

26 **ANTIVIRALE THERAPIE (1)**

PRIKBORD

29 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**

Hepatitis A-vaccin (Havrix[®]) profylaxe hepatitis A
Molgramostim (Leucomax[®]) hematopoëtische groeifactor

31 **LET OP!**

Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen signaleert:
Bloedingsrisico bij gebruik van paroxetine (Seroxat[®])
Nicotinepleister (Nicotinell[®]) en atriumfibrilleren
Leverbeschadiging door 'ecstasy'

32 **MAGISTRAAL**

Oogdruppels zonder conserveermiddel

32 **EPIDEMIOLOGIE**

Laag cholesterol: geweld(dad)ig?

33 **GVS IN HET KORT**

Recente wijzigingen

34 **PROMOTIONELE ACTIVITEITEN**

Amoxi, doxy of roxi?
De voorkeur

Antivirale therapie (1)*

Tot aan het begin van de aids-episode was antivirale therapie vrijwel onbekend bij de meeste artsen en patiënten. Een zo bedreigend ziektebeeld als aids heeft echter alle aandacht gericht op de vraag of antivirale therapie op grote schaal toepasbaar is en zo ja, hoe. Meer dan 10 jaar geleden (Gebu 1981; 15: nr 11) werd opgemerkt dat de stand van zaken van de antivirale therapie op dat moment te vergelijken was met die van de antibacteriële chemotherapie in de jaren veertig. Nu kan, als men het aantal klinisch toepasbare middelen in beschouwing neemt, slechts een relatief geringe vooruitgang worden gemeld. De kennis op basaal gebied is echter wel flink toegenomen.

In dit overzicht zullen worden behandeld: de virusrepliatie, de geneesmiddelen die op dit moment in gebruik zijn en de mogelijkheden voor nieuwe geneesmiddelen. ■

Aspecten van de virusrepliatie

De infectiecyclus van een virus bestaat uit de volgende processen:

- adherentie
- endocytose c.q. fusie
- ontmanteling
- aanmaak van vroege eiwitten
- replicatie van het virale nucleïnezuur
- aanmaak van structurele en late eiwitten
- assemblage
- vrijkomen van virus.

Hoewel het theoretisch mogelijk is in elk van deze stappen in te grijpen, gebeurt dit vrijwel uitsluitend tijdens de replicatie van viraal nucleïnezuur.

In een enkel geval wordt ook de ontmanteling geremd. Met name op het gebied van adherentie wordt onderzoek gedaan. Dit betekent dus dat de meeste antivirale middelen slechts werkzaam zijn als het virus zich daadwerkelijk replicateert. Latent virus dat zich op dit moment niet replicateert (bv. HIV en herpesvirus) is momenteel nog steeds niet te bestrijden.

Een tekortkoming van de replicatieremmers is de geringe selectiviteit, dat wil zeggen de mate waarin ze onderscheid maken tussen virussen en de gastheercel. De meeste hebben ook effect op sneldelende celsystemen van de gastheer. Dit beperkt de therapeutische breedte.

De timing van antivirale therapie is van belang. Een geïnfecteerde cel heeft vaak al irreversibele schade opgelopen. Slechts de uitbreiding van de infectie naar andere cellen wordt beperkt. In het algemeen betekent dit dat het nuttige effect van antivirale therapie optimaal is, indien deze bij het begin van een ziekte bij relatief geringe weefsel- en orgaanschade wordt begonnen. ■

Replicatieremmers

De meeste van deze middelen zijn analoga van nucleosiden die door inbouw in een nucleïnezuurketen de verdere vorming ervan verhinderen. Ze zijn pas werkzaam na fosforylering, hetgeen meestal met behulp van enzymen van de gastheer gebeurt.

ACICLOVIR. Van alle replicatieremmers is aciclovir de meest selectieve, omdat voor de eerste fosforyleringsstap tot monofosfaat een viraal enzym thymidinekinase nodig is (Gebu 1985; 19: nr 17). Voor de volgende fosforyleringsstappen zijn cellulaire kinasen nodig. De affiniteit van aciclovir voor het virale enzym is tweehonderd maal zo groot als die voor het cellulaire thymidinekinase. Aciclovir-trifosfaat heeft een dubbele werking: het beëindigt de vorming van de nieuwe DNA-keten en het gaat een irreversibele binding aan met het virale DNA-polymerase.¹

Indicaties en behandeling. Aciclovir is werkzaam bij infecties met herpes simplex 1 en 2 en in hogere dosering bij varicella zoster-virussen. Hoewel cytomegalovirus (CMV) geen thymidinekinase bezit, zijn er aanwijzingen dat aciclovir bij transplantatiepatiënten enig effect heeft op het voorkomen van symptomatische infecties. Bepaalde vormen van infectie met het Epstein-Barr-virus lijken gevoelig voor aciclovir (o.a. polyclonale lymfadenopathie bij immunosuppressie). Behandeling dient in hiervoor gespecialiseerde afdelingen plaats te vinden. Mononucleosis infectiosa is geen indicatie.

Voor behandeling geldt: hoe eerder men start hoe beter.

Herpes simplex. Bij herpetische keratoconjunctivitis is lokale therapie in eerste instantie geïndiceerd, eventueel gecombineerd met orale toediening.

Bij herpes labialis en herpes genitalis heeft lokale behandeling nauwelijks effect. Dit is na vergelijking met placebo in verschillende kleine onderzoeken gebleken. Orale aciclovirbehandeling heeft bij herpes labialis enig effect wanneer in de prodromale fase wordt begonnen. Routinematige behandeling wordt niet aanbevolen bij gezonde personen.^{2 3}

Herpes genitalis verloopt bij vrouwen, wanneer het de eerste episode betreft, met veel klachten en is een indicatie voor orale behandeling. Bij een recidief wordt in een aantal gevallen de aanval onderdrukt wanneer in de voor de patiënt goed herkenbare prodromale fase wordt begonnen. Daar de recidieffrequentie niet, en de duur van symptomen nauwelijks wordt beïnvloed, is behandeling in het algemeen niet geïndiceerd. Secundaire orale profylaxe lijkt gerechtvaardigd bij veelvuldig recidiverende episoden (arbitrair, ongeveer 6-14x/jaar). Hier geldt dan ook dat als er eenmaal laesies zijn geconstateerd de behandeling geen zin meer heeft. Aanbevolen wordt na een jaar de therapie te staken om te beoordelen of de herpesfrequentie blijvend is afgenomen.²

Bij ernstige herpetische infecties, zoals herpes neonatorum, herpes encephalitis en herpes infecties bij patiënten met verlaagde immuniteit, is intraveneus toegediend

* Dr Ph.H. Rothbarth, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

aciclovir van grote waarde. Penetratie in de weefsels en liquor is goed.

Bij immunogecompromitteerde patiënten kan therapie in orale vorm reeds zijn geïndiceerd bij een beginnende eruptie, bij ernstiger beelden intraveneus. Deze patiënten worden in de regel ook met hogere doseringen behandeld. Heeft zich bij een patiënt met een verminderde weerstand een ernstige infectie met herpes simplex-virus voorgedaan, dan is secundaire profylaxe te prefereren bij een volgende al dan niet iatrogene verlaging van de immuniteit, zoals een nieuwe kuur chemotherapie.³

Varicella zoster. Patiënten met waterpokken waarvoor behandeling met aciclovir is geïndiceerd, zijn volwassen immunocompetente personen, afkomstig uit de (sub)tropen waar waterpokken geen kinderziekte is, en immunogecompromitteerde patiënten. De eerste groep moet worden behandeld wanneer zij respiratoire symptomen hebben (onbehandeld leiden deze soms tot beademing). Immunogecompromitteerde patiënten moeten worden behandeld in verband met de verhoogde kans op varicella pneumoniae en mortaliteit ten gevolge hiervan. Ter voorkoming van schade aan de tractus respiratorius moet direct bij het begin van de ziekte worden begonnen.^{4 5 6} Resultaten van therapie die pas na enkele dagen is gestart, zijn beïndrukkend slechter.

Het is discutabel personen met normale weerstand met ongecompliceerde vormen van gordelroos te behandelen, omdat weliswaar de totale duur van de laesies enigszins wordt bekort, maar de postherpetische pijn die als het meest invaliderend wordt ervaren, niet significant wordt beïnvloed. Orale therapie is wel geïndiceerd bij patiënten met herpes zoster ophthalmicus waarbij de neuspunt is aangedaan, omdat hierbij tevens het risico van een iridocyclitis aanwezig is. Een keratitis kan blijvende schade aan het oog veroorzaken. Behandeling moet minimaal binnen 48-72 uur na het uitbreken van de eruptie worden begonnen. Er zijn aanwijzingen dat ook bij behandeling na 72 uur tot 1 week ernstige, oculaire complicaties kunnen worden verminderd.⁷ Therapie-evaluatie moet na 1 à 2 dagen plaatsvinden en bij onvoldoende resultaat eventueel vervangen worden door intraveneuze therapie.

Personen met herpes zoster, die een verminderde immuniteit hebben (aids, behandeling met cytostatica, orgaantransplantatie), moeten bij voorkeur intraveneus worden behandeld. Bij verminderde nierfunctie moet de dosering worden aangepast. Bij dystrofische patiënten en neonaten verdient het aanbeveling te doseren op geleide van het lichaamsoppervlak (zie tabel in deel 2).

Bijwerkingen. Aciclovir heeft weinig bijwerkingen. Een enkele keer wordt misselijkheid, braken en hoofdpijn beschreven. Bij zeer hoge serumconcentraties zijn echter ook encefalopathie met convulsies en paresthesieën aan de extremiteiten waargenomen. Te snelle, geconcentreerde intraveneuze toediening kan leiden tot nierinsufficiëntie door kristalvorming in de tubuli. Dit is te voorkómen door de patiënt goed te hydreren en het middel gedurende één uur toe te dienen.

Resistentie is beschreven na langdurige toediening, voornamelijk bij immunogecompromitteerde patiënten. De gemuteerde stammen zijn meestal thymidinekinase-deficiënt, waardoor aciclovir niet kan worden gefosforyleerd, hoewel ook andere mechanismen zijn beschreven. De thymidinekinase-deficiënte stammen zijn niet neurotroop

en lijken ook niet tot latente infectie te kunnen leiden. Wel ziet men langdurig bestaande laesies met weinig tendens tot genezing.⁸

TRIFLURIDINE is een thymidine analoog met goede antiherpetische werking, doch te toxisch voor systemische toepassingen.⁹ Dit middel wordt na fosforylering tot trifosfaat in de DNA-keten ingebouwd, waarna verdere aanbouw wordt geblokkeerd. De fosforylering vindt plaats door zowel virale als cellulaire thymidinekinasen. Door zijn goede lokale werking wordt trifluridine in de oogheelkunde veelvuldig gebruikt als oogdruppels bij keratitis herpetica. Bij falen van de therapie moet worden overgegaan op aciclovir-oogzalf.

RIBAVIRINE is een nucleoside analoog dat structureel verwantschap heeft met guanosine. Het antiviraal effect berust op competitie met guanosine om een essentieel enzym voor de vorming van guanosinetrifosfaat (GTP). Een GTP-tekort voorkomt de virusreproductie, doordat het beginsignaal voor de vorming van 'messenger' RNA niet tot stand kan komen. De belangrijkste en enige geregistreerde indicatie voor ribavirine is een ernstige infectie met respiratoir syncytiumvormend virus (RSV) bij zuigelingen.¹⁰ De intraveneuze vorm is werkzaam bij Lassa-koorts, waarbij de behandeling zo spoedig mogelijk moet worden begonnen.

Wijze van toediening. In Nederland wordt ribavirine uitsluitend als aërosol toegediend. De stof wordt in gedestilleerd water opgelost en minstens drie, hoogstens zeven dagen gedurende 16-20 uur per dag verneveld.¹¹ Een vergelijkbaar effect is beschreven bij twee- tot driemaal daags vernevelen van een geconcentreerde oplossing (zie tabel in deel 2).¹²

Bijwerkingen. Van de aërosoltoediening zijn geen bijwerkingen gezien. Na intraveneuze toediening kan een dosis-gerelateerde, passagiere anemie optreden.¹³ In sommige in vitro-tests is ribavirine mutageen gebleken en veiligheidshalve moet zwangeren worden ontraden de ruimte tijdens de verneveling te betreden. Er moet een goede afzuiging van de lucht naar buiten plaatsvinden. ■

Overige middelen

AMANTADINE EN RIMANTADINE werden reeds ontwikkeld in 1960. Amantadine is in lage dosering alleen werkzaam tegen influenza A. Amantadine lijkt de ontmanteling van geëndocyteerd virus te voorkómen, waardoor het virale RNA niet vrij kan komen. Rimantadine (in Nederland niet geregistreerd) heeft een vergelijkbare werking, maar een iets andere farmacokinetiek waardoor een lager risico op bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel bij verminderde nierfunctie bestaat.

Amantadine en rimantadine worden bij voorkeur profylactisch gebruikt tijdens epidemieën met influenza A bij niet-gevaccineerde personen, bij gevaccineerde personen bij wie de antistofvorming verminderd is (immunosuppressie, aids, chronische nierziekten, hoogbejaarden), en verder bij risicogroepen wanneer de epidemie veroorzakende influenza-stam teveel van het vaccin afwijkt.¹⁴ Profylaxe met amantadine is in deze groepen geïndiceerd.

Bij het voorschrijven van deze profylaxe moet tevens

direct worden gevaccineerd (bij verminderde weerstand niet altijd). Na 10 dagen - de tijd die nodig is voor voldoende antilichaamvorming - kan de profylaxe dan worden gestaakt.

Het gebruik als behandeling van influenza A is omstreeden: bij 50% van de behandelde patiënten worden na enkele dagen resistente stammen gevonden.¹⁵ Voor deze indicatie bestaat in ons land geen registratie.

Dosering en wijze van toediening. Amantadine en rimantadine worden uitsluitend oraal gegeven. Bij personen vanaf 65 jaar wordt de halve dosering gegeven. Er is nog onvoldoende ervaring bij kinderen onder de leeftijd van één jaar. Daar eliminatie volledig door de nier plaatsvindt, moet bij nierinsufficiëntie de dosering worden aangepast.

Bijwerkingen. 10% van de met amantadine behandelde personen heeft, meestal aan het begin van de therapie, last van bijwerkingen. Deze treden vooral centraal op in de vorm van slapeloosheid, duizeligheid en concentratiestoornissen. Voorts worden gastro-intestinale bijwerkingen gezien, zoals misselijkheid en braken. Bij nierfunctiestoornissen kunnen ook hallucinaties en convulsies optreden. Na enkele dagen heeft, zonder dat de therapie is gestaakt of aangepast, de helft van deze personen geen klachten meer.

Resistentie kan tijdens de behandeling van reeds geïnfecteerde personen gemakkelijk ontstaan. Amantadine en rimantadine dienen dan ook niet op grote schaal te worden voorgeschreven aan patiënten met influenza A.

TROMANTADINE is een van amantadine afgeleide verbinding die enige activiteit vertoont ten opzichte van virussoorten van de DNA- en RNA-groep. Het is geregistreerd voor cutane en mucocutane herpes simplex 1- en 2-infecties. Het nut als anti-herpesmiddel is niet bewezen. Het veroorzaakt vaak contacteczeem.¹⁶ ■

Immunomodulatoren: interferonen

Immunomodulatoren (Gebu 1981: 15: nr 17) zetten het immuunapparaat aan tot eliminatie van lichaamsvreemde substanties. Veel lichaamseigen stoffen zoals de interleukinen en interferonen, behoren tot de immunomodulatoren. Op dit moment worden alleen enkele α -interferonen therapeutisch gebruikt. De immunomodulatoren zullen een steeds belangrijker rol gaan spelen in de antivirale therapie.

Interferonen zijn polypeptiden met zowel antivirale als immunomodulerende eigenschappen.¹⁷ Er zijn drie hoofdgroepen te onderscheiden: α -interferon, gesynthetiseerd door leukocyten, β -interferon, afkomstig van fibroblasten en γ -interferon, afkomstig van alle T-cellen.

α - en β -Interferon hebben beide een sterk antiviraal effect, α -interferon heeft voornamelijk een immunomodulerend effect en vrijwel geen antivirale activiteit. Momenteel bestaan er vier virale indicaties voor therapie met α -interferon:

- **Juvenile laryngeale papillomatosis.** Deze indicatie is nog niet in Nederland geregistreerd. Onbehandeld leidt deze ziekte bij een deel van de gevallen tot de dood of tot het verlies van de larynx. Behandeling met α -interferon laat vaak een spectaculaire verbetering zien met 30-50% volledige genezing. Bij patiënten met een partiële remissie na

een eerste behandeling, waarbij de grootste virusmassa is verwijderd, is cryo- of laserchirurgie goed mogelijk met behoud van de larynxfunctie.¹⁸

- **Chronische hepatitis B met actieve virale replicatie met progressieve leverziekte of extrahepatische complicaties (nefrotisch syndroom)¹⁹.** Na behandeling wordt in 30-40% van de gevallen klinische genezing bereikt, gepaard gaande met herstel van de leverfuncties.²⁰

- **Chronische hepatitis C (non-A non-B) met klinische symptomen (> 6 mnd).** De resultaten zijn hierbij minder goed: 50% heeft een goede respons met daling c.q. verdwijning van viraal RNA en normalisatie van de transaminasen, maar bij de helft hiervan treedt binnen één jaar na staken van de therapie een recidief op.²¹

- **Condylomata acuminata:** deze genitale wratten worden veroorzaakt door verschillende papilloma-virussen. Lokale injectie in combinatie met podofylline en/of laserchirurgie leidt tot een beter resultaat dan één van deze therapieën afzonderlijk.²² Deze behandelingscombinatie is geen eerste keuze en is alleen geregistreerd voor patiënten die onvoldoende reageren op een andere behandeling.

Dosering en wijze van toediening. Interferonen worden subcutaan en intramusculair toegediend. Leverinsufficiëntie en orgaantransplantatie vormen een contra-indicatie voor behandeling. Hierbij werd na profylactische behandeling met interferon steroidresistente afstoting waargenomen.^{23 24}

Bijwerkingen. In de gebruikelijke dosering heeft meer dan de helft van de patiënten last van zeer hinderlijke bijwerkingen (misselijkheid, hoofdpijn, koorts, algemene malaise en soms leukopenie). Deze verminderen doorgaans in de loop van de tijd, maar leiden vaak tot verlaging van de dosering en soms zelfs tot staken van de therapie.²⁵ Bij de lokale toediening worden deze bijwerkingen veel minder gezien. De bijwerkingen kunnen worden verminderd door tegelijk een antipyreticum, zoals paracetamol of indometacine, te geven. ■

Dit is het eerste van twee delen van een artikel over antivirale therapie. Het tweede deel behandelt de antivirale middelen die met name bij aids worden toegepast. De tabel en de literatuurreferenties worden in deel 2 gepubliceerd.

Aanvulling

Aan het artikel 'Immunotherapie met extracten van inhalatie-allergenen' (Gebu 1993; 27: 8-11) dient op pagina 9 aan het einde van de tweede alinea in de paragraaf 'Uitvoering behandeling' het volgende te worden toegevoegd: "...veneuze lijn. Patiënten met sterke allergieën en/of astma dienen bij de ervaren specialist te worden behandeld, zeker in de ophogingsfase. In deze fase bestaat de meeste kans op anafylaxie.'

Geneesmiddelen bulletin

PRIKBORD

NIEUWE GENEESMIDDELEN

In deze rubriek worden nieuwe geneesmiddelen besproken, kort nadat ze in de handel zijn gebracht. Van sommige produkten 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 maart 1993, inkoopprijzen excl. BTW.

Hepatitis A-vaccin

(Havrix®) (SmithKline Beecham Farma)

HAV antigeen 720 E/ml, suspensie 1,0 ml voor intramusculaire injectie profylaxe hepatitis A

Het hepatitis A-vaccin (Havrix®) is een steriele suspensie van het hepatitis A-virus (HAV) dat is gekweekt op humane diploïde cellen, waarna isolatie, zuivering, inactivering en adsorptie aan aluminiumhydroxide heeft plaatsgevonden. Het is geregistreerd voor de actieve immunisatie tegen HAV-infectie bij personen die een risico lopen op blootstelling aan HAV. Hierbij worden genoemd: reizigers naar streken waar veel hepatitis A vóórkomt (zuidelijke en tropische landen), uitgezonden militairen, personen met een beroepsrisico (o.m. verpleging), mensen die in hun persoonlijke omgeving omgaan met besmette personen, intraveneuze druggebruikers en mensen met wisselende seksuele contacten. Hepatitis A komt over de hele wereld voor en wordt doorgaans overgedragen door voedingsmiddelen en water. Slechte hygiënische omstandigheden bevorderen de verspreiding.

Tot nu toe vindt profylaxe van hepatitis A plaats door eenmalige, pas-

sieve immunisatie met normaal immunoglobuline dat een bepaalde hoeveelheid antistoffen tegen hepatitis A bevat. Bij injectie van 2 ml bedraagt de duur van de bescherming twee maanden, van 5 ml vijf. Na toediening van hepatitis A-vaccin worden er door het immuunsysteem antistoffen aangemaakt, die zorgen voor bescherming tegen hepatitis A bij contact met het virus. Het is noodzakelijk minstens tweemaal te vaccineren met een tussentijd van bij voorkeur vier, maar minimaal twee weken. De beschermingsduur bedraagt dan minstens een jaar. Een derde inenting, na 6-12 maanden, wordt aanbevolen om de verdere vorming van antilichamen te stimuleren. Er zijn nog geen gegevens over de duur van de bescherming op de lange termijn, maar extrapolaties duiden op een periode van tien jaar.

Bij ongeveer één op de drie gevaccineerden komt een voorbijgaande pijn op de plaats van de injectie voor. Lokale reacties, zoals roodheid, zwelling of een verharding van de huid, treden bij 4-7% op. Lichte systemische reacties, zoals hoofdpijn, malaise, vermoeidheid, koorts, misselijk-

heid en verminderde eetlust komen bij maximaal 10% voor. Een nadeel, onder andere voor de profylaxe-trouw, is dat minstens tweemaal moet worden geïnjecteerd. Het vaccin mag niet intramusculair in de bilspier of subcutaan/intradermaal, maar moet in de regio deltoidea worden geïnjecteerd. Aangezien ervaringen tot nu toe ontbreken, is grote terughoudendheid geboden bij de toepassing bij zwangeren en kinderen beneden de vijf jaar. Toepassing van immunoglobuline vormt bij hen in de regel geen probleem.

Wie komt er nu in aanmerking voor immunisatie met hepatitis A-vaccin? In Groot-Brittannië reisden in 1988 vijf miljoen personen naar gebieden met een verhoogd risico. Hier van hadden 600.000 (12%) een passieve immunoglobulineprofylaxe ontvangen. In 1988 werden 566 gevallen van hepatitis A gemeld, die in verband werden gebracht met reizen, dus 0,001% van alle reizigers. Gezien de incidentie en de onschuldige aard van de ziekte en de belasting van de toediening, wegen de kosten van algemene vaccinatie niet op tegen de baten.

Plaatsbepaling

Actieve immunisatie met hepatitis A-vaccin (Havrix®) biedt een bescherming gedurende minimaal een jaar. Een nadeel is dat minstens tweemaal moet worden geïnjecteerd met een tussentijd van vier weken. Gezien de incidentie en de onschuldige aard van de ziekte en de belasting van de toediening, lijkt vaccinatie alleen aangewezen bij personen die vaak en lang reizen in risicogebieden

(bv. rugzaktoeristen) en bij beroepsgroepen die regelmatig met faecaliën in aanraking komen. Bij kortdurend verblijf in endemische gebieden heeft toediening van immunoglobuline de voorkeur. Voor de bescherming van hen die in contact staan met besmette personen (bv. in een gezinssituatie) is, vanwege de noodzaak van onmiddellijke werking, de toepassing van immunoglobuline aangewezen.

stofnaam	merknaam®	gem. dosering	gem. kuurprijs	bijbetaling
hepatitis A-vaccin	Havrix	1440 E (2 doses) antigenen	96,52	96,52
immunoglobuline, normaal	Gamma 16	200 IE (2 ml)	11,10	
	Globuman Berna	200 IE (2 ml)	13,90	
	Hepatitis A Immunoglobuline I.M. CLB	200 IE (2 ml)	14,80	

Molgramostim (GM-CSF)

Leucomax® (Sandoz BV)
Poeder voor injectievst. 300 en 400
microg

hematopoëtische groeifactor

Molgramostim (Leucomax®) is een door humaan recombinant technologie geproduceerd proteïne. Het is een granulocyt-macropaag koloniestimulerende factor (GM-CSF). In vitro stimuleert het de proliferatie en differentiatie van de vroege voorlopercellen die leiden tot de aanmaak van neutrofiële en eosinofiele granulocyten en van de monocyt/macrofaag. In mindere mate geldt dit ook voor de vroege voorlopercellen van erythrocyten en trombocyten. Het heeft grote invloed op de functionele activiteit van volwassen neutrofiële granulocyten. Voorbeelden hiervan zijn de toename van de fagocytose van bacteriën, de toename van de cytotoxiciteit ten aanzien van maligne cellen en het gereedmaken van deze cellen voor toegenomen oxidatief metabolisme.

Het aangrijpingspunt van GM-CSF is met name de granulocyt-macropaag voorlopercel. De andere geregistreerde hematopoëtische groeifactor G-CSF ofwel filgrastim (Neupogen®) grijpt aan op de hieruit door differentiatie ontstane voorlopercel van de neutrofiële granulocyt. GM-CSF stimuleert hierdoor, in tegenstelling tot G-CSF, niet alleen de aanmaak van neutrofiële granulocyten, maar ook die van monocyt/macrofaag. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar waaruit blijkt dat dit klinisch relevant zou zijn.

Molgramostim is geregistreerd voor het verkleinen van het risico op infecties door het verminderen van de duur van de neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gebruikelijke doseringen cytotoxische chemotherapeutica. Verder voor de ondersteunende behandeling van neutropenie als bijwerking van de toepassing van ganciclovir bij aidspatiënten met CMV-retinitis. Het is (nog) niet duidelijk of de patiënten hierdoor langer kunnen worden behandeld met ganciclovir en of hierdoor een betere visus wordt bereikt.

De vergelijkende onderzoeken tussen de beide granulocyt stimulerende middelen zijn beperkt. Profylactische behandeling met GM-CSF lijkt, evenals G-CSF, de duur van de neutropenie na cytotoxische therapie te kunnen bekorten. Het klinische voordeel in de zin van het voorkómen van infecties, is afhankelijk van de ernst en duur van de neutropenie, alsmede de klinische omstandigheden. Bij juiste dosering en toediening is er geen voorkeur voor G-CSF of GM-CSF uit te spreken.

De bijwerkingen zijn doorgaans acceptabel. GM-CSF geeft aanleiding tot iets meer bijwerkingen dan G-CSF, waarschijnlijk mede ten gevolge van de activerende werking op de macrofagen. Het meest gemeld zijn: koorts, misselijkheid, braken, diarree, huiduitslag, koude rillingen, dyspnoe, anorexie, moeheid, lokale reacties, spierpijn en algemene zwakte. Ernstige reacties zoals anafylaxie, pleuritis en pericarditis zijn gezien bij hoge doseringen die de geadviseerde dosering van 5-10 microg/kg/dag te boven gaan. Over gebruik tijdens de zwangerschap zijn onvoldoende gegevens bekend, maar in dierproeven is reproductietoxiciteit gebleken. Omdat niet bekend is of overgang in moedermelk plaatsvindt, wordt het geven van borstvoeding afgeraden. Het dient nooit tegelijk met chemotherapie te worden toegediend.

Plaatsbepaling

Molgramostim stimuleert evenals filgrastim de aanmaak van granulocyten in het beenmerg. Daarnaast stimuleert het de aanmaak van macrofagen. De beperkte klinische onderzoeken wijzen erop dat beide effectief zijn en acceptabele bijwerkingen hebben bij de kortdurende behandeling van neutropenie na cytotoxische chemotherapie. Het lijkt verstandig om het gebruik te beperken tot die personen bij wie mogelijk een verhoogde kans op infecties bij ernstige neutropenie bestaat, zoals degenen die deze complicatie eerder hebben meegemaakt. Nader onderzoek moet uitwijzen of hematopoëtische groeifactoren tot minder morbiditeit en verlenging van het leven bij kankerpatiënten leiden.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	kuur 7 dagen
molgramostim	Leucomax 300	350 mcg	2025,-
	Leucomax 400	350 mcg	2021,-
filgrastim	Neupogen 30	350 mcg	2025,-
	Neupogen 48	350 mcg	1721,-

LET OP!

WAT GEBEURT ER MET MELDINGEN VAN VERMOEDELIJKE BIJWERKINGEN BIJ HET BBG (2)?

In een eerdere uitgave (Gebu Prikbord 1992; 26: 55) is in algemene zin ingegaan op de vraag wat er wordt gedaan met de meldingen van vermoedelijke bijwerkingen die het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (BBG) ontvangt. Sommigen verkeren ten onrechte in de veronderstelling dat er verder niets met hun melding gebeurt. Elke melding doorloopt echter een proces van verificatie en validatie. Vervolgens wordt de mate van waarschijnlijkheid bepaald, waarbij het de vraag is of er sprake is van een causaal verband tussen het verdachte geneesmiddel en de gemelde, vermoedelijke bijwerking. Na evaluatie van de meldingen vindt toetsing plaats door de Adviescommissie Bijwerkingen en wordt de Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid voor de Geneesmiddelen geadviseerd over eventuele te nemen maatregelen. Door middel van publikaties worden de voorschrijvers en afleveraars geïnformeerd. Ook als meldingen niet tot maatregelen of publikaties leiden, vormen deze een belangrijke bron van ongepubliceerde gegevens die artsen en apothekers telefonisch (070-340 67 93) kunnen raadplegen.

Verificatie en validatie

Voor de interpretatie van een vermoedelijke bijwerking zijn zowel een adequate beschrijving van de ziekteverschijnselen als een overzicht van de gebruikte geneesmiddelen van belang. Daarom wordt eerst altijd nagegaan of de melder een arts of apotheker is. Wanneer een patiënt zelf een vermoedelijke bijwerking meldt, wordt (uiteraard met diens toestemming) contact opgenomen met de behandelbaar om een volledig inzicht te krijgen in de ziektegeschiedenis en de diffe-

rentiaaldiagnose. Daarnaast is het vaak van belang om na te gaan welk geneesmiddel precies aan de patiënt werd verstrekt. Soms blijkt het verdachte geneesmiddel helemaal niet in de apotheek te zijn opgehaald of te zijn gebruikt. Ook komt het voor dat het verdachte geneesmiddel wel werd gebruikt, maar op een tijdstip dat de eerste verschijnselen van de 'bijwerking' al aanwezig waren. Een voorbeeld vormt hepatitis na gebruik van pijnstillers tegen buikpijn, hetgeen een prodromaal verschijnsel van de leverbeschadiging kan zijn geweest. Validatie is ook voor de patiënt van belang. Zo zijn sommige patiënten naar eigen zeggen 'overgevoelig voor penicilline', terwijl het bij validatie niet om een anafylactische reactie maar om dyspepsie blijkt te zijn gegaan.

Causaliteitsbeoordeling

De verschijningsvormen van bijwerkingen van geneesmiddelen zijn vaak moeilijk te onderscheiden van ziekten met een andere etiologie. Het causale verband tussen een ongewenst verschijnsel en het gebruik van een geneesmiddel berust op de volgende trias: de *specificiteit van het klinisch-pathologisch beeld*, het *beloop en de tijdsrelatie*, en het *uitsluiten van andere oorzaken*.

Een beeld wordt *specifiek* genoemd wanneer het maar één oorzaak heeft. Een voorbeeld hiervan is de fibrose die rond neerslagen van thoriumdioxide (Thorotrast®) kan worden aangetroffen. Vaak echter zijn bijwerkingen niet-specifiek en kan het ongewenste effect meerdere oorzaken hebben. Voorbeelden van dergelijke niet-specifieke effecten zijn hoofdpijn, misselijkheid en buikpijn.

Beloop en tijdsrelatie zijn meestal zeer belangrijk bij de beoordeling van een vermoedelijke bijwerking. Zo treedt een anafylactische reactie bijna altijd op binnen één uur na toediening van een oorzakelijk geneesmiddel.

Het *uitsluiten van andere mogelijke oorzaken* is soms moeilijk. Bij pancreatitis en polyneuropathie bijvoorbeeld is het vaak erg problematisch om een causaal verband vast te stellen met de inname van een geneesmiddel.

1. Stricker BHCh. Bijwerkingen van geneesmiddelen: de causaliteitsbeoordeling. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 133: 275-280.

HET BUREAU BIJWERKINGEN GENEESMIDDELEN SIGNALEERT:

Bloedingsrisico bij gebruik van paroxetine (Seroxat®)

Het BBG ontving recent twee meldingen van een verhoogde bloedingneiging tijdens gebruik van de serotonineheropname-remmer paroxetine (Seroxat®), een antidepressivum. Patiënt A is een 27-jarige vrouw die twee jaar geleden tijdens behandeling met fluoxetine ecchymosen ontwikkelde, die verdwenen na staken. Onlangs startte zij met paroxetine (20 mg/dag), maar na vier weken ontstonden opnieuw ecchymosen. Zij gebruikte geen andere medicatie, met name geen acetylsalicylzuur. De bloedingstijd en het aantal trombocyten waren normaal. De door adrenaline gestimuleerde in vitro-trombocytenaggregatie bleek echter gestoord, zodat een verminderde trombocytenfunctie waarschijnlijk leek. Er waren geen aanwijzingen voor het bestaan van de ziekte van Willebrand. De ecchymosen verdwenen na staken van de paroxetine.

Patiënt B is een 47-jarige vrouw die eveneens werd behandeld met paroxetine (20 mg/dag). Zes weken na begin van de behandeling met paroxetine ontwikkelde zij spontaan ecchymosen op beide bovenbenen. Zij gebruikte geen andere medicatie en kon zich geen trauma herinneren. De bloedingstijd en het aantal trombocyten waren normaal. Na stoppen van de paroxetine verdwenen de ecchymosen.

Bloedingen bij gebruik van andere serotonineheropname-remmers, fluoxetine en fluvoxamine, werden reeds eerder gemeld.^{1 2} Het mechanisme is nog onvoldoende duidelijk, maar de afwijkende trombocytenaggregatietest bij patiënt A doet vermoeden dat een verminderde trombocytenfunctie de oorzaak zou kunnen zijn.

1. Aranth J, Lindberg C. Bleeding, a side effect of fluoxetine. Am J Psych 1992; 149: 412.

2. Ottervanger JP, Bemt PMLA van den, Koning GHP de, Stricker BHCh. Bloedingsrisico bij gebruik van fluoxetine (Prozac) of fluvoxamine (Fevarin). Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 259-261.

Nicotinepleister en atriumfibrilleren

Sedert enige tijd kunnen behalve nicotine bevattende kauwgom ook pleisters worden voorgeschreven ter ondersteuning van het stoppen met roken (Gebu Prikbord 1992; 26: 46).

Het BBG ontving onlangs een melding waarbij een patiënt tijdens gebruik van de nicotinepleister (52,5 mg) atriumfibrilleren ontwikkelde. Het betrof een 55-jarige vrouw die nooit cardiale klachten had gehad en geen geneesmiddelen gebruikte. Ze rookte sinds vele jaren ongeveer 25 sigaretten per dag. Op haar 'stopdag' bracht zij de nicotinepleister aan op haar bovenbeen, en rookte daarna naar eigen zeggen niet meer. Ongeveer vijf uur na het aanbrengen van de pleister kreeg zij echter pijn op de borst en werd zij misselijk en duizelig. Zij werd naar de EHBO van een ziekenhuis gebracht, waar zij een systolische bloeddruk van 60 mm Hg bleek te hebben. Op het ECG was atriumfibrilleren te zien met een ventrikelrespons van ongeveer 150/min.. De nicotinepleister was inmiddels verwijderd en na intraveneuze toediening van flecaïneide ontstond spoedig een sinusritme. Er waren noch electrocardiografisch, noch enzymatisch aanwijzingen voor een hartinfarct. Ook echocardiografisch onderzoek toonde geen afwijkingen. De patiënte herstelde volledig.

Atriumfibrilleren na gebruik van nicotinekauwgom is eerder reeds beschreven, maar dat betrof een patiënt die bekend was met coronairlijden.¹ Nicotine kan bij patiënten met coronairlijden ischemie van het hart veroorzaken.² Gezien de directe tijdsrelatie maakt de hier beschreven ziektegeschiedenis aannemelijk, dat ook bij gebruik van de nicotinepleister bij een patiënt die niet bekend was met cardiale klachten, waarschijnlijk atriumfibrilleren kan optreden.

1. Rigotti NA, Eagle KA. Atrial fibrillation while chewing nicotine gum. *JAMA* 1986; 255: 1018.
2. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. *Annu Rev Med* 1986; 37: 21-32.

Leverbeschadiging door 'ecstasy'

Ecstasy (XTC) is de populaire naam van methyleendioxymetamfetamine, een synthetisch amfetamine-derivaat dat illegaal wordt gebruikt als 'pepmiddel'.¹ Het middel werd reeds in 1914 gepatenteerd als eetlustremmer, maar werd in vrijwel alle landen verboden vanwege de bijwerkingen: verhoogde polsfrequentie en bloeddruk, verwijde pupillen, hyperthermie en in mindere mate het optreden van hallucinaties.

Onlangs ontving het BBG een melding van leverbeschadiging na gebruik van ecstasy. Het betrof een 25-jarige vrouw die sinds enkele maanden twee tot drie keer per maand twee tabletten ecstasy gebruikte. Sinds drie weken voelde patiënte zich moe en slap en had een verminderde eetlust. Enkele dagen voor ziekenhuisopname merkte zij een gele huidskleur op. Zij gebruikte naast orale anticonceptiva geen geneesmiddelen of intraveneuze drugs. Bij lichamelijk onderzoek werd behalve een enigszins vergrote lever geen afwijking waargenomen. Laboratoriumonderzoek toonde ernstige parenchymateuze leverfunctiestoornissen aan. Hepatitis A, B en C en een infectie door CMV of Epstein-Barr-virus werden uitgesloten. Echografisch onderzoek van de lever en galwegen liet geen afwijkingen zien. Een leverbiopt toonde in parenchym en periportaal ontstekingscellen met enige cholestase en een matige hoeveelheid granulocyten. Tijdens opname verbeterden de leverfuncties spontaan. De patiënte herstelde volledig.

Door de tijdsrelatie en vooral het uitsluiten van andere oorzaken, behoort een door ecstasy veroorzaakte hepatitis bij deze patiënte tot de mogelijkheden. In de literatuur werd een hepatitis door ecstasy eerder beschreven.² Het is van belang om bij een jonge patiënt met een hepatitis behalve naar het gebruik van geneesmiddelen, ook te vragen naar mogelijk gebruik van ecstasy.

1. Brussel GHA van. XTC, een nieuwe soft-drug? *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 2062-2063.
2. Shearman JD, Chapman RWG, Satsangi J, Ryley NG. Misuse of ecstasy. *BMJ* 1992; 305: 309.

MAGISTRAAL

Oogdruppels zonder conserveermiddel

Bereidingen op waterbasis, bestemd voor meermalig gebruik, zoals dranken, crèmes en oogdruppels, worden in de regel geconserveerd. Door de antimicrobiële werking van het conserveermiddel wordt het uitgroeien van een eventueel optredende besmetting in het waterige milieu voorkómen. Enig tijd geleden is een overzicht verschenen van de in ons land in oogdruppels en oogzalven toegepaste conserveermiddelen.¹

De meeste FNA-oogdruppels zijn 'standaard' geconserveerd met benzalkoniumchloride, in combinatie met dinatriumedetaat (om de werkzaamheid tegen *Pseudomonas aeruginosa* te verbeteren). Indien deze combinatie vanwege onverenigbaarheid met het geneesmiddel of de verpakking niet kan worden toegepast, wordt in het FNA met fenykwikboraat of chloorhexidine geconserveerd.

Als een patiënt overgevoelig is voor het conserveermiddel, kan de apotheek worden gevraagd een ander conserveermiddel toe te passen. Voor zover bekend is er, vanwege de verschillende chemische structuren, geen sprake van kruisovergevoeligheid tussen benzalkoniumchloride, fenykwikboraat en chloorhexidine. Bij vermoedelijke allergische reacties is het verstandig een dermatoloog plakproeven te laten uitvoeren om te weten of er echt sprake is van een allergie voor het conserveermiddel en/of het geneesmiddel. Het is het meest praktisch om aan de apotheek door te geven voor welk(e) conserveermiddel(en) de patiënt overgevoelig is.

In een aantal gevallen is aflevering van niet-geconserveerde oogdruppels gerechtvaardigd:

- Wanneer de patiënt overgevoelig is voor alle drie genoemde conserveermiddelen.

- Bij toepassing tijdens of vlak na een operatie of in een beschadigd oog.
- Indien het bereidingstechnisch niet mogelijk is een conserveermiddel toe te passen.

Een nadeel van niet-geconserveerde oogdruppels is dat de houdbaarheid na openen veel beperkter is dan de gebruikelijke vier weken. Afhankelijk van de oogdruppel kan dit variëren van 24 uur tot één week.² Een bijkomstigheid is dat er aan het bereiden voor de apotheek meer tijd en kosten zijn verbonden.

Voor de volgende oogdruppels zijn sinds januari 1993 in het FNA concrete aanwijzingen opgenomen voor alternatieve bereidingswijzen en gebruikstermijnen in die gevallen waarin het standaardconserveermiddel niet kan worden gebruikt:

Dexamethason 0,1%, Hydrocortison 1%, Hypromellose 0,3%, Indometacine 0,1%, Pilocarpine 1-4%, Prednisolon 0,37%, Zinksulfaat 0,25%

Bij deze oogdruppels is in ieder geval via onderzoek de deugdelijkheid vastgesteld en heeft standaardisatie plaatsgevonden.

1. Ramselaar JAM, Jansen JTG, Beekhuis WH, Polak BCP. Conserveermiddelen in oogdruppels en oogzalven. *Pharm Weekbl* 1991; 126: 1208-1212.
2. Horssen N van. Oogdruppels zonder conserveermiddel. *Pharm Weekbl* 1990; 125: 1344-1346.

EPIDEMIOLOGIE

Laag cholesterol: geweld(dad)ig?

Het serumcholesterolgehalte, en meer in het bijzonder dat van serum-LDL-cholesterol, is in de westerse wereld één van de belangrijkste bekende risicofactoren voor het optreden van atherosclerotische hart- en vaatziekten. Dit is gebleken uit een groot aantal onderzoeken, waaruit tevens duidelijk werd dat het risico geleidelijk toeneemt met de stijging van de cholesterolwaarde. Het risico geldt zowel voor mannen als vrouwen, is waarneembaar tot op hoge leeftijd en is groter bij aanwezigheid van andere risicofactoren. Hoewel er algemene overeenstemming is over het belang van een te hoge cholesterolwaarde als risicofactor, is er veel discussie over het nuttig effect van medicamen-

teuze verlaging ervan.¹ Deze discussie wordt enerzijds veroorzaakt door het gebrek aan voldoende langdurige interventie-onderzoeken met de op dit moment beschikbare geneesmiddelen. Voor bijvoorbeeld de HMG-coA-reductaseremmers zoals pravastatine (Selektine[®]) en simvastatine (Zocor[®]), is de effectiviteit en de veiligheid als primaire preventie niet door onderzoek gedocumenteerd. Voor enkele andere cholesterolverlagende geneesmiddelen geldt daarentegen, dat wél is aangetoond dat het hiermee mogelijk is het optreden van myocardinfarcten uit te stellen. Er is echter niet overtuigend bewezen dat actieve cholesterolverlaging ook de overlevingskans gunstig beïnvloedt. Dit heeft geleid tot de hypothese dat verlaging van de cholesterolwaarde weliswaar de kans op een myocardinfarct doet verminderen, maar tevens de kans op niet-cardiaal veroorzaakte sterfte doet toenemen. In dit verband is recent vooral aandacht besteed aan een toename van sterfte door geweld en suïcide. Eerst werd een meta-analyse van zes gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd, waarbij de effectiviteit van cholesterolverlaging als primaire preventie van het myocardinfarct werd nagegaan.² Cholesterolverlaging bleek tot een significante toename van sterfte te leiden, die niet aan enige ziekte was gerelateerd. Op deze meta-analyse is het één en ander aan te merken. Zo is het gegeven 'niet aan enige ziekte gerelateerde sterfte' nogal heterogeen, omdat hieronder zowel doden door geweld en het verkeer, als suïcide werden samengevoegd. Behalve de vraag of de bevinding uit de meta-analyse toevallig was, is het belangrijk na te gaan of de gevonden relatie ook kan worden aangetoond bij personen waarbij geen verlaging van de cholesterolwaarde heeft plaatsgevonden.

Er is nog niet veel onderzoek beschikbaar waarbij specifiek is gekeken naar de relatie tussen een lage cholesterolwaarde en de niet aan enige ziekte gerelateerde sterfte. Onlangs werden echter de resultaten gepubliceerd van een cohortonderzoek in Zweden.³ Hieraan namen 26.693 mannen en 27.692 vrouwen deel. Van iedereen werd bij aanvang de chole-

sterolwaarde bepaald, waarna de groep 20,5 jaar werd gevolgd. Gedurende deze periode werd het aantal niet-natuurlijke sterfgevallen geregistreerd. Het relatieve risico op een niet-natuurlijke dood bij een lage ten opzichte van een hoge cholesterolwaarde, bleek 2,5 te bedragen. Dit risico betrof voornamelijk suïciden (relatief risico 4,1). Het bleek verder alleen te bestaan voor mannen gedurende de eerste zeven jaar na aanvang van de metingen van de cholesterolwaarde. Het is van belang te constateren, dat weliswaar het relatieve risico op niet-natuurlijke sterfte kan zijn verhoogd, maar dat het om kleine absolute aantallen gaat. De toename in de groep met een lage cholesterolwaarde bedroeg ongeveer drie suïciden per 10.000 personen per jaar. Het potentieel te voorkómen aantal gevallen van hart- en vaatziekten in de groep met een hoge cholesterolwaarde is een factor vijf tot tien hoger dan het mogelijke aantal suïciden in die met een lage cholesterolwaarde.

Hierna verscheen onder meer een artikel met resultaten uit een onderzoek onder 1592 personen in Schotland, waarbij persoonlijkheidskenmerken werden gerelateerd aan het lipidenprofiel.⁴ De serumcholesterolwaarde bleek geen verband te hebben met een gewelddadige instelling of gedrag. Dit bleek wél zo te zijn voor de serumtriglyceriden: hoe hoger de concentratie, des te groter was het aantal gewelddadige kenmerken.

Het wordt er aldus niet eenvoudiger op. Voordat conclusies kunnen worden getrokken, is het noodzakelijk onderzoek te verrichten, dat kan bevestigen of een dergelijk verband inderdaad bestaat. Verder dient te worden nagegaan wat oorzaak en gevolg is en welke (o.a. biologische) mechanismen in de relatie wellicht een rol spelen. In dit kader is recent gewezen op een mogelijke invloed van de centrale serotonine-activiteit.⁵ Een lage cholesterolwaarde gaat veelal samen met een lage serumconcentratie van de vetzuren. Dit zou kunnen leiden tot een toename van gebonden tryptofaan, waardoor minder vrij tryptofaan beschikbaar is voor de synthese van serotonine. Een verminderde activiteit van serotonine zou mogelijk lei-

den tot depressie, agressie en impulsiviteit.

Vooralsnog is er weinig reden om de in ons land geldende richtlijnen voor de behandeling van een verhoogde cholesterolwaarde aan te passen. Aangezien er echter twijfel bestaat over de wenselijkheid van een zeer lage cholesterolwaarde, is het verstandig om een ondergrens voor verlaging te hanteren. Een serumconcentratie die niet lager is dan 4,5 mmol/l lijkt daarbij een redelijk doel te zijn.⁶

1. Smith GD, Pekkanen J. Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs? *Br Med J* 1992; 304: 431-434.
2. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990; 301: 309-314.
3. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA. Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. *Br Med J* 1992; 305: 277-279.
4. Fowkes FGR, Leng GC, Donnan PT, Deary IJ, Riemersma RA, Housley E. Serum cholesterol, triglycerides, and aggression in the general population. *Lancet* 1992; 340: 995-998.
5. Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992; 339: 727-729.
6. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G. et al. Report of the conference on low blood cholesterol: Mortality associations. *Circulation* 1992; 86: 1046-1060.

GVS IN HET KORT

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

Niet ingedeeld bij andere onderling vervangbare geneesmiddelen en dus volledig vergoed

Imigran[®] injectie is als gevolg van een arrest van het Gerechtshof te 's Gravenhage per 22 februari jl. verplaatst van bijlage vijf naar zes. Het Hof heeft hiertoe besloten vanwege

het feit dat andere geneesmiddelen uit de groep van met Imigran® vergeleekbare injectiepreparaten, namelijk Gynergeen® en Dihydergot® niet meer in de handel zijn.

Wel ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Estraderm TTS® 50 en 100 mg pleisters zijn per 1 april jl. weer op bijlage 5 geplaatst in één groep met de orale oestrogenen. Dit was een gevolg van een arrest van het Gerechtshof te 's Gravenhage, waarmee een eerder vonnis van de Arrondissementsrechtbank uit 1991 werd vernietigd.

Wijzigingen in groepen van onderling vervangbare geneesmiddelen

Minocin® en Minotab®, orale toedieningsvormen van minocycline, waren tot nu toe ingedeeld in één groep met de tetracyclinen (bij acne). Een herbeoordeling heeft er toe geleid dat Minocin® en Minotab® per 1 maart jl. in één groep zijn geplaatst met de orale toedieningsvormen van doxycycline. Deze wijziging is mede ingegeven door de veranderde plaatsbepaling in het Farmacotherapeutisch Kompas 1993.

PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

Amoxi, doxy of roxi?

Eerder werd in Gebu Prikbord 1991; 25: 37 aandacht besteed aan de promotionele activiteiten rond roxitromycine (Rulide®). Heel wat huisartsen werden in de gelegenheid gesteld om een reisje met de Rulide®-TGV te maken, terwijl het hier toch een antibioticum betreft voor een rustig zijspoor. Overmoedig geworden door het verkoopsucces, wordt in een nieuwe campagne geprobeerd Rulide® te verkopen als een middel van eerste keuze bij luchtweginfecties: 'Het duo amoxicilline en doxycycline heeft gezelschap gekregen van Rulide® (roxitromycine)..... Bij luchtweginfecties

blijft er eigenlijk maar één vraag over: amoxi, doxy of roxi?'

Zijn er dan misschien nieuwe, belangrijke onderzoeken gepubliceerd? Is het middel soms in een standaard of consensusaanbeveling genoemd? Niets van dit al. Een recent overzichtartikel waarin roxitromycine werd aangeprezen als een aantrekkelijk alternatief voor erytromycine en amoxicilline/clavulaanzuur, was uitsluitend gebaseerd op twee artikelen in een supplement van een tijdschrift en 14 '(extended) abstracts' van een congres.¹ Op 12 februari 1992 werd de registratie van roxitromycine in Noorwegen geweigerd.² De motivering hiervoor luidde dat de ingezonden documentatie weliswaar de werking bij Mycoplasma pneumoniae en Chlamydia-infecties voldoende onderbouwt, maar dat dit niet het geval is voor de overige aangemelde indicaties: lage luchtweg- en huidinfecties. Het eindoordeel was dat er geen behoefte bestaat aan een preparaat met een dergelijke, smalle indicatie. Als u dus de vraag krijgt voorgelegd: 'Welk middel hoort in dit rijtje niet thuis: amoxi, doxy of roxi?', geneert u zich dan niet voor uw 'onwetendheid'.

1. Janknegt R. Roxitromycine, een herbezinning op de plaats in de therapie van luchtweginfecties. TGO 1992; 17: 261-264.
2. Nytt fra Statens legemiddelkontroll 1992 (1): 21.

De voorkeur

Voor zover dat goed uitkomt, wordt er in promotionele uitingen nog wel eens geciteerd uit onafhankelijke

bronnen, zoals het Farmacotherapeutisch Kompas of het Geneesmiddelenbulletin. Soms gebeurt dit selectief of onjuist. Een huisarts maakte ons opmerkzaam op een publieksfolder over hoofdluisbestrijding van de firma Wellcome Pharmaceuticals BV. Onder de grote kop 'Loxazol® geniet de voorkeur' staat hier te lezen: 'Volgens het Geneesmiddelenbulletin geniet Loxazol wegens de hiervoor genoemde redenen de voorkeur boven andere anti-luismiddelen.' Maar wat staat er in het Gebu 1991; 25: 32-33 werkelijk te lezen?: 'Permetrine (Loxazol®) heeft een lichte voorkeur ten opzichte van deze middelen.....'

CORRECTIE

In Gebu Prikbord 1993; 27: 14 werd de bestelprocedure voor het Formularium Medische Hulpmiddelen Nijmegen niet juist vermeld. Het is te bestellen door overmaking van f 9,- op banknr. 23.76.70.119 (VGZ Nijmegen) o.v.v. 'Formularium Medische Hulpmiddelen'. Drie informatieklappers met achtergrondinformatie zijn verkrijgbaar door overmaking op banknr. 44.60.55.522 (Stichting Formularium Medische Hulpmiddelen Nijmegen): 'inco' (f 45,-), 'overige' (f 45,-) en 'verband' (f 65,-).

CORRECTIE

In Gebu Prikbord 1993; 27: 7 is sprake van een **prospectief** onderzoek met proganil. Dit moet zijn **retrospectief**.

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), internist/Leiden; P.C.M. van den Berg, anesthesist/Amsterdam; prof. dr J.R.B.J. Brouwers (vice-voorzitter), ziekenhuisapotheker/Haarlem; S. Flikweert, huisarts/Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gibbani, internist/Nijmegen; dr D.E. Grobbee, epidemioloog/Rotterdam; prof. dr G.J. de Groot, kinderarts/Amsterdam; dr J.V.T.H. Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam; A.C.J. van der Hooven, 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. Porstus, 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/Haerle; mw. M. Pannevis, apotheker/Rotterdam
Redactiebureau: prof. dr M.N.G. Dukes, arts; mw M.H. van de Merwe, huisarts; W.G.M. Toenders, apotheker; mw. J.J. Doorschodt van der Steenhoven, mw. J. Harting, mw. M. Klopper, T.W.A. Schoenmakers (a.i.), Lomanlaan 85, 3526 XC Utrecht. Telefoon 030-802660, Fax 030-802388
Uitgever: Wegener Tijdschrift 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 vervoelvoerdigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

