waren tabletten van 10, 30, 60 en 100 mg beschikbaar. Voor patiënten die hoge doseringen gebruiken, kan deze toediening gemakkelijk zijn. De prijs is hoog.	MS Contin <b>MS Contin</b>	100 mg <b>200 mg</b>	154,44 <b>308,88</b>
<b>SOTALOLI HYDROCHLORIDUM</b> <b>sotalol</b> tablet 80 en 160 mg	Sotalol is een niet-selectieve $\beta$ -blokker met klasse III anti-aritmische activiteit. Sotalol is nu ook als merkloos produkt beschikbaar en aanzienlijk goedkoper dan Sotacor.	Sotacor <b>Sotalol</b> Sotacor <b>Sotalol</b>	80 mg <b>80 mg</b> 160 mg <b>160 mg</b>	18,54 <b>14,82</b> 35,15 <b>20,40</b>

## LET OP!

**Extrapiramidale bijwerkingen tijdens behandeling met ondansetron**

Bij de bespreking van ondansetron (Zofran<sup>®</sup>) in Gebu Prikbord 1991; 25 (5): 7-8 kon nog worden gesteld: 'Extrapiramidale bijwerkingen (zoals bij metoclopramide) zijn niet waargenomen'. Inmiddels zijn de eerste berichten verschenen waarin melding wordt gemaakt van de ontwikkeling van een extrapiramidaal, motorisch syndroom in samenhang met het gebruik van ondansetron.<sup>1</sup>

Bij een 58-jarige patiënt met longcarcinoom deden zich binnen 15 minuten na infusie van 10 mg ondansetron gedurende korte tijd verschijnselen voor van opisthotonus, rigor en ademnood. De symptomen herhaalden zich vier weken later bij de tweede cyclus chemotherapie na infusie van 7,5 mg ondansetron.<sup>2</sup>

Bij een 73-jarige patiënt met pancreascarcinoom werden na één week ondansetron oraal 8 mg/dag verschijnselen gezien van ernstige dystonie, tremor, droge mond en loop- en visusstoornissen. Twee maanden na staken van de medicatie waren de symptomen afgenomen, maar niet geheel verdwenen.<sup>3</sup>

Blijkens informatie van de Amerikaanse vestiging van de fabrikant zijn tijdens de klinische onderzoeken nog twee gevallen met neurologische symptomen waargenomen, één patiënt met dystonieën van het hoofd en één met acathisie.<sup>2</sup>

Volgens de Nederlandse vestiging zou niet vaststaan dat het echte extrapiramidale bijwerkingen betreft en zijn dergelijke bewegingsstoornissen ook gemeld na toediening van tropisetron.

Het van metoclopramide bekende risico op een extrapiramidaal motorisch syndroom lijkt ook bij ondansetron te kunnen optreden, zij het, naar het zich nu laat aanzien, in een lagere frequentie.

1. Extrapiramidale Störungen nach Antiemetikum Ondansetron (ZofranR). Arznei-Telegramm 1992 (9): 93-94.
2. Halperin JR, Murphy B. Extrapiramidal reaction to ondansetron. Cancer 1992; 69: 1275.
3. Jacobson MB. Ondansetron in carcinoid syndrome. Lancet 1992; 340: 185.

## ALLERLEI

**Nieuwe richtlijnen malariaprofylaxe**

De Nederlander reist steeds vaker naar exotische bestemmingen, waar de kans bestaat om in aanraking te komen met de malariaparasiet. Hiermee neemt in ons land de malariaproblematiek toe. Veranderingen in resistentiepatronen nopen verder tot regelmatige aanpassing van de adviezen voor malariaprofylaxe.

In diverse landen is de resistentie van *Plasmodium falciparum* tegen middelen als chloroquine (merkloos, div. fabr., Nivaquine<sup>®</sup>), proguanil (Paludrine<sup>®</sup>) en sulfadoxine/pyrimethamine (Fansidar<sup>®</sup>) of combinaties daarvan toegenomen. In de nieuwe richtlijnen voor de malariaprofylaxe van de Geneeskundige Hoofinspectie (GHI) is dan ook het aantal gebieden, waarvoor profylaxe met mefloquine (Lariam<sup>®</sup>) wordt aanbevolen, uitgebreid.<sup>1</sup> Overigens biedt in de meeste gebieden chloroquine of proguanil of een combinatie hiervan nog steeds voldoende bescherming.

Een andere wijziging is, dat de fabrikant, op basis van één prospectief onderzoek, de geregistreerde dagdosering van proguanil heeft laten verdubbelen van 100 naar 200 mg. Als enige middel dient mefloquine reeds een week voor vertrek te worden ingenomen, dit om tijdig inzicht te krijgen in het eventueel optreden van bijwerkingen. Omdat mefloquine is gecontraïndiceerd bij zwangere vrouwen en kinderen beneden twee jaar, wordt dringend ontraden dat zij reizen naar streken met resistentie tegen chloroquine of met meervoudige resistentie. Voor gebieden, waar de combinatie proguanil/chloroquine of mefloquine als profylaxe wordt voorgeschreven, wordt geadviseerd om voor een eventuele noodbehandeling aan de reiziger halofantrine (Halfan<sup>®</sup>) (Gebu 1991; 25 (12): 53-54) mee te geven.

Aangezien chemoprofylaxe in toenemende mate onvoldoende bescherming biedt, zijn maatregelen om muggebeten te voorkómen extra belangrijk. Het GHI-bulletin noemt met name het gebruik van (geïmpregneerde) muskietennetten, het dragen van beschermende kleding en het insmeren van de onbedekte huid met een mug-

genolie of -stift.

Uit diverse onderzoeken blijkt dat het met de profylaxetrouw slecht is gesteld. Enquêtes onder Amerikaanse reizigers die zonder malaria waren teruggekeerd, gaven een volledige profylaxetrouw te zien van 42%, onder Britse was dit 48%. Ongeveer één op de drie reizigers ging na terugkeer niet door met de profylactische medicatie. Gegevens over de Nederlandse reiziger zijn niet bekend maar een erg afwijkende profylaxetrouw ligt niet voor de hand.

Een analyse van uit Centraal- en West-Afrika met malaria teruggekeerde Franse reizigers liet zien dat 59% geen profylaxe had toegepast, dat 25% gedeeltelijk en 16% volledig profylaxetrouw was geweest.<sup>2</sup> Vaak werd in plaats van de combinatie chloroquine/proguanil alleen chloroquine ingenomen. Ook hadden sommigen te lage doseringen ingenomen of binnen twee weken na terugkeer de profylaxe gestaakt. Onderzoek onder Britse malariapatiënten gaf een vergelijkbaar beeld: 42% had geen, 38% gedeeltelijke en 20% volledige profylaxe toegepast.<sup>3</sup> De belangrijkste oorzaak van malaria bij reizigers is dus niet de resistentievorming maar het niet toepassen van profylaxe en op de tweede plaats een gedeeltelijke profylaxetrouw. Hiermee wordt nog eens het belang onderstreept van goede schriftelijke instructies voor het gebruik, gecombineerd met mondelinge toelichting.

1. GHI. Bulletin malaria-profylaxe. 1992, Rijswijk.
2. Chloroquine and proguanil prophylaxis in travellers to Kenya. Basco LK, Bras Le J, Charlot G, Vilde J-L, Vachon F, Coulaud J-P. Lancet 1992; 339: 63.
3. Chloroquine and proguanil prophylaxis in travellers to Kenya. Behrens RH. Lancet 1992; 339: 63.