

15 **DE BEHANDELING VAN HYPERTENSIE BIJ OUDEREN**

PRIKBORD

20 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**

Albendazol (Eskazole®) bij echinococcosis

20 **VARIATIES**

Ethinylestradiol/gestodeen (Triodeen®, Tri-Minulet®) anticonceptivum

21 **LET OP!**

Hartritmestoornissen tijdens behandeling met cisapride (Prepulsid®)
Verstoring van de menstruatie als bijwerking van NSAID's

22 **MAGISTRAAL**

Formularium magistrale receptuur

22 **ALLERLEI**

Morphini hydrochloridum/atropini sulfas injectievloeistoffen niet geregistreerd
Gouden pil 1992 uitgereikt

22 **FTO**

Prescriptiecijfers: wat en hoe?

24 **GVS IN HET KORT**

Wijzigingen februari 1993

24 **PROMOTIONELE ACTIVITEITEN**

Wakker liggen van Tolvon®

25 **BOEKENPLANK**

Richtlijn cytostatica
Adviezen voor farmacotherapie: rijke informatiebron voor FTO

De behandeling van hypertensie bij ouderen*

Inleiding

Op hogere leeftijd komen twee vormen van bloeddrukverhoging frequent voor: hypertensie die in de regel wordt gedefinieerd op basis van het diastolische bloeddrukniveau (> 90 of 95 mm Hg) en geïsoleerde systolische hypertensie (een systolische bloeddruk ≥ 160 mm Hg bij een diastolische bloeddruk < 90 mm Hg). Geïsoleerde systolische hypertensie is een probleem dat zich bij jongeren en personen van middelbare leeftijd vrijwel niet voordoet. Uit onderzoek in de open populatie blijkt dat in ons land het vóórkomen van geïsoleerde systolische hypertensie toeneemt van 7% bij personen van 60-69 jaar tot 23% bij personen ouder dan 80 jaar.¹

Beide vormen van hypertensie gaan gepaard met een aanzienlijk verhoogde kans op het ontwikkelen of verergeren van hart- en vaatziekten.² Reeds geruime tijd zijn resultaten bekend van onderzoeken naar het effect op de morbiditeit en mortaliteit van medicamenteuze behandeling van hypertensie bij voornamelijk personen van middelbare leeftijd, waaraan tevens ouderen deelnamen.³⁻⁵ Met het recent beschikbaar komen van resultaten uit onderzoeken specifiek bij personen van 60-84 jaar, is nu meer duidelijkheid ontstaan over de effectiviteit van antihypertensieve therapie bij ouderen.⁶⁻¹⁰ In het navolgende zal de nadruk liggen op deze laatste onderzoeken. ■

Onderzoeken specifiek verricht bij ouderen

Lichte tot matige diastolische hypertensie. De algemene kenmerken van vier recente onderzoeken naar het effect van behandeling van lichte tot matige hyperten-

sie bij ouderen zijn weergegeven in tabel 1. De resultaten worden vermeld in tabel 2.

Hierin wordt de procentuele verandering weergegeven in het optreden van hart- en vaatziekten en de sterfte in de behandelde groep ten opzichte van de onbehandelde groep. De gemiddelde vervolgduur van deze onderzoeken varieerde van 4-7 jaar. In vrijwel alle onderzoeken werd in de behandelde groep een vermindering van het optreden van hart- en vaatziekten en de sterfte gevonden. Uit de gezamenlijke analyse² van deze vier onderzoeken komt naar voren dat medicamenteuze behandeling van lichte tot matige hypertensie bij ouderen leidt tot een aanzienlijke, statistisch significante reductie in het optreden van niet-fatale hart- en vaatziekten van 24%. Daarnaast zien we ook een vermindering van sterfte ten gevolge van deze aandoeningen met 26% en van de totale sterfte met 9%. In absolute aantallen betekent dit dat men 1.000 hypertensieve personen van 60 jaar en ouder gedurende één jaar medicamenteus moet behandelen om drie tot negen gevallen van hart- en vaatziekten te kunnen voorkomen (tabel 3).² Jaarlijks treden echter bij gemiddeld 26 per 1.000 behandelde personen, ondanks antihypertensieve behandeling, toch hart- en vaatziekten op.

De schatting van het aantal gevallen waarbij hart- en vaatziekten kunnen worden voorkomen, komt goed overeen met de resultaten van een Australisch onderzoek¹¹ onder personen van middelbare leeftijd. Het is daarentegen beduidend beter dan hetgeen werd gevonden in het Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP)⁵ en het Medical Research Council (MRC)¹²-onderzoek, beide ver-

* M.L. Bots & dr D.E. Grobbee, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

1. Algemene kenmerken van recent gepubliceerde gecontroleerde onderzoeken naar de effecten van behandeling diastolische en geïsoleerde systolische hypertensie bij ouderen								
onderzoek	leeftijd (jaren)	bloeddruk (mm Hg)*	behandeling geneesmiddel eerste keuze	actief behandelde groep		niet-actief behandelde groep		
				aantal personen	persoon-jaren	behandeling controles	aantal personen	persoon-jaren
Diastolische hypertensie								
EWPHE ⁶	60-96	DBD 90-119 SBD 160-239	hydrochloorthiazide/triamtereen 25 mg/50 mg	416	1950	placebo	424	1960
HEP ⁷	60-79	DBD ≥ 105 SBD ≥ 170	atenolol 100 mg	419	1845	geen	465	2055
STOP ⁸	70-84	DBD ≥ 90 SBD 180-230 of DBD 105-120 ongeacht SBD	atenolol 50 mg of metoprolol 100 mg of pindolol 5 mg of hydrochloorthiazide/amiloride 25 mg/2,5 mg	812	1692	placebo	815	1698
MRC ⁹	65-74	DBD < 115 SBD 160-209	hydrochloorthiazide/amiloride 25 mg/2,5 mg of 50 mg/5 mg of atenolol 50 mg	2183	12620	placebo	2213	12735
Geïsoleerde systolische hypertensie								
SHEP ¹⁰	≥ 60	DBD < 90 SBD 160-219	chloortalidon 12,5 mg	2365	10643	placebo	2371	10670
* DBD = diastolische bloeddruk SBD = systolische bloeddruk EWPHE = European Working Party on High blood pressure in the Elderly (West-Europa/1985) HEP = Hypertension in Elderly Patients (Groot-Brittannië/1986) STOP = Swedish Trial in Old Patients (Zweden/1991) MRC = Medical Research Council interventie-onderzoek bij ouderen (Groot-Brittannië/1992) SHEP = Systolic Hypertension in the Elderly Program (VS/1992)								

2. De effectiviteit van bloeddrukbehandeling bij ouderen weergegeven als percentage verandering in het optreden van ziekte en sterfte [95% betrouwbaarheidsinterval] in de behandelde groep ten opzichte van de onbehandelde groep per 1.000 persoonjaren						
onderzoek	cerebrovasculaire sterfte	coronaire sterfte	totale cardio-vasculaire sterfte	niet-fatale cardio-vasculaire ziekten	alle fatale en niet-fatale cardiovasculaire ziekten	totale sterfte
Diastolische hypertensie						
EWPHE	-32% [-61,19]	-38% [-61,-1] [§]	-27% [-47,-1] [§]		-27% [-47,-1] [§]	-9% [-28,14]
HEP	-70% [-90,-11] [§]	-1% [-42,71]	-22% [-49,20]	-26% [-49,7]	-25% [-43,0] [§]	-3% [-31,37]
STOP	-76% [-96,-9] [§]	-2% [-74,266]	-56% [-79,-8] [§]		-38% [-55,-14] [§]	-43% [-63,-13] [§]
MRC	-12% [-44,37]	-22% [-41,4]	-9% [-27,12]	-23% [-40,-2] [§]	-17% [-29,-2] [§]	-3% [-18,14]
gezamenlijk*	-35% [-52,-11][§]	-23% [-38,-4][§]	-26% [-38,-13][§]	-24% [-38,-7][§]	-24% [-33,-14][§]	-9% [-19,2]
Geïsoleerde systolische hypertensie						
SHEP	-29% [-69,59]	-20% [-43,13]	-20% [-20,5]	-27% [-43,-6] [§]	-33% [-44,-20] [§]	-13% [-27,5]

* Gezamenlijke analyse van de onderzoeksresultaten.²
[§] Statistisch significant (p < 0,05)

3. De effectiviteit van bloeddrukbehandeling bij ouderen weergegeven als absoluut verschil in het optreden van ziekte en sterfte [95% betrouwbaarheidsinterval] in de behandelde groep ten opzichte van de onbehandelde groep per 1.000 persoonjaren						
onderzoek	cerebrovasculaire sterfte	coronaire sterfte	totale cardio-vasculaire sterfte	niet-fatale cardio-vasculaire ziekten	alle fatale en niet-fatale cardiovasculaire ziekten	totale sterfte
Diastolische hypertensie						
EWPHE	-5 [-12,2]	-9 [-18,0]	-13 [-26,0]		-13 [-26,0]	-7 [-24,10]
HEP	-5 [-9,-1] [§]	0 [-7,7]	-5 [-15,4]	-9 [-20,2]	-14 [-29,0]	-1 [-10,12]
STOP	-6 [-12,-1] [§]	-1 [-5,3]	-1 [-2,0] [§]		-3 [-4,-1] [§]	-1 [-5,3]
MRC	0 [-2,1]	-2 [-4,0]	-2 [-5,0]	-3 [-5,0] [§]	-4 [-8,0] [§]	-2 [-6,1]
gezamenlijk*	-1 [-3,0][§]	-2 [-4,0]	-4 [-6,-1][§]	-2 [-3,-1][§]	-6 [-9,-3][§]	-3 [-7,1]
Geïsoleerde systolische hypertensie						
SHEP	0 [-1,5]	-1 [-3,1]	-2 [-5,1]	-2 [-3,-1] [§]	-11 [-16,-7] [§]	-3 [-7,1]

* Gezamenlijke analyse van de onderzoeksresultaten.²
[§] Statistisch significant (p < 0,05)

richt onder personen van middelbare leeftijd. Dit verschil komt goed tot uitdrukking bij een vergelijking van de resultaten van het MRC-onderzoek onder ouderen met die van het MRC-onderzoek onder personen van middelbare leeftijd (tabel 4).¹³ Het gunstige resultaat bij ouderen kan worden toegeschreven aan een hogere absolute kans op hart- en vaatziekten bij ouderen ten opzichte van jongeren.

Geïsoleerde systolische hypertensie. Het Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) werd verricht onder 4.736 mannen en vrouwen van 60 jaar of ouder met een geïsoleerde systolische hypertensie (systolische bloeddruk \geq 160 mm Hg én diastolische bloeddruk < 90 mm Hg).¹⁰ De deelnemers werden met een placebo of chloortalidon 12,5 mg behandeld. Bij een onvoldoende bloeddrukdaling (< 20 mm Hg) werd als eerste stap een verdubbeling van de dosering chloortalidon van 12,5 naar 25 mg ingesteld. Vervolgens kon, bij onvoldoende resultaat, als tweede stap atenolol 25 mg worden toegevoegd. Indien nodig kon de dosering atenolol worden verdubbeld tot 50 mg. Bij een contra-indicatie voor atenolol werd in plaats daarvan het in ons land als obsoleet beschouwde reserpine 0,05 mg(l) toegevoegd. De medicatiestatus was na vijf jaar in de actief behandelde groep als volgt: 46% gebruikte alleen chloortalidon (30%: 12,5 mg en 16%: 25 mg), 23% tevens atenolol (11%: 25 mg en 12%: 50 mg), 21% 'andere actieve medicatie' en 9% geen medicatie. Dit betekent dat 46% alleen het diureticum gebruikte en 23% de combinatie diureticum/ β -blokker. Van de placebogroep werd na vijf jaar 44% in verband met een verhoogde bloeddruk met an-

tihypertensiva behandeld. Na een gemiddelde behandelingsduur van 4,5 jaar werd een significante vermindering gevonden in het optreden van fatale en niet-fatale cerebrovasculaire aandoeningen van 36% [95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 18-54]. In absolute getallen betrof dit het voorkómen van het optreden van 30 niet-fatale en fatale cerebrovasculaire accidenten per 1.000 behandelde personen met geïsoleerde systolische hypertensie over een periode van vijf jaar. Daarnaast bleek antihypertensieve behandeling te leiden tot een significante vermindering in het optreden van niet-fatale en fatale ischemische hartziekten van 27% [95% BI 4-40]. De daling in totale sterfte van 13% was echter niet-significant. Men dient zich te realiseren dat de resultaten van het SHEP-onderzoek werden verkregen bij een geselecteerde groep personen, bij wie in de regel sprake was van een ongecompliceerde geïsoleerde systolische hypertensie. In hoeverre deze selectie van invloed is op de toepassing van de bevindingen in de praktijk is vooralsnog onduidelijk. Bevestiging van de resultaten uit SHEP door andere onderzoeken¹⁴ is van belang voor het trekken van meer definitieve conclusies. ■

Generaliseerbaarheid van de resultaten

Het is de vraag of bovengenoemde onderzoeksresultaten van toepassing zijn op de Nederlandse situatie.¹⁵ Van belang hierbij zijn de definitie van hypertensie, de manier van vaststellen van de verhoogde bloeddruk en de

4. Het aantal medicamenteus te behandelen personen met hypertensie dat gedurende één jaar moet worden behandeld om het optreden van één beroerte of coronaire hartziekte te voorkomen. Resultaten afkomstig van beide MRC-onderzoeken. ¹³		
behandeling	MRC bij middelbare leeftijd ¹²	MRC bij ouderen ⁹
Beroerte		
Diuretica	566	286
β-blokkers	1423	556
Coronaire hartziekte		
Diuretica	geen gunstig effect aantoonbaar	200
β-blokkers	geen gunstig effect aantoonbaar	geen gunstig effect aantoonbaar

vraag op welke patiënten de resultaten betrekking hebben. In de onderzoeken werd hypertensie vastgesteld na een aantal herhaalde metingen, en gedefinieerd in overeenstemming met de richtlijnen van de Nederlandse Hypertensie Consensus.¹⁶

Voor de onderzoeken zijn uitsluitingscriteria gehanteerd, die deels voortkwamen uit onderzoekstechnische motieven, en deels het gevolg waren van contra-indicaties voor de in het onderzoek gebruikte geneesmiddelen: diuretica en β-blokkers. Zo werden bijvoorbeeld in het MRC-onderzoek bij ouderen, personen uitgesloten met een secundaire vorm van hypertensie, met decompensatio cordis, met insuline-afhankelijke diabetes mellitus alsmede personen met een recent doorgemaakt infarct of cerebrovasculaire aandoening. Daarnaast werden personen uitgesloten bij wie een laag kaliumgehalte (< 3,4 mmol/l) werd gevonden en bij wie nier- of leverlijden of een mogelijk aanwezige maligniteit werd vastgesteld.⁹ ■

Praktische toepasbaarheid

Invloed van risicofactoren. Uit het MRC-onderzoek bij ouderen kwam naar voren dat het gunstige effect van behandeling in absolute aantallen voor vrouwen in alle leeftijdsgroepen geringer was dan voor mannen.⁹ Dit was voornamelijk het gevolg van het verschil in het optreden van hart- en vaatziekten tussen mannen en vrouwen. Het geeft aan dat de verhouding tussen de voordelen van medicamenteuze behandeling van ouderen met hypertensie en de eventuele eraan verbonden risico's speciale aandacht verdient.

Zoals dat ook voor personen van middelbare leeftijd geldt, is het aannemelijk dat voor de oudere hypertensiepatiënt de aanwezigheid van andere cardiovasculaire risicofactoren van belang is voor het al dan niet beginnen met antihypertensieve behandeling. Enerzijds hebben deze ouderen een sterker verhoogde kans op het krijgen van hart- en vaatziekten. Anderzijds zouden andere, aanwezige cardiovasculaire risicofactoren mogelijk het effect van de behandeling van hypertensie op het optreden van hart- en vaatziekten ongunstig kunnen beïnvloeden. Zo kwam bijvoorbeeld uit het MRC-onderzoek bij ouderen naar voren dat het gunstige effect van medicamenteuze therapie van hypertensie sterk verminderde wanneer de personen tevens rookten.⁹ Stoppen met roken is een advies dat dus samen dient te gaan met deze behandeling. De synergistische effecten van andere niet-medicamenteuze maatregelen, zoals gewichtsvermindering, natriumbeperving en matiging van alcoholconsumptie, zijn bij de oudere patiënt

5. Percentage personen per jaar waarbij de genoemde bijwerkingen leidden tot terugtrekking uit het MRC-onderzoek bij ouderen ⁹			
	diureticum	β-blokker	placebo
gestoorde glucosetolerantie	0.69*	0.58*	0.27
jicht	0.44*	0.00	0.01
huidafwijkingen	0.39*	[]	0.11
spierkrampen	0.52*	0.10	0.01
misselijkheid	0.74*	0.41*	0.11
duizeligheid	0.74*	1.06*	0.12
Raynaud-fenomeen	0.06	1.13*	0.03
dyspnoe	0.08	2.29*	0.11
lethargie	0.41	1.91*	0.20
hoofdpijn	0.25	0.72*	0.11
lage polsrequentie	0.00	2.80*	0.00

* significant verschillend van placebo; [] niet vermeld

nog onvoldoende bestudeerd.² Het is echter wel aannemelijk dat deze maatregelen effectief zullen zijn.

Tot welke leeftijd behandelen? Hoewel uit de beschikbare onderzoeksgegevens blijkt dat behandeling van hypertensie bij personen van 60 jaar of ouder effectief is wat het verminderen van het optreden van hart- en vaatziekten betreft, komt tevens naar voren dat dit effect afneemt met het stijgen van de leeftijd. In het European Working Party on High blood pressure in the Elderly (EWPHE)-onderzoek kon geen gunstig effect van de behandeling meer worden aangetoond, wanneer deze na het 80e levensjaar begon.⁶ Deze gegevens worden ondersteund door de resultaten van het Swedish Trial on Old Patients with hypertension (STOP)-onderzoek.⁸ Hieruit bleek dat na het 80e levensjaar de gunstige effecten van antihypertensieve behandeling duidelijk afnamen. Er is dus onvoldoende reden om bij personen boven de 80 een dergelijke behandeling in te stellen, tenzij de bloeddruk sterk is verhoogd of samengaat met complicaties, zoals hartfalen of angina pectoris.¹⁷ De vraag of de behandeling van personen die 80 jaar worden en reeds worden behandeld, dient te worden veranderd, kan niet goed worden beantwoord, aangezien gegevens hierover ontbreken. Vooral nog lijkt er geen reden te zijn om de behandeling te staken bij personen boven de 80 die reeds langere tijd dankzij geneesmiddelen een goed gereguleerde bloeddruk hebben. Mogelijk zou een voorbehoud moeten worden gemaakt ten aanzien van personen van 80 jaar en ouder met geïsoleerde systolische hypertensie.¹⁰

Tot welke bloeddrukwaarde behandelen? Tevens is de vraag gerechtvaardigd tot welke waarde de systolische en diastolische waarde zou moeten worden verlaagd. De behandeling in de onderzoeken was gericht op een verlaging van de geïsoleerde systolische bloeddruk tot tenminste 160 mm Hg, of in ieder geval met 20 mm Hg ten opzichte van het uitgangsniveau.⁶⁻¹⁰ Een optimale hoogte van de systolische bloeddruk als uitgangspunt voor behandeling kan op basis van de beschikbare resultaten niet worden vastgesteld. In ieder geval dient te worden gestreefd naar een geleidelijke daling van de bloeddruk.

Voor de diastolische bloeddruk is in verschillende onderzoeken naar een verlaging gestreefd tot beneden de 90 mm Hg. In een aantal onderzoeken werd een sterke afname van de incidentie van het acute myocardinfarct gevonden, die lineair verliep met een verlaging van de diastolische bloeddruk naar 85-95 mm Hg. Beneden deze bloeddruk nam de incidentie echter weer toe (zgn. J-curve).¹⁸⁻²⁰ Over het hieraan ten grondslag liggende mechanisme bestaat nog veel discussie. Volgens de thans beschikbare gegevens lijkt dit verband echter onafhankelijk te zijn van

6. Richtlijnen voor gebruik van antihypertensieve medicatie bij ouderen met verhoogde bloeddruk, bij wie tevens sprake is van co-morbiditeit							
Bestaande co-morbiditeit							
	geen	angina pectoris	cara	decompensatio cordis	diabetes mellitus	lijcht	perifeer vaatlijden
Eerste keuze	diureticum (kaliumsparend)	β -blokker calciumantagonist	diureticum (kaliumsparend)	diureticum (kaliumsparend)	ACE-remmer	β -blokker	calciumantagonist
Alternatieve keuze	β -blokker	diureticum (kaliumsparend) ACE-remmer	ACE-remmer calciumantagonist	ACE-remmer	calciumantagonist	ACE-remmer calciumantagonist	diureticum (kaliumsparend)
(Relatieve) contra-indicatie			β -blokker	β -blokker calciumantagonist	diureticum (kaliumsparend) β -blokker	diureticum	β -blokker ACE-remmer

- gebaseerd op resultaten van diverse onderzoeken en consensus hypertensie.^{13 17}
- uiteindelijke keuze gebaseerd op individuele patiënt kenmerken en andere therapeutisch overwegingen

een eventuele medicamenteuze behandeling van hypertensie.²¹ Een sterke aanwijzing hiervoor is dat het J-vormige verband bij het Hypertension in Elderly Patients in primary care (HEP)-onderzoek zowel werd gevonden bij de behandelde als bij de niet-behandelde groep.⁷ In de onderzoeken bij ouderen is het nut van behandeling van een diastolische bloeddruk beneden 95 mm Hg niet overtuigend aangetoond.²² Voor de oudere patiënt lijkt een geleidelijke verlaging van de diastolische bloeddruk tot ongeveer 85-95 mm Hg echter een redelijk en veilig doel van de behandeling. ■

Bijwerkingen van behandeling

Veroudering wordt gekarakteriseerd door fysiologische veranderingen die de distributie, het metabolisme en de excretie van geneesmiddelen beïnvloeden. Hierdoor zullen bij eenzelfde dosering bij ouderen eerder bepaalde effecten optreden dan bij jongeren.²³ Ook andere, aanwezige ziekten kunnen hierop van invloed zijn. Over het algemeen kan worden aangenomen dat het maximale antihypertensieve effect reeds kan worden bereikt met lage doseringen diuretica of β -blokkers. Hogere doseringen hebben geen additionele bloeddrukverlagende werking, maar doen wel de biochemische en metabole veranderingen en klachten toenemen.²⁴

In tabel 5 wordt het percentage personen per jaar weergegeven waarbij bijwerkingen leidden tot terugtrekking uit het MRC-onderzoek bij ouderen.⁹

Personen die werden behandeld met een β -blokker bleken vaker bijwerkingen te ondervinden dan personen die een diureticum gebruikten. Men dient zich echter wel te realiseren dat dit onderzoek niet dubbelblind is uitgevoerd. De ongunstige effecten van de antihypertensiva op een aantal metabole parameters blijken zeer mee te vallen. Te meer daar in deze onderzoeken een niet onaanzienlijk deel van de behandelde groep patiënten zowel een diureticum als een β -blokker gebruikte. ■

Keuze van het antihypertensivum

In de tot nu toe verrichte onderzoeken naar het effect van behandeling van hypertensie bij ouderen op morbiditeit en mortaliteit hebben diuretica centraal gestaan. De resultaten geven aan dat met behulp van een laag gedoseerd thiazidediureticum (of een kaliumsparende combinatie) een vermindering van het optreden van cerebrovasculaire aandoeningen en ischemische hartziekten kan worden be-

reikt. Bijwerkingen van de gebruikte diuretica blijken in de praktijk beperkt te zijn. De resultaten met β -blokkers bij de oudere patiënt met hypertensie zijn enigszins teleurstellend. Uit het HEP- en MRC-onderzoek bij ouderen kwam naar voren dat het gebruik van atenolol niet leidt tot een vermindering van het optreden van coronaire hartziekte.^{7 9} Deze resultaten geven steun aan de opvatting dat een β -blokker bij ouderen met een ongecompliceerde hypertensie niet dient te worden beschouwd als eerste keus geneesmiddel. Er is echter onvoldoende basis om patiënten die reeds met een β -blokker worden behandeld over te zetten op een diureticum. De gegevens van het STOP- en SHEP-onderzoek laten daarentegen zien dat β -blokkers effectief kunnen worden gecombineerd, wanneer met een diureticum of een β -blokker een onvoldoende bloeddrukdaling kan worden bereikt. Een recent, groot, patiënt-controle onderzoek heeft nieuwe aanwijzingen opgeleverd dat niet-kaliumsparende diuretica het risico op plotselinge hartdood kunnen vergroten. Hierbij leek het risico overigens af te nemen met de leeftijd en de duur van het gebruik.²⁵

Bij ouderen met hypertensie, die in verband met aanwezige co-morbiditeit of contra-indicaties niet in aanmerking komen voor behandeling met een diureticum of een β -blokker, kan voor een ACE-remmer of een calciumantagonist worden gekozen. De keuze voor één van deze middelen zou kunnen worden bepaald door het farmacologisch profiel van het geneesmiddel, passend bij de te behandelen patiënt (Gebu 1990; 24: 45-48). Voor een aantal ziektebeelden is dit weergegeven in tabel 6.^{13 17} Hierbij valt op te merken dat behandeling met β -blokkers de voorkeur verdient bij hypertensieve patiënten met een coronaire hartziekte. Wel dient men zich te realiseren dat de effecten op de lange termijn van deze geneesmiddelen, in tegenstelling tot die van de diuretica en de β -blokkers, op het optreden van hart- en vaatziekten en sterfte als gevolg van hypertensie, nog moeten worden onderzocht.

Het is uiteraard van belang dat naast een weloverwogen keuze van het geneesmiddel goede voorlichting aan de patiënt plaatsvindt. Tenslotte geldt de aanbeveling dat met een lage dosering dient te worden begonnen, en dat bij een onvoldoende bloeddrukverlaging een toevoeging van een geneesmiddel uit een andere 'klasse' de voorkeur verdient boven een verhoging van de dosering.^{13 19} ■

Conclusie en samenvatting

Voor diastolisch bepaalde hypertensie bij personen van 60-80 jaar geldt dat medicamenteuze verlaging van de bloeddruk leidt tot een aanzienlijke vermindering van het optreden van ischemische hartziekten en cerebrovasculaire aandoeningen. Drie tot negen gevallen van hart- en vaatziekten worden voorkómen of uitgesteld als 1.000 personen een jaar worden behandeld. Evenals bij jongere personen dienen naast het bloeddrukkniveau ook andere cardiovasculaire risicofactoren in de overweging, om al dan niet te behandelen, te worden betrokken. Indien het roken niet wordt gestaakt, wordt het gunstige effect van antihypertensieve therapie grotendeels teniet gedaan. Op dit moment zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het nut van het nieuw instellen van medicamenteuze behandeling van hypertensie bij personen van 80 jaar of ouder bij wie nog geen cardiovasculaire complicaties aanwezig zijn. Er bestaat geen wetenschappelijke basis voor een verandering van het type antihypertensivum bij oudere personen bij wie de bloeddruk op dit moment goed is ingesteld met één van de bestaande antihypertensiva. Voor de oudere patiënt met een diastolische hypertensie lijkt een geleidelijke verlaging van de diastolische bloeddruk tot ongeveer 85-95 mm Hg

een redelijk en veilig doel van de behandeling. Voor personen met geïsoleerde systolische hypertensie zijn er nu aanwijzingen dat een geleidelijke daling van de systolische bloeddruk tot tenminste 160 mm Hg, of in ieder geval een daling van minimaal 20 mm Hg, een na te streven einddoel is. De resultaten van twee onderzoeken laten zien dat een β -blokker bij personen van hogere leeftijd met een ongecompliceerde hypertensie niet zonder meer geldt als eerste keuze geneesmiddel. Laaggedoseerde (kaliumsparende)²⁵ diuretica lijken voordelen te hebben. Bij de aanwezigheid van een coronaire hartziekte (angina pectoris, myocardinfarct) daarentegen verdient behandeling met een β -blokker juist de voorkeur (tabel 6). Aanbevolen wordt bij oudere personen met een verhoogde bloeddruk de keuze van het voor te schrijven antihypertensivum af te stemmen op de eventueel aanwezige co-morbiditeit en contra-indicaties voor het te gebruiken geneesmiddel. Mocht er sprake zijn van een onvoldoende bloeddrukverlaging, dan verdient de toevoeging van een geneesmiddel uit een andere 'klasse' de voorkeur boven een verhoging van de dosering. De vraag of een meer actieve opsporing en behandeling van ouderen met hypertensie nu is aangewezen, kan in het bestek van dit artikel niet worden beantwoord en vereist een nadere afweging van kosten en baten. ■

Trefwoorden: hypertensie; behandeling van -; ouderen

Stofnaam

atenolol
chloortalidon
hydrochloorthiazide (25 mg)/
amiloride (2,5 mg)
hydrochloorthiazide/
triamtereen
metoprolol
pindolol

Merknaam®

Atenolol (merkloos, div.fabr.), Tenormin, Unibloc
Chloortalidon (merkloos, div.fabr.), Hygroton
Hydrochloorthiazide/amiloride (merkloos, div.fabr.),
Moduretic Mitis
Hydrochloorthiazide/triamtereen (merkloos, div.fabr.),
Dylenzide
Lopresor, Metoprolol (merkloos, div.fabr.), Selokeen
Pindolol (merkloos, div.fabr.), Viskeen

Literatuurreferenties

- Ouweland FA van, Grobbee DE, Jong PTVM de, Hofman A. Oorzaken en preventie van chronische ziekten bij ouderen; Het Erasmus Rotterdam Gezondheid en Ouderen onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 574-577. Getallen zijn beschikbaar, maar nog niet gepubliceerd.
- Bots ML, Grobbee DE, Hofman A. High blood pressure in the elderly. Epidemiol Rev 1991; 13: 294-314.
- Management Committee. Treatment of mild hypertension in the elderly. Med J Aust 1981; 2: 398-402.
- Veterans Administration Cooperative Study group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. III. Influence of age, diastolic pressure and prior cardiovascular disease; further analysis of side effects. Circulation 1972; 45: 991-1004.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. II. Mortality by race, sex and age. JAMA 1979; 242: 2572-2577.
- Amery A, Birkenhäger WH, Brixko P, Bulpitt CJ, Clement D, Deruyttere M et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985; 1: 1349-1354.
- Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. Br Med J 1986; 293: 1145-1151.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP-hypertension). Lancet 1991; 338: 1281-1285.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Br Med J 1992; 304: 405-412.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-3264.
- Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet 1980; 1: 1261-1267.
- Medical Research Council working party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985; 291: 97-104.
- Beard K, Bulpitt C, Mascie-Taylor H, O'Malley K, Sever P, Webb S. Management of elderly patients with sustained hypertension. Br Med J 1992; 304: 412-416.
- Staessen J, Amery A, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, Cox J, Leeuw P de, et al. Syst-Eur - a multicenter trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: first interim report. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19: 120-125.
- Birkenhäger WH, Amery A. Indicaties voor behandeling van ouderen met verhoogde bloeddruk. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 1753-1756.
- Grobbee DE, Birkenhäger WH. Begripsbepaling. Nederlandse Consensusbijeenkomst Diagnostiek en behandeling van hypertensie. Hart Bull 1990; 21: 159-163.
- Duchateau AMJA, Jansen PAF, Jong PE de, Leeuw PW de, Man in 't Veld AJ. Medicamenteuze behandeling. Nederlandse Consensusbijeenkomst Diagnostiek en behandeling van hypertensie. Hart Bull 1990; 21: 181-187.
- Cruickshank JM. Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. Br Med J 1988; 297: 1227-1230.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Clement D, Leeuw P de, Fagard R, Fletcher AE et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. Br Med J 1989; 298: 1552-1556.
- Cox JP, O'Brien E, O'Malley K. The J-shaped curve in elderly hypertensives. J Hypertens 1992; 10 (suppl): S17-S23.
- Fletcher AE, Bulpitt CJ. How far should blood pressure be lowered? N Engl J Med 1992; 326: 251-254.
- Grobbee DE, Leeuw PW de. Waarde van behandeling van hoge bloeddruk. Hart Bull 1990; 21: 171-175.
- Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. N Engl J Med 1989; 321: 303-309.
- Birkenhäger WH, Leeuw PH de. Farmacotherapie bij lichte en matige hypertensie. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 1776-1781.
- Hoes AW. Non-potassium sparing diuretics and sudden cardiac death in hypertensive patients: A pharmacoepidemiologic approach [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1992.

Geneesmiddelen bulletin

PRIK BORD

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 februari 1993, inkooprijzen excl. BTW.

Albendazol

Eskazole® (SmithKline Beecham Farma BV)
Tablet 400 mg

behandeling echinococcosis

Echinococcosis is een in ons land (nog) weinig vóórkommende worminfectie die wordt veroorzaakt door de voornamelijk via honden overgebrachte lintworm *Echinococcus granulosus*. De ziekte wordt met name aangetroffen bij immigranten uit het gebied rond de Middellandse Zee. In grote delen van Midden-Europa is tevens sprake van de vooral via vossen overgebrachte *Echinococcus multilocularis*.

Het qua structuur sterk op mebendazol lijkende albendazol, is het eerste geneesmiddel dat in Nederland is geregistreerd voor de behandeling van echinococcosis, een infectie met de larve van de hondelintworm. Deze larve kan zich ontwikkelen tot een hydatidecyste. Albendazol is geïndiceerd indien een operatie onmogelijk is vanwege de plaats van de cyste of vanwege de aanwezigheid van meerdere cysten. Verder kan het worden toegepast als pre- of postoperatieve medicatie bij chirurgische ingrepen.

Het voordeel van albendazol boven mebendazol komt vooral tot uiting in de farmacokinetische eigenschappen. Albendazol wordt beter gesorbeerd dan mebendazol, waardoor een groter gedeelte van de werkzame stof in de cyste terecht komt. Albendazol wordt verder na resorptie snel gemetaboliseerd tot de belangrijkste actieve metaboliet albendazolsulfoxide. Mebendazol wordt echter snel omgezet in inactieve metabolieten, waardoor hoge doseringen noodzakelijk zijn, die aanleiding kunnen geven tot ernstige bijwerkingen. Overigens gaat bij gewone worminfecties, die tot de darm beperkt zijn, de voorkeur uit naar een middel dat plaatselijk zijn werking uitoefent, zoals mebendazol.

Uit diverse vergelijkende onderzoeken blijkt dat albendazol bij echinococcosis in het algemeen effectiever is dan mebendazol. Het resultaat van de behandeling is bij de individuele patiënt echter vaak onvoorspelbaar. Bij 20-40% van de patiënten treedt geen of nauwelijks effect op. De resultaten zijn het beste bij aanwezigheid van cysten in de lever en beter bij infecties door *E. granulosus* dan door *E. multilocularis*. Het is nog niet aangetoond dat met albendazol radicale genezing kan worden bereikt.

Omdat bij gebruik van albendazol een verhoging van leverenzymwaarden (transaminasen) frequent vóórkomt, wordt aanbevolen vóór aanvang van de kuur en tijdens de behandeling elke twee weken leverfunctietests uit te voeren. Als bijwerkingen kunnen verder vóórkomen: maag-darmstoornissen (maagpijn, misselijkheid en braken), hoofdpijn, alopecia en huiduitslag. Daarnaast is melding gemaakt van reversibele beenmergdepressie (neutropenie) en hepatotoxiciteit. Vanwege de onvoorspelbaarheid van het tijdstip van optreden van deze ernstige bijwerkingen, is nauwkeurige controle tijdens de behandeling aangewezen. Gebruik van albendazol tijdens de zwangerschap is vanwege de teratogene eigenschappen absoluut gecontraïndiceerd. Vrouwen in de vruchtbare

leeftijd dienen adequate anticonceptie toe te passen tijdens en tot één maand na het beëindigen van de therapie. Ook door vrouwen die borstvoeding geven, mag het niet worden gebruikt. Er zijn geen gegevens bekend over gebruik bij kinderen jonger dan zes jaar.

De gebruikelijke dosering is 400 mg 2 dd gedurende vier weken. Het maximale aantal kuren bedraagt drie, waarbij tussen twee kuren twee weken moet worden gewacht. Dit is noodzakelijk omdat na 3-4 weken zelfinductie van het metabolisme optreedt met als gevolg verlaging van de bloedspiegels van de werkzame metaboliet. De prijs van een kuur is zeer hoog.

Plaatsbepaling

Bij de behandeling van worminfecties door *Echinococcus granulosus* of *multilocularis* heeft operatieve therapie de voorkeur. Indien operatie niet mogelijk of ongewenst is, kan medicamenteuze therapie onder strikte controle worden overwogen. Albendazol blijkt in het algemeen bij echinococcosis effectiever te zijn dan mebendazol. Het resultaat van de behandeling is moeilijk te voorspellen. Bij een niet onaanzienlijk gedeelte (20-40%) is er geen of nauwelijks effect. Het is nog niet aangetoond dat met albendazol radicale genezing kan worden bereikt. De prijs van een kuur is zeer hoog.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdos	kuurprijs
albendazol	Eskazole	800 mg	445,10

ALLERLEI

Ethinylestradiol/gestodeen

Triodeen® (Schering Nederland BV) en Tri-Minulet® (Wyeth Laboratoria BV)
driefasenanticonceptivum

Triodeen® en Tri-Minulet® zijn twee merknamen van exact hetzelfde

driefasenanticonceptivum.

Triodeen®/Tri-Minulet® bevat 6 dragees ethinylestradiol/gestodeen 30/50 mcg, 5 dragees van 40/70 mcg en 10 van 30/100 mcg. Het progestageen gestodeen (75 mcg) is ook aanwezig in de éénfasepreparaten Femodeen® en Minulet®. De andere verkrijgbare driefasenanticonceptiva zijn combinaties van ethinylestradiol en levonorgestrel (Trigynon®/Trinordiol®) en van ethinylestradiol en norethisteron (Trinovum®).

Er wordt wel gesteld dat de toename van de dosering van gestodeen in drie stappen vanaf het begin van de cyclus, de fysiologische cyclus beter zou benaderen en de kans op bijwerkingen zou verkleinen. Vergelijkend onderzoek met éénfasepreparaten, zoals Femodeen® of Minulet®, ontbreekt echter.

Verder zou gestodeen minder androgene eigenschappen bezitten en in een lagere dosering worden toegepast dan andere progestageenen, waardoor het cardiovasculaire risico voor de pilgebruikster zou worden verminderd. Triodeen® gaf, in tegenstelling tot Trigynon®/Trinordiol®, in één klein onderzoek na één jaar een significante verlaging van de verhouding LDL/HDL. Bij Mercilon® en Marvelon® is dit eveneens aangetoond. Bovendien is de klinische betekenis van deze vervangende parameters voor wat de morbiditeit en mortaliteit betreft nog geheel onbekend. (Gebu Prikbord 1991; 25 (9): 35-36 over 3^e-generatie anticonceptiva).

Ook wat de overige bijwerkingen betreft lijkt Triodeen®/Tri-Minulet® zich niet van andere anticonceptiva te onderscheiden. In twee onderzoeken werd het dubbelblind vergeleken met de twee andere driefasenpreparaten. Het enige significante verschil met Trigynon®/Trinordiol® lijkt een iets lagere frequentie van kleine vaginale bloedingen te zijn. Het is niet natuurlijker of onnatuurlijker dan andere orale anticonceptiva.

Plaatsbepaling

Het driefasenpreparaat Triodeen®/Tri-Minulet® met gestodeen als progestageen lijkt zich in de praktijk niet te onderscheiden van Trinovum® met norethisteron en van Trigynon®/Trinordiol® met levonorgestrel. Het enige significante verschil met Trigynon®/Trinordiol® lijkt een iets lagere frequentie van kleine vaginale bloedingen te zijn. Eventuele voordelen ten opzichte van éénfaseanticonceptiva zijn niet door middel van vergelijkend onderzoek vastgesteld. Het is niet natuurlijker of onnatuurlijker dan andere orale anticonceptiva.

LET OP!

Hartritestoornissen tijdens behandeling met cisapride

Van cisapride (Prepulsid®) was tot nu toe één geval bekend waarbij de toepassing samenhangt met verschijnselen van tachycardie. Onlangs werden zeven bij de WHO gemelde gevallen beschreven, afkomstig uit België, Australië, Groot-Brittannië en ons land. Daarin wordt cisapride in verband gebracht met storingen van het hartritme.¹ Vier gevallen betroffen palpitaties (bij 2 patiënten in samenhang met pijn in de borst en arm), één betrof tachycardie in combinatie met hypertensie, twee hadden betrekking op extrasystolen (waarvan 1 supraventriculair). In zes van de zeven gevallen was de dosering lager dan of gelijk aan de gebruikelijke 30 mg/dag. Staken leidde tot normalisering van de hartslag. Bij de drie patiënten die cisapride opnieuw kregen toegediend, kwamen de verschijnselen terug. Het mechanisme, als gevolg waarvan deze bijwerking optreedt, is onbekend. Een mogelijke verklaring zou de gelijkenis in structuur kunnen zijn met metoclopramide en procainamide, waarvan bij beide tachycardie is beschreven. Anderen zien stimulatie van serotonine-4-receptoren als oorzaak. Blijkens een Engels systeem, dat bijwerkingen registreert en

evalueert, zou de bijwerking slechts in een frequentie van 0,8 op 1000 voorschriften vóórkomen.

1. Olsson S, Edwards IR. Tachycardia during cisapride treatment. *BMJ* 1992; 305: 748-749.

Verstoring van de menstruatie door antiflogistische analgetica (NSAID's)

De Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (Lareb), vestigde recent de aandacht op de mogelijkheid dat het gebruik van een NSAID de menstruatie kan verstoren.¹ Bij twee vrouwen werd het gebruik van diclofenac en bij één vrouw van indometacine in de periode voorafgaande aan de menstruatie, gevolgd door een sterke vermindering of zelfs het overslaan van de menses. Deze waarnemingen passen bij enkele eerdere berichten dat NSAID's, ingenomen vanwege dysmenorroe, de menstruatie kunnen onderbreken.²

In klinisch onderzoek is gevonden dat gebruik van NSAID's bij dysmenorroe vermindering van het volume menstratiebloed tot gevolg kan hebben. In samenhang met het in Nederland niet-geregistreerde mefenaminezuur werd eenmaal eerder gerapporteerd dat uitstel van de menstruatie was opgetreden. In een ander onderzoek werd een geval van 'functionele amenorroe' gerapporteerd, echter zonder dat de mogelijkheid van een bijwerking van het gebruikte NSAID werd overwogen.

De menstruatie staat onder invloed van prostaglandinen. Prostaglandine F veroorzaakt vasoconstrictie en speelt een rol bij de initiëring van de afstoting van het endometrium. Prostaglandine E en prostacycline veroorzaken vasodilatatie en zijn van invloed op het verloop van de menstruatie. De remmende werking van NSAID's op het enzym cyclooxygenase zou dus het effect op de menstruatie kunnen verklaren.

Vrouwelijke patiënten die een NSAID gebruiken dienen over de mogelijkheid van beïnvloeding van de menstruatie te worden geïnformeerd.

stofnaam	merknaam®	prijs 28 dagen	bijbetaling
ethinylestradiol/ gestodeen	Triodeen, Tri-Minulet	8,53	2,18
ethinylestradiol/ norethisteron	Trinovum	6,33	
ethinylestradiol/ levonorgestrel	Trigynon Trinordiol	6,35 5,75	

1. Meyboom RHB, Bemt PLMA van den, Koning GPH de. Verstoring van de menstruatie door antiflogistische analgetica (NSAID's). Pharm Weekbl 1993; 128: 78-79.
2. Meyboom RHB, Bonsema K, Huisman-Klein Haneveld PM. Kan naproxen de menstruatie verstoren? Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 1326-1327.

MAGISTRAAL

Formularium magistrale receptuur

Door vier huisartsen en twee apothekers uit Almelo is het initiatief genomen om een formularium met adviezen voor magistrale receptuur voor de eerste lijn samen te stellen. De adviezen zijn voornamelijk ontleend aan het FNA, het Farmacotherapeutisch Kompas en de rubriek 'Magistraal' in dit blad.

Het resultaat is een handzaam boekje waarin in aparte hoofdstukken achtereenvolgens aan de orde komen: het zenuwstelsel, het maag-darmkanaal, de ademhalingsorganen, de mond, keel, neus en het oor, het oog en tenslotte de huid. Aangezien bij ruim 80% van de magistrale receptuur sprake is van huidmiddelen, zal het geen verbazing wekken dat meer dan de helft van het aantal bladzijden hieraan is gewijd. Het is tegelijkertijd het meest nuttige gedeelte van het formularium. Voor veel huidaanandoeningen kunnen in de apotheek bereide middelen worden toegepast, zodat direct via de index met indicaties het voorkeursmiddel en de bijbehorende dosering kunnen worden opgezocht. Bij diverse andere indicaties hebben in de apotheek bereide geneesmiddelen een beperkte of geen plaats. Het boekje is dus vooral nuttig als een huidformularium voor de eerste lijn, waarmee de receptuur kan worden gerationaliseerd en gestandaardiseerd. Voor hen die reeds beschikken over een eigen, algemeen formularium, kan het dienen als bron om de magistrale receptuur hierin te integreren of aan te passen.

Formularium magistrale receptuur Almelo; 36 pagina's. Te bestellen door f 10,- over te maken op gironummer 88 20 40 van de Acacia apotheek te Almelo onder vermelding van 'FMRA'.

ALLERLEI

Mededeling van het College ter beoordeling van geneesmiddelen

Morphini hydrochloridum/atropini sulfas injectievloeistoffen niet geregistreerd

In het kader van de definitieve beoordeling van de oude toegelaten (niet-geregistreerde) produkten heeft het College ter beoordeling van geneesmiddelen besloten om het preparaat **Morphini hydrochloridum/atropini sulfas injectievloeistof** met resp. **15 of 20 mg/ml** en **0,25 mg/ml** van de werkzame bestanddelen niet te registreren. Het oordeel van het College is gebaseerd op de volgende gronden:

Uitgaande van de aangeprezen indicaties voor dit combinatieproduct namelijk *'Acute, hevige pijn, zoals bijvoorbeeld bij nier- of galsteenkoliëk of hevige postoperatieve pijn'* constateert het College dat voor de onderhavige combinatie geen goede medisch-wetenschappelijk onderbouwde ratio voor toepassing bij *nier- of galsteenkoliëk* aanwezig is terwijl bij *hevige postoperatieve pijn* het nut van atropine niet is aangetoond.

In het algemeen wordt het gebruik van morfine bij nier- en galsteenkoliëk afgeraden in verband met de tonusverhogende effecten op de tractus urogenitalis en de galwegen.

De lage dosis atropine is onvoldoende om de spasmogene effecten van morfine op de sfincter van Oddi afdoende te antagoneeren terwijl morfine op zijn beurt het mild tot matig spasmolytische effect van atropine kan tegengaan. Atropine is niet het meest geschikte middel in zijn klasse voor de behandeling van spasmen. Voorts is morfine door het risico van ademhalingsdepressie en van acute afhankelijkheid minder geschikt bij dergelijke kolieken.

Voor de behandeling van kolieken zijn geschiktere alternatieven beschikbaar. Voor hevige postoperatieve pijn zijn enkelvoudige opioïde analgetica beschikbaar.

Voorts zij opgemerkt dat voor premedicatie morfine nauwelijks meer wordt toegepast. Als sedativum is het verdrongen door de benzodiazepinen,

terwijl voor pijnstilling andere stoffen, bijvoorbeeld uit de fentanylgroep, worden gebruikt kort voor de ingreep.

Gouden pil 1992 uitgereikt

Ons Franse zusterblad *Prescrire* heeft de 'Gouden pil' voor het beste in 1992 nieuw geïntroduceerd geneesmiddel uitgereikt aan Wellcome Pharmaceuticals BV voor colfosceril (palmi-taat) (Exosurf®). Dit is een zeer specialistisch middel voor de behandeling van vroeggeborenen met het 'respiratory distress syndrome' en is ook in ons land verkrijgbaar. Een eervolle vermelding ging naar de firma Aguetant voor de introductie van een apomorfine-injectievloeistof ter ondersteuning van dopaminetherapie bij de ziekte van Parkinson. De andere eervolle vermelding ging naar Bristol-Myers Squibb BV voor de introductie van didanosine, ofwel DDI (Videx®). Het wordt als tweede antiviraal middel toegepast bij de behandeling van HIV-geïnfecteerden die slecht reageren op zidovudine (Retrovir®). Het middel is inmiddels ook in ons land geregistreerd en wordt binnenkort geïntroduceerd.

Overigens werden in 1992 de in totaal 144 geneesmiddelen als volgt beoordeeld: interessant: 1; enigszins interessant: 15; eventueel nuttig: 44; niets nieuws: 69; slecht: 8; geen oordeel mogelijk: 7.

FTO

Prescriptiecijfers: wat en hoe?

Veel FTO-groepen overwegen het gebruik van prescriptiecijfers, ofwel getallen die een weergave vormen van het voorschrijfgedrag van de arts. Deze objectieve gegevens bieden goede aanknopingspunten voor een discussie tijdens het FTO. Waar kan een FTO-groep prescriptiecijfers voor gebruiken en waar moet men op letten bij het maken van prescriptie-overzichten?

Wanneer cijfers gebruiken?

Prescriptiecijfers kunnen op verschillende momenten in het FTO een rol spelen:

- Bij de keuze van onderwerpen kan door middel van prescriptiecijfers

worden nagegaan of er werkelijk sprake is van problemen zoals een groot volume, hoge kosten of grote onderlinge verschillen in voorschrijven tussen artsen. Globale cijfers volstaan hierbij omdat ze immers slechts dienen om een eerste indruk te krijgen. Individuele overzichten, uitgesplitst naar huisarts, zijn niet noodzakelijk.

- *Bij de introductie van een onderwerp* kan het voor de deelnemers aan een FTO motiverend zijn om in cijfers de omvang van het probleem voor zich te zien. De cijfers drukken bijvoorbeeld het verschil uit tussen de meest en de minst voorschrijvende huisarts (in voorschriften of guldens) of de spreiding in de voorgeschreven preparaten, zoals de diverse antibiotica bij urineweginfecties. Dergelijke overzichten van het voorschrijfgedrag van de huisartsgroep kunnen algemeen blijven. Artsen hoeven niet met naam te worden genoemd.

- *Bij onderlinge toetsing* kan de individuele voorschrijfroutine op diverse manieren zichtbaar worden gemaakt: door middel van open vragen, door casus met papieren patiënten, door het bijhouden van het aantal voorschriften tijdens het spreekuur enz.. Individuele prescriptiecijfers hebben als voordeel dat ze een objectieve weergave zijn van het handelen van de huisarts.

- *Bij het evalueren van gemaakte werkafspraken* komen prescriptiecijfers het best tot hun recht. Hierbij zijn individuele cijfers, uitgesplitst naar huisarts, nodig. Voorwaarde is dat een betrouwbare gegevensverzameling over langere tijd heeft plaatsgevonden.

Waar cijfers halen en waarop letten?

Het genereren van bruikbare overzichten van prescriptiecijfers voor het FTO is niet gemakkelijk. De zorgverzekeraars zijn al enige tijd bezig met de organisatie en vormgeving van de terugkoppeling van prescriptiecijfers. Hieronder volgt een aantal aandachtspunten bij het zelf samenstellen van overzichten.

De basis van elk prescriptie-overzicht is de opbouw van een foutvrije, volledige database. In principe zijn de benodigde gegevens aanwezig in drie bestanden: die van de zorgverzeke-

raar, de huisartsenpraktijk en de apotheek. Onderlinge vergelijking tussen deze drie is vaak lastig. De manier waarop de gegevens in de database terecht komen is meestal de oorzaak. Afwijkende werkwijzen in huisartsenpraktijken of apotheken leiden vaak tot onverklaarbare verschillen in prescriptiecijfers tussen huisartsen onderling. Foutenbronnen kunnen bijvoorbeeld zijn: de registratie van herhaalrecepten (afkomstig van de huisarts of de specialist?) of het feit dat groepspraktijken bij de zorgverzekeraar allemaal onder hetzelfde declaratienummer staan vermeld.

De gevolgen kunnen zijn: verbazing, ergernis, heftige discussies en verspilling van kostbare FTO-tijd. Grafieken of tabellen die het voorschrijfgedrag van individuele deelnemers tonen, moeten absoluut foutvrij zijn. In groepsoverzichten worden afwijkingen vaak weggemiddeld, zodat het bezwaar van kleine fouten hier minder geldt.

Verder dient het bestand schoon te zijn of vooraf te worden opgeschoond. Alle geneesmiddelen zonder betrouwbare gemiddelde dagdosis (DDD) of groepsindeling (ATC-code) kunnen worden weggelaten. Middelen die vrijwel alleen door specialisten worden voorgeschreven of zijn geïndiceerd bij zeldzame aandoeningen of exceptioneel duur zijn, horen niet in groepsoverzichten thuis.

Welke soorten cijfers gebruiken?

Slechts enkele soorten prescriptiecijfers zijn bruikbaar en relevant. Wat het volume betreft zijn dit: het aantal voorschriften per 1000 patiënten en het aantal DDD's per 1000 patiënten en per voorschrift. Wat de kosten betreft: het aantal guldens per patiënt, per DDD en per voorschrift.

De kwaliteit van het voorschrijven kan worden uitgedrukt in een kwaliteitsratio: het aantal voorschriften voor middelen van eerste keuze (volgens afspraken of formularium) gedeeld door het totale aantal voorschriften. Op dezelfde manier kunnen ook andere, soortgelijke kwaliteitsmaten worden geconstrueerd.

Prescriptiecijfers zijn vooral interessant om routine zichtbaar te maken. Absolute aantallen onder de 25 worden snel anekdotisch. Het middel

moet dus redelijk vaak worden voorgeschreven of anderszins relatief lange voorschrijfperiodes onder de loep te worden genomen of bepaalde geneesmiddelen als groep te worden samengevoegd. Maar houd er rekening mee dat de cijfers nog wel een weergave zijn van de overwegingen die een huisarts bij het voorschrijven maakt. De aard en het aantal over een periode van drie maanden voorgeschreven antibiotica leveren zinvollere informatie op dan bijvoorbeeld de totale kosten van alle gedurende één jaar voorgeschreven antibiotica.

Presentatie van de cijfers

Inhoud en doel van de FTO-bespreking bepalen of gebruik van prescriptie-overzichten wenselijk is, en zo ja, welke overzichten relevant zijn. Presentatie in grafiekvorm is het meest sprekend. Vermijd overdaad: acht grafieken of tabellen is het absolute maximum dat in een bijeenkomst van 1,5 uur aan bod kan komen. De deelnemers aan een FTO dienen een goede uitleg te krijgen hoe de grafieken en tabellen moeten worden gelezen. Zorg dat informatie aanwezig is over de wijze waarop de overzichten tot stand zijn gekomen. De maker van de overzichten kan specifieke vragen vaak snel beantwoorden.

Ingewikkelde berekeningen zijn zelden noodzakelijk of zinvol. Het gevolg is namelijk meestal dat de deelnemers niet goed meer weten wat in het overzicht wordt uitgedrukt. Omrekenen naar een standaardpraktijk-grootte is wél nuttig. Laat daarnaast percentages altijd vergezeld gaan van de absolute aantallen. Standardisering naar leeftijd en geslacht is zeer bewerkelijk en moet worden afgewogen tegen het resultaat. In Nederland zijn de verschillen in leeftijdsopbouw tussen huisartsenpraktijken in één FTO overigens meestal klein.

Conclusie

Door het goed gebruiken van prescriptiecijfers kan een FTO-bijeenkomst levendiger, zinvoller en meer resultaatgericht worden. Maar het is geen panacee. Ook zonder prescriptiecijfers zijn goede FTO-bijeenkomsten mogelijk.

GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 februari 1993 weer een aantal zaken veranderd. In deze rubriek noemen we enkele interessante wijzigingen.

N.B. Plaatsing van een produkt in het GVS hoeft niet automatisch te betekenen dat het produkt al in de handel is.

Niet ingedeeld bij andere onderling vervangbare geneesmiddelen en dus volledig vergoed

Premarin Plus[®] dragees 0,625 en 1,25 mg en **Prempak C[®] dragees 0,625 en 1,25 mg** zijn, als gevolg van een uitspraak in bodemprocedure door de Arrondissementsrechtbank te 's-Gravenhage, per 27 januari 1993 geplaatst op bijlage 6. Om rechtsongelijkheid te vermijden, zijn ook de andere combinatiepreparaten van oestrogenen met progestagenen voor continu gebruik in de menopauze, op bijlage 6 geplaatst. Het betreft Kliogest[®], Trisequens (Forte)[®] en Zumes-ton[®] tabletten.

Wel ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Nieuwe generica

Cimetidine 200, 400 en 800 mg is als eerste generieke geneesmiddel opgenomen in de groep van de H₂-antihistaminica. Hierin zijn opgenomen de merken Aciflux[®], Axid[®], Naxidine[®], Pepcidin[®], Roxit[®], Tagamet[®] en Zantac[®].

Natriumvalproaat drank 60 mg/ml is als eerste generieke geneesmiddel opgenomen in de groep anti-epileptica voor kinderen. Hierin zijn opgenomen de natriumvalproaat bevattende stropen Convulex[®] 50 mg/ml en Depakine[®] 60 mg/ml.

PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

Wakker liggen van Tolvon[®] (mianserine)

'Als uw patiënt 'n antidepressivum meekrijgt, ligt u dan wakker? Tol-

von[®] 60 mg. Voor een optimaal effect met een minimaal risico.' Boven deze woorden in de advertentie wordt een berg tabletten uitgestort van een onbekend merk. Hier wordt duidelijk gespeculeerd op de angst voor overdosering met één van de klassieke antidepressiva. Geen arts zal echter een antidepressivum in dergelijk grote aantallen voorschrijven. Over hoeveelheden voor gebruik gedurende een week hoeft de arts niet in te zitten. Soms kan het nuttig zijn één van de nieuwere middelen, zoals trazodon (Trazolan[®]) of een serotonine-heropnameremmer voor te schrijven.

Overigens is niet bewezen dat het effect van Tolvon[®] optimaal is. Er is geen onderzoek waarin wordt aangetoond dat de werking beter is dan die van welk ander antidepressivum dan ook, waarvan de gemiddelde effectiviteitsscore op 60-70% ligt.

Tolvon[®] heeft tenslotte geen 'minimaal risico'. In Gebu 1992; 26: 52 werd geconstateerd: 'Mianserine verdient geen voorkeur vanwege de kans op agranulocytose'. Het Farmacotherapeutisch Kompas 1993 heeft mianserine opnieuw in beoordeling genomen, maar geeft alvast de volgende plaatsbepaling: 'Gezien het mogelijk optreden van agranulocytose en de beschikbaarheid van voldoende alternatieven is de plaats van mianserine bij de behandeling van depressie nog maar uiterst beperkt.¹ Meyler's Side Effects of Drugs beschrijft uitvoerig de literatuur over mianserine en agranulocytose, waarbij melding wordt gemaakt van enkele tientallen gevallen, waarvan sommige met dodelijke afloop. De conclusie van Meyler's luidt: 'Ondanks de veiligheid van mianserine bij overdosering en het ontbreken van cardiotoxische effecten, belemmert het overtuigende bewijs voor een relatief hoog risico op agranulocytose in ernstige mate de bruikbaarheid ervan als antidepressivum, behalve bij patiënten die niet reageren op andere geneesmiddelen.² Alle reden dus om wakker te liggen van Tolvon[®].

1. Farmacotherapeutisch Kompas 1993. Amstelveen, Ziekenfondsraad, 1993: 48.
2. Borg S, Brodin K. Antidepressant drugs. In: Dukes MNG, editor. Meyler's Side Effects of Drugs. Amsterdam: Elsevier, 1992; chapter 2: 59-60.

BOEKENPLANK

Richtlijn cytostatica

De Integrale Kankercentra hebben het initiatief genomen om bestaande voorschriften en protocollen voor het veilig werken met cytostatica aan te passen aan de regelgeving ten aanzien van toxische stoffen, en aan wettelijke vereisten die voortvloeien uit de Arbeidsomstandighedenwet (Arbo-wet).

De richtlijnen hebben betrekking op het voorschrijven door de behandelend arts, de bereiding en aflevering door apotheekmedewerkers, het vervoer en omgaan met afval, de toediening van cytostatica door artsen, (wijk)verpleegkundigen en familie en op calamiteiten. In het hoofdstuk 'Monografieën' worden de meeste in Nederland geregistreerde cytostatica besproken. Vooral de aspecten die van belang zijn voor de dagelijkse praktijk bij het omgaan met cytostatica, zoals de toediening, de bijwerkingen en de houdbaarheid, worden toegelicht.

Rekening houdend met de verschillende informatiebehoefte van de beroepsgroepen zijn de zes deeltjes van het handboek afzonderlijk te koop: Inleiding (f 12,50), Bereiding (f 12,50), Toediening (f 15,-), Calamiteiten (f 12,50), Monografieën (f 20,-), Bijlagen (f 12,50). Gehele handboek (f 50,-). Landelijk Overlegorgaan Kankercentra, Postbus 19.001, 3501 DA Utrecht, 030 - 34 37 80.

Registratieverplichting kankerverwekkende stoffen

Vorig jaar is de 'Registratieverplichting voor kankerverwekkende stoffen' in werking getreden. Dit houdt in dat overal waar met kankerverwekkende stoffen wordt gewerkt, zoals het ziekenhuis, de apotheek, het laboratorium en de industrie, voortaan een register moet worden bijgehouden van de aanwezige kankerverwekkende stoffen. Het LNA (KNMP) heeft een werkinstructie gemaakt en een set formulieren, bestaande uit: een register van bewezen kankerverwekkende stoffen, een register van stoffen die

wel zeer verdacht, maar niet bewezen kankerverwekkend zijn, en een synoniemenlijst. Het register is ook op diskette (WP 5.1) verkrijgbaar en zal actueel worden gehouden door overname van wijzigingen in de Arbo-wet en door het verwijderen van oude en toevoegen van nieuwe middelen.

Werkinstructie en register 'Kankerverwekkende stoffen'. KNMP, Den Haag, september 1992.

Adviezen voor farmacotherapie: rijke informatiebron voor FTO

FARMACOTHERAPIE OVERLEG



Bij het voorbereiden van een FTO neemt het zoeken naar geschikte en tegelijkertijd betrouwbare literatuur veel tijd in beslag. Tijd die u liever op

een andere manier zou willen besteden. Dat is de reden voor het uitgeven van de serie 'Adviezen voor farmacotherapie'. Van de 12 meest in een FTO vóórkommende onderwerpen zijn of worden handzame brochures gemaakt, die bruikbaar zijn bij de voorbereiding en de bespreking.

De brochures geven per onderwerp adviezen over de hoofdlijnen van het voorschrijf- en afleverbeleid. Het is aan de FTO-groep om de specifieke keuzen te maken. Zo worden in het advies over cara uitspraken gedaan over de groepen geneesmiddelen die in aanmerking komen bij de behandeling. Van de specifieke geneesmiddelen worden, als steun bij de discussie tijdens het FTO, alleen die aspecten genoemd, die van belang zijn bij de keuze van een geneesmiddel: werking, bijwerkingen, leeftijd van de patiënt en dagprijs.

De 'Adviezen voor farmacotherapie' bespreken alleen die middelen waarvan de werking is bewezen en de bijwerkingen, op grond van langdurige praktijkervaring, bekend zijn. Ze zijn gebaseerd op de standaarden

van het Nederlands Huisartsen Genootschap, het Farmacotherapeutisch Kompas, het Informatorium Medicamentorum, consensussen, het Geneesmiddelenbulletin, Huisarts en Wetenschap, het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en het Pharmaceutisch Weekblad.

Reeds verschenen

1. Hypertensie	april 1992
2. Cara	september 1992
3. Plaatsbepaling nieuwe geneesmiddelen	december 1992
4. Huidaandoeningen: apotheekbereidingen	januari 1993
5. Generiek voorschrijven	februari 1993
6. Peptische aandoeningen	februari 1993

Nog te verschijnen

7. Pijnbehandeling	maart 1993
8. Slaapstoornissen	maart 1993
9. Antibiotica	april 1993
10. Diarree/obstipatie	april 1993
11. Urineweginfecties	mei 1993
12. Osteoporose	mei 1993

De 'Adviezen voor farmacotherapie' zijn een uitgave van de Stichting O&O, onder auspiciën van de Stuurgroep FTO.

U kunt de adviezen bestellen bij Stichting O&O, Postbus 1555, 3500 BN Utrecht. Telefoon: 030-31 28 42.

Geneesmiddelen bulletin

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

Adviesraad: dr H. Mattie (voorzitter), internist/Leiden; P.C.M. van den Berg, anesthesist/Amsterdam; prof. dr J.R.B.J. Brouwers (vice-voorzitter), ziekenhuisapotheker/Heerenveen; S. Flikweert, huisarts/Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gribnau, internist/Nijmegen; dr D.E. Grobbee, epidemioloog/Rotterdam; prof. dr C.J. de Groot, kinderarts/Amsterdam; dr J.V.T.H. Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam; A.C.J. van der Hoeven, huisarts/Avenhorn; dr A.L.M. Kerremans, internist/Helmond; dr J. de Koning, kinderarts/Rijswijk; dr J.F.F. Lekkerkerker, internist/Enschede; prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, dierenarts/Utrecht; dr I.L.D. Nauta, cardioloog/Nijmegen; mw. dr B.C.P. Polak, oogarts/Rotterdam; prof. dr A.J. Porsius, farmacoloog/Utrecht; R.W. Zaadnoordijk, arts/tandarts/kaakchirurg/Warmond

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

Redactiebureau: prof. dr M.N.G. Duker, arts, mw M.H. van de Merwe, arts; W.G.M. Toenders, apotheker; mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven, mw M. Klopper, T.W.A. Schoenmakers (a.i.), 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 veelevoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

