

53 ZWANGERSCHAP EN GENEESMIDDELENGEBRUIK

PRIKOBORD

57 NIEUWE GENEESMIDDELEN

Cabergoline (Dostinex[®]) lactatieremmer

57 VARIATIES

Colonlavage-oplossing (Klean-Prep[®]) colonlavage

58 LET OP!

Ijzertabletten buiten bereik van kinderen houden

58 VRAAG EN ANTWOORD

Antidepressiva: verband tussen dosering en effect?

58 MAGISTRAAL

Natriumfluoride-mondspoeling nu ook als 0,01%-oplossing in het FNA

59 EPIDEMIOLOGIE

Nieuwe 5-ASA-middelen niet beter dan sulfasalazine

59 PROEFSCHRIFT

Vaginale klachten in de huisartspraktijk

60 FTO

Patiëntenvoorlichting: stiefkind in FTO

60 GVS IN HET KORT

Wijzigingen juni 1993

61 BOEKENPLANK

Reuma en alternatieve behandelingsmethoden

Zwangerschap en geneesmiddelengebruik*

Inleiding

Verscheidene stoffen kunnen via een zwangere vrouw invloed uitoefenen op de groei en ontwikkeling van een ongeboren vrucht. Zowel van milieu, roken en alcohol als van geneesmiddelen zijn ongunstige effecten beschreven. Dit artikel beperkt zich tot de invloed die geneesmiddelen kunnen hebben.

De meeste geneesmiddelen die een zwangere vrouw inneemt, bereiken het ongeboren kind via de moederlijke circulatie, de dooierzak en de placenta. Dit betekent dat wanneer een geneesmiddel vlak vóór of tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, ook de ongeboren vrucht ongewild wordt blootgesteld aan het geneesmiddel en de metabolieten ervan.

In de afgelopen decennia zijn er enkele ernstige problemen geweest voor het ongeboren kind door de vruchtbeschadigende effecten van geneesmiddelen. Thalidomide (Softenon)¹ en diëthylstilbestrol (DES)² zijn hiervan de meest sprekende voorbeelden. Bij diëthylstilbestrol werden die gevolgen pas tientallen jaren na expositie zichtbaar. Naast deze gebeurtenissen is er lichamelijke en geestelijke schade als gevolg van geneesmiddelengebruik in de zwangerschap aangetoond, zoals bij valproïnezuur,³ acenocoumarol⁴ en retinoïden.⁵ In vele andere gevallen bestaat een vermoeden van voorbijgaande schade zoals bij de benzodiazepinen.⁶

Het zou een ideale situatie zijn wanneer geneesmiddelen tijdens de zwangerschap niet nodig zijn. Er zijn echter indicaties (bv. epilepsie, diabetes, hypertensie) waar de voordelen van het gebruik van geneesmiddelen duidelijk opwegen tegen de eventuele risico's voor het ongeboren kind. Het is niet mogelijk een lijst samen te stellen met geneesmiddelen die wél of niét tijdens de zwangerschap kunnen worden voorgeschreven. In de praktijk zal onderscheid moeten worden gemaakt tussen het prospectieve en retrospectieve gebruik van geneesmiddelen. In het eerste geval, dus bij kinderwens, zal de arts kiezen voor geneesmiddelen die bewezen onschadelijk of althans relatief veilig zijn. In het tweede geval kan men echter ook achteraf worden geconfronteerd met het gebruik van geneesmiddelen die niet bewezen veilig zijn, maar waarvan geen verhoogd risico is aangetoond. In de praktijk is zekerheid over een eventuele zwangerschap op z'n vroegst pas bekend als de vrucht al drie tot vier weken oud is. Het is in zo'n situatie belangrijk om patiënten niet onnodig ongerust te maken, maar wel opnieuw te beoordelen of medicatie nodig blijft, al of niet in aangepaste vorm. ■

Toxicologie van de voortplanting en teratologie

Diverse geneesmiddelen kunnen een ongewenst of schadelijk effect hebben op de ongeboren vrucht. Onder

toxiciteit van de voortplanting (of reproductietoxiciteit) wordt het toxisch effect verstaan dat vóór, tijdens en ná de geboorte kan optreden ten gevolge van pre- en/of postnatale blootstelling aan een schadelijk geneesmiddel. De verschillende ongewenste effecten zijn schematisch in figuur 1 weergegeven.

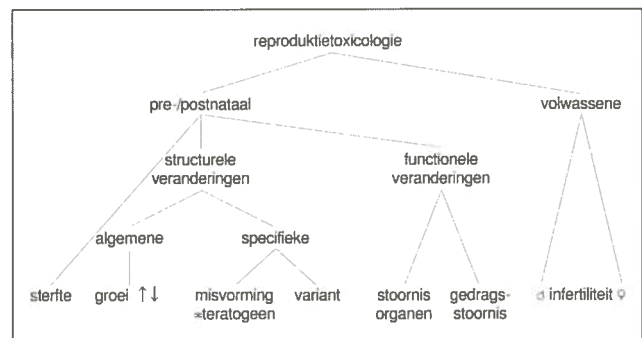


fig. 1

Deze toxiciteit kan enerzijds tot uitdrukking komen in fertilitiestoornissen van de volwassene en anderzijds in sterfte of structurele en/of functionele afwijkingen bij embryo/foetus/kind. Een functionele stoornis kan zowel in fysiologische als in psychische zin tot uiting komen. Het begrip **teratogeniteit** heeft alleen betrekking op structurele afwijkingen en vormt slechts een onderdeel van alle mogelijke ongewenste effecten.

In Nederland wordt het risico om een kind te krijgen met een waarneembare ontwikkelingsstoornis op het moment van de geboorte geschat op 2 à 3%. Op latere kindleeftijd ligt dit percentage rond 8%, omdat sommige functionele afwijkingen dan pas zichtbaar worden.^{7,8}

Of een geneesmiddel een schadelijk effect heeft, is van een aantal factoren afhankelijk, zoals de aard van het geneesmiddel, de dosering, het aanvangstijdstip en de duur van de behandeling in relatie tot de fase van de zwangerschap. Sommige geneesmiddelen, zoals retinoïden, hebben een zeer lange halveringstijd omdat ze in vetweefsel worden gestapeld. Na staken van het gebruik van bijvoorbeeld acitretine zal een vrouw twee jaar dienen te wachten alvorens zwanger te worden.⁹ Verder spelen de individuele genetische gevoeligheid van de embryo/foetus en de mogelijkheid van herstel na beschadiging van de vrucht een rol.

Gelet op het tijdstip van blootstelling, zijn een aantal typen van problemen gedocumenteerd:

- Geneesmiddelen (bv. cytostatica) gebruikt in de periode vóór de conceptie, kunnen het genetisch materiaal beschadigen of negatief beïnvloeden. Dit geldt zowel voor de vrouw (eicel) als voor de man (sperma). Infertiliteit, spontane abortus of aangeboren afwijkingen kunnen het gevolg zijn.

- Blootstelling aan een schadelijk geneesmiddel gedurende de eerste twee weken na conceptie, zal in het algemeen een alles- of niets-effect tot gevolg hebben. Er kan een vroege abortus optreden.

*Mw dr L. T. W. de Jong-van den Berg & prof. dr P. W. J. Peters, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

- De eerste twee maanden vanaf de bevruchting kan het embryo, afhankelijk van het ontwikkelingsstadium van de orgaansystemen, morfologisch worden beschadigd door gebruik van teratogene geneesmiddelen. Misvormingen of aangeboren afwijkingen zijn het gevolg.

- Vanaf de tweede maand tot het einde van de zwangerschap ligt de nadruk meer op de verdere differentiatie van de orgaansystemen. Toxische geneesmiddelen kunnen gedurende deze periode, naast enkele morfologische, vooral functionele beschadigingen geven.

- Aan het einde van de zwangerschap dienen sommige geneesmiddelen vanwege hun farmacologische werking te worden ontraden. Dit geldt bijvoorbeeld voor acetylsalicylzuur (en mogelijk ook de andere NSAID's) in verband met een toegenomen kans op bloedverlies bij de moeder tijdens de partus en op bloedingen bij de pasgeborene. ■

Onderzoek naar teratogeniteit

Ten tijde van de registratie is weinig bekend over de veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap bij de mens. Gegevens uit dierexperimenten, die vaak bij nieuwe registraties beschikbaar moeten zijn, geven aanwijzingen over de te verwachten risico's bij de mens, maar de veiligheid kan niet worden vastgesteld. Omgekeerd kan uit het optreden van een schadelijk effect bij dieren niet onomstotelijk worden geconcludeerd dat dit ook van toepassing is op de mens.

Prospectieve onderzoeken bij de mens zijn om allerlei redenen zelden mogelijk in tegenstelling tot retrospectieve onderzoeken. Slechts wanneer een geneesmiddel een aangeboren afwijking kan voorkómen zoals bijvoorbeeld bij het gebruik van foliumzuur in het geval van een herhalingsrisico voor defecten van de neurale buis, zijn klinische onderzoeken mogelijk. De kennis over effectiviteit en veiligheid komt pas beschikbaar in de praktijk. In wezen is iedere behandeling met geneesmiddelen, ook zelfmedicatie, tijdens de zwangerschap experimenteel, al is men zich hiervan niet altijd zo bewust.

Casuïstische mededelingen en epidemiologische onderzoeken, waarbij de relatie wordt bestudeerd tussen het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en de effecten op het kind, zijn een goede manier om gegevens bij de mens te verkrijgen. Hierbij kunnen het cohort- en het patiënt-controle-onderzoek worden onderscheiden.

In het cohortonderzoek worden de kinderen van vrouwen die aan een bepaald geneesmiddel zijn blootgesteld, vergeleken met kinderen van moeders die dat geneesmiddel niet hebben gebruikt. Het geneesmiddelengebruik wordt meestal prospectief vastgelegd. Een nadeel van deze onderzoeksopzet is dat er grote aantallen vrouwen nodig zijn om een causaal verband tussen een bepaald geneesmiddel en een schadelijk effect bij het kind aan te tonen of uit te sluiten. Daarbij blijkt het uitermate moeilijk vast te stellen of het geneesmiddel dan wel de onderliggende ziekte waarvoor het is voorgeschreven, verantwoordelijk is voor het schadelijke effect bij het kind.

Bij het patiënt-controle-onderzoek worden kinderen met een specifieke, aangeboren afwijking geïdentificeerd en wordt retrospectief nagegaan welke geneesmiddelen de moeder heeft geslikt. Het geneesmiddelengebruik wordt vergeleken met dat van moeders waarvan de kinde-

ren die afwijking niet hebben. Ook voor deze onderzoeksopzet geldt dat het moeilijk is onderscheid te maken tussen het geneesmiddel of de onderliggende ziekte als oorzaak.

Deze specifiek uitgevoerde epidemiologische onderzoeken vormen de basis van onze kennis over het schadelijk effect of de veiligheid van geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap bij de mens.¹⁰ ■

Wel of geen geneesmiddelen tijdens de zwangerschap?

Bij een aantal ziekten is het essentieel voor de gezondheid van moeder en kind dat tijdens de zwangerschap geneesmiddelen worden gebruikt. Dit geldt bijvoorbeeld voor infecties, hoge bloeddruk, diabetes, astma, epilepsie en kanker. In deze situaties wegen de voordelen van de therapie doorgaans op tegen het eventuele risico op teratogene effecten bij het ongeboren kind. In andere situaties kunnen vervelende klachten en kwalen, zoals zwangerschapsmisselijkheid, braken en hoofdpijn, tijdens de zwangerschap om behandeling vragen. Meestal betreft het klachten waarvoor kortdurend medicatie wordt voorgeschreven of zelfmedicatie wordt gebruikt. In een recent onderzoek in Noord-Nederland bleek dat 45% van de zwangeren één of meerdere keren tijdens de zwangerschap zelfmedicatie gebruikte.¹¹ Zwangere vrouwen zou moeten worden aangeraden niet op eigen initiatief geneesmiddelen te gebruiken, maar altijd advies te vragen aan een arts of apotheker. Deze kan het ongemak van de klacht immers plaatsen naast de beschikbaarheid van veilige geneesmiddelen.

Natuurlijk zijn er ook bepaalde geneesmiddelen, zoals vitamines en mineralen, die nodig zijn voor een gezonde ontwikkeling van de vrucht. Zo zou foliumzuur het herhalingsrisico van defecten van de neurale buis verkleinen (Gebu 1991; 25: 56 en 1993; 27: 12-13). Voor vitamines geldt echter allerminst 'baat het niet, het schaadt ook niet'. Hoge doseringen vitamine A zijn bijvoorbeeld bij de mens teratogeen gebleken.¹² ■

Classificatiesysteem

Om een goede afweging te kunnen maken tussen de voor- en nadelen van een bepaalde therapie tijdens de zwangerschap, zullen de arts en apotheker niet alleen goed geïnformeerd moeten zijn over de veiligheid en risico's, maar ook over hiaten in de kennis. Het is van belang om te weten wanneer bepaalde onderzoeken niet zijn verricht en welke waarschuwingen berusten op gegevens uit dierexperimenten. Daarom is een classificatiesysteem ontworpen met als doel geneesmiddelen te kunnen coderen volgens hun risico tijdens de zwangerschap. Bij de classificatie zijn, ongeacht het werkingsmechanisme, alle schadelijke effecten van geneesmiddelen op de ontwikkeling van het kind in ogenschouw genomen. De classificatie heeft alleen betrekking op de aanbevolen therapeutische doseringen bij erkende indicaties. In een aantal landen (o.a. Zweden, VS en Australië) wordt reeds gebruik gemaakt van een dergelijk systeem.¹³⁻¹⁵ De indeling die is gevolgd in tabel 1 is gebaseerd op een Nederlands voorstel om binnen EG-verband een classificatiesysteem voor het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap tot

stand te brengen. Het bouwt voort op de Australische en Zweedse classificatie en de betekenis van de categorieën is in grote lijnen hetzelfde. Onlangs is een formularium met 'veilige' (categorie A) en 'relatief veilige' (categorie C) middelen samengesteld.¹⁶

Conclusie en samenvatting

Het blijft een moeilijke opgave een uitspraak te doen over de teratogeniteit van een geneesmiddel bij de mens. In de praktijk zal men de classificatie van het geneesmiddel dienen te relativiseren, omdat de omstandigheden van een individuele vrouw steeds moeten worden meegewogen. Dit betreft onder meer de ernst van haar aandoening, de periode van de zwangerschap en mogelijke alternatieven voor de behandeling. Het nut van de farmacotherapie voor de moeder dient steeds te worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus, bijvoorbeeld bij de behandeling van hypertensie. Op grond van de huidige gegevens zijn voor een aantal indicaties veilige geneesmiddelen beschikbaar. Als het gebruik van een geneesmiddel nodig is, kies dan uit categorie A of C. In bepaalde situaties met een individuele, op de patiënt gerichte veiligheidsevaluatie, kan voor een categorie D-middel worden gekozen. Het gaat hier bijna altijd om een chronische ziekte, zoals epilepsie, waarvoor de patiënt onder specialistische behandeling is. Eigenlijk zouden geneesmiddelen uit categorie D van een speciale sticker moeten worden voorzien bij aflevering aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Omdat van de categorie B-geneesmiddelen geen gegevens over de (on)veiligheid bij de mens bekend zijn, behoren deze niet te worden gebruikt vlak vóór en tijdens de zwangerschap. In het algemeen dienen combinatiepreparaten, relatief hoge doseringen en langdurig gebruik in de zwangerschap te worden vermeden.

Trefwoorden: zwangerschap; geneesmiddelengebruik tijdens de - ; teratogeniteit

Stofnaam	Merksnaam®
acenocoumarol	Acenocoumarol (merkloos, div.fabr.), Sintrom
acetylsalicylzuur	Acetylsalicylzuur (merkloos, div.fabr.), Alka-Seltzer, Aspegic, Aspirine, Aspro (Sinaspriil), Rhonal
acitretine	Neotigason
foliumzuur	Acidum folicum (merkloos, div.fabr.)
valproïnezuur	Convulex, Depakine, Natriumvalproaat (merkloos, div.fabr.), Propymal, Valproïnezuur zetpillen FNA

Aanbevolen naslagwerk

Spielmann H, Steinhoff R, Schaefer Ch, Bunjes R. Taschenbuch der Arzneimittelverordnung in Schwangerschaft und Stillperiode - Ein Nachschlagewerk für die tägliche Praxis. New York: Gustav Fischer Verlag, 1992.

Literatuurreferenties

1. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961; II: 1358.
2. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. N Engl J Med 1971; 284: 878-881.
3. Robert E, Löfkvist E, Mauguier F. Valproate and spina bifida. Lancet 2; 1984: 1392.
4. Pauli RM, Hall JGL, Wilson KM. Risks of anticoagulation during pregnancy. Am Heart J 1980; 100: 761-762.
5. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT et al. Retinoic acid embryopathy. N Engl J Med 1985; 313: 837-841.
6. Laegreid L, Olegard R, Conradi N, Hagberg G, Wahlstrom J, Abrahamsson L. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines; a case-control study. Dev Med Child Neurol 1990; 32: 432-441.
7. Wals PH de, Weatherall JAC, Lechat MF. Registration of congenital anomalies in EUROCAT centres 1979-83, an EEC concerned action project. Louvain-la Neuve: Cabay, 1985.
8. Baird PA, Sadovnick AD, Yee IML. Maternal age and birth defects: a population study. Lancet 1991; 337: 527-530.
9. Groot AC de. Dermatological drugs, topical agents and cosmetics. In: Dukes NMG, ed.. Meyler's side effects of drugs. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1992: 335-365.
10. Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention. N Engl J Med 1983; 308: 424-431, 491-497.
11. Jong-van den Berg LTW de, Waardenburg CM. Geneesmiddelengebruik tijdens zwangerschap. Groningen: Styx, 1991.
12. Knijn GJM, Cornel MC, Jong-van den Berg LTW de, Smet PAGM de. Teratogene risico's van hoge doseringen vitamine A. Ned Tijdsch Geneesk 1992; 136: 2060-2065.
13. Sannerstedt R, Berglund F, Flodh H, Hedstrand AG. Medication during pregnancy and breast-feeding: a new Swedish system for classifying drugs. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1980; 18: 45-49.
14. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. Baltimore: Williams & Wilkins, 1986.
15. Australian Drug Evaluation Committee. Medicines in pregnancy: an Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1992.
16. Kinderwens, zwangerschap en verantwoord geneesmiddelengebruik. Haarlem: Stichting Health Base, 1992.

1. CLASSIFICATIESYSTEEM*

Geneesmiddelen waarover voldoende gegevens ter beschikking staan om de veiligheid voor de zwangerschap, de ongeborene en de pasgeborene te evalueren

Categorie A

Geneesmiddelen, waarvan bij zwangere vrouwen is vastgesteld dat er geen schadelijke effecten bekend zijn met betrekking tot de zwangerschap, de gezondheid van de ongeborene en de pasgeborene.

Categorie C

Geneesmiddelen, die de spontane incidentie van aangeboren afwijkingen niet verhogen, maar waarvan bekend is of vermoed wordt dat door farmacologische effecten stoornissen in de zwangerschap, bij de ongeborene of de pasgeborene kunnen worden veroorzaakt (zie voorts specifieke produktinformatie).

Categorie D**

Geneesmiddelen, waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze aangeboren afwijkingen en/of andere onomkeerbare stoornissen in de zwangerschap, bij de ongeborene of de pasgeborene veroorzaken (zie voorts specifieke produktinformatie).

Geneesmiddelen waarover onvoldoende gegevens bij de mens bekend zijn om de veiligheid voor het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van de ongeborene en de pasgeborene vast te stellen

Categorie B

B1 De veiligheid van het gebruik van dit geneesmiddel in de zwangerschap is niet vastgesteld. Dierexperimentele onderzoeken geven aan dat er geen directe schade wordt veroorzaakt ten aanzien van de dracht bij proefdieren en de peri- en postnatale ontwikkeling (zie aanvullende tekst over de stand van zaken m.b.t. de ervaring bij de mens).

B2 De veiligheid van het gebruik van dit geneesmiddel in de zwangerschap is niet vastgesteld. Dierexperimentele onderzoeken zijn onvolledig en/of onvoldoende om de veiligheid van dit geneesmiddel ten aanzien van de dracht bij proefdieren en de peri- en postnatale ontwikkeling vast te stellen (zie aanvullende tekst over de stand van zaken m.b.t. de ervaring bij de mens).

B3 De veiligheid van het gebruik van dit geneesmiddel in de zwangerschap is niet vastgesteld. Dierexperimentele onderzoeken hebben uitgewezen dat er reproductietoxiciteit bestaat ten aanzien van de dracht bij proefdieren en de peri- en postnatale ontwikkeling (zie aanvullende tekst over de stand van zaken m.b.t. de ervaring bij de mens).

* Voorstel aan CPMP 1991

** Categorie D en X uit de andere classificatiesystemen (formularium, Zweden, Australië) zijn samengevoegd

2. OVERZICHT CLASSIFICATIE VAN BELANGRIJKE GENEESMIDDELENGROEPEN NAAR RISICO BIJ DE ZWANGERSCHAP

In deze tabel zijn alleen de geneesmiddelen opgenomen die tijdens de zwangerschap kunnen worden gebruikt en waarvan voldoende ervaring bij de mens is om als relatief veilig te worden beschouwd (A- en C-middelen). Alle B-middelen zijn niet opgenomen en slechts enkele D-middelen staan in de lijst.

Centraal en perifere zenuwstelsel		
Hypnotica ¹	lorazepam	C
	oxazepam	C
Anxiolytica ¹	oxazepam	C
Antipsychotica ²	chloorpromazine	C
	haloperidol	C
Antidepressiva ³	amitriptyline	C
	clomipramine	C
	imipramine	C
Anaesthetica lokaal	lidocaïne	A
	bupivacaïne	A
	mepivacaïne	A
	prilocaine	A
intraveneus	propofol	A
Anti-epileptica ⁴	carbamazepine	D
	valproïnezuur	D
	fenytoïne	D
	fenobarbital	D

- Er bestaat casuïstiek over een verhoogde kans op congenitale misvormingen bij gebruik van hoge doses tijdens het eerste trimester. Bij regelmatig gebruik in het derde trimester kan cumulatie bij de pasgeborene optreden met als gevolg ontwenningverschijnselen (o.a. slecht drinken en verhoogde prikkelbaarheid) en/of 'floppy infant syndrome' (ademhalingsdepressie, hypothermie en hypotonie).
- Butyrofenonen zijn eerste keus wanneer gebruik tijdens de zwangerschap is geïndiceerd. Haloperidol in lage doseringen is veilig. Alle antipsychotica kunnen tijdens het derde trimester bij de neonat extrapiramidale stoornissen geven.
- Bij chronisch gebruik en na gebruik in het derde trimester zijn ontwenningverschijnselen (o.a. slecht drinken en verhoogde prikkelbaarheid) bij de neonat beschreven. Theoretisch kunnen ook anticholinerge verschijnselen (urineretentie en obstipatie) optreden.
- Anti-epileptische medicatie geeft een verhoogd risico op neurale-buisdefecten (valproïnezuur, fenytoïne), craniofaciale afwijkingen (fenytoïne), neonatale bloedstollingsstoornissen (fenobarbital). Indien een vrouw zonder anti-epileptica niet aanvulsbaar is, dient medicatie tijdens de zwangerschap te worden gecontinueerd. Bloedspiegelbepalingen zijn nodig. Foliumzuurtoediening (0,5 mg/dag) wordt aanbevolen enkele maanden vóór de conceptie en gedurende het eerste trimester. Vitamine K-suppletie is nodig rond de baring.

Bloed		
	ijzerpreparaten	A
	foliumzuur	A
	heparine	C
	cumarinen ⁵	D
	streptokinase	C

- Cumarinen kunnen bloedingen en vruchtdood veroorzaken; bij gebruik in het eerste trimester zijn teratogene effecten beschreven (o.a. nasale hypoplasie, calcificatie, n. opticus-atrofie). Ze zijn gecontraïndiceerd tijdens de conceptie en gedurende de eerste drie maanden en vanaf de 36e week van de zwangerschap. Heparine kan dan wél worden toegepast.

Tractus circulatorius		
Hartglycosiden	digoxine	A
β-blokkers ⁶	atenolol	C
	metoprolol	C
	oxprenolol	C
	propranolol	C
Anti-arrhythmica	lidocaïne	A
	kinidine ⁷	C
	atropine	A
	orcioprenaline	A
Diuretica ⁸	bumetanide	C
	furosemide	C
Antihypertensiva	hydrochloorthiazide	C
	methyllopa	A
	hydralazine ⁹	C
	nitroprussidenatrium ⁹	C
	labetalol ⁶	C

- Bij gebruik in het laatste trimester letten op hypoglykemie, hypotensie en bradycardie bij de neonat.
- Kinidine wordt in de praktijk gebruikt om hartritme stoornissen bij de foetus te behandelen.
- Thiaziden kunnen stoornissen in de elektrolytenbalans en neonatale trombocytopenie geven. In het eerste trimester gecontraïndiceerd. Bumetanide en furosemide kunnen eveneens elektrolytenstoornissen geven.
- Hydralazine en nitroprussidenatrium worden gebruikt bij dreigende zwangerschapsvergiftiging in het laatste trimester. Kortdurend gebruik tijdens een hypertensieve crisis lijkt veilig.

Tractus digestivus		
Antacida	antacida	A
Spasmyolytica	atropine	A
	papaverine	A
Anti-emetica	cyclizine	A
	meclizine	A
	chloorpromazine ¹⁰	C
	promethazine ¹⁰	C
	metoclopramide	A
	haloperidol ¹⁰	C
Antidiarrhoica	kool, adsorbierend	A
	colestyramine	A
Lexantia	bisacodyl	A
	lactulose	A
	natriumdocusaat	A

- Fenothiazinen en butyrofenonen kunnen in het derde trimester extrapiramidale stoornissen en ontwenningverschijnselen bij de neonat geven. Het gebruik van haloperidol in een lage dosis is veilig.

Tractus respiratorius		
Middelen bij hoest en verkoudheid	kamillethee	A
	menthol (stoomdruppels)	A
	broomhexine	A
	codeïne (≤ 20 mg/keer)	A
	ipecaacuanhapreparaat	A
	promethazine (hoestdrank)	A
Cara-middelen	orcioprenaline ¹¹	C
	salbutamol ¹¹	C
	terbutaline ¹¹	C
	theofylline ¹²	C
	beclomethason (inhalatie)	A
Antihistaminica	cromoglicinezuur	A
	dexchlorfeniramine	A
	meclizine	A
	mehydroline	A
	promethazine	C

- Sympathomimetica kunnen foetale tachycardie en stoornissen in de bloedspiegelhuishouding bij de pasgeborene geven; dit geldt zowel voor orale als inhalatiepreparaten. Orale toediening in het derde trimester is gecontraïndiceerd i.v.m. remming van de weëën.
- Theofylline, toegediend aan het eind van de zwangerschap, kan reversibele farmacologische verschijnselen geven bij de pasgeborene (prikkelbaarheid, braken, tachycardie, ritmestoornissen en hypoglykemie). Vanwege veranderde klaring dient de bloedspiegel van de moeder te worden gecontroleerd.

Dermatologica
Van dermatologica zijn weinig gegevens uit onderzoeken bij de mens bekend. Gezien de toedieningsweg kunnen bepaalde componenten als veilig worden beschouwd. Corticosteroiden cutaan worden in categorie A geplaatst, indien op grote oppervlakken toegepast in C. Joodhoudende huidpreparaten worden vanaf week 14 van de zwangerschap ontraden i.v.m. beschreven struma bij de pasgeborene. Retinoïden bevattende crèmes of zalven kunnen teratogeen zijn.

Ophthalmologica
Van ophthalmologica zijn weinig gegevens uit onderzoek bij de mens bekend. Corticosteroiden in de vorm van oogdruppels of oogzalf worden in categorie C geplaatst. Tetracyclinen dienen vanaf de 4e maand van de zwangerschap niet te worden voorgeschreven (categorie D). Chloramfenicol (categorie C) kan leiden tot het 'grey baby syndrome' als het kort voor de partus wordt gegeven.

Middelen bij infectie- en parasitaire ziekten		
Antibiotica	benzylpenicilline	A
	fenoxymethylpenicilline	A
	cloxacilline	A
	amoxicilline	A
	ampicilline	A
	cefalotine	A
	cefalexine	A
	tetracyclinen ¹³	D
	aminoglycosiden ¹⁴	D
	clindamycine	A
	erytromycine	A
	lincomycine	A
	co-trimoxazol ¹⁵	C
	sulfadiazine ¹⁵	C
	trimethoprim	A
	nitrofurantoïne ¹⁶	C
Tuberculosemiddelen	ethambutol	A
	isoniazide	A
	rifampicine ¹⁷	C
Malariamiddelen	chloroquine (profylaxe)	A
	proguanil (profylaxe)	A
	pyrimethamine ¹⁸	A
	sulfadoxine combinatie ¹⁵	C
Antimycotica lokaal, vaginaal	clotrimazol	A
	miconazol	A
	natamycine	A
	nystatine	A
	econazol	A

- Tetracyclinen worden opgeslagen in het bot en gebit (na de 3e maand) en geven hierdoor een gele tot brune verkleuring van de tanden. Bovendien zijn ze hepatotoxisch voor de moeder.
- Alle aminoglycosiden worden als potentieel nefrotoxisch en ototoxisch voor de foetus beschouwd.
- Sulfonamiden niet geven in het derde trimester. Deze kunnen kernicterus veroorzaken t.g.v. verdringing van bilirubine uit plasma-eiwitten.
- Nitrofurantoïne kan leiden tot hemolytische anemie bij de pasgeborene. Niet gebruiken in het derde trimester.
- Rifampicine kan de protrombinesynthese van de foetale lever tegenaan; bloedingen bij de pasgeborene zijn gemeld. Bij gebruik tijdens de laatste weken van de zwangerschap moet vitamine K aan de pasgeborene worden gegeven.
- Pyrimethamine, in hoge doses, kan leiden tot foliumzuurdeficiëntie; zonodig foliumzuur geven.

Hormonen en stofwisseling		
Corticosteroiden¹⁹		
	cortison	C
	dexamethason	C
	hydrocortison	C
	methylprednisolon	C
	prednisolon	C
	prednison	C
Thyreomimetica	liothyronine	A
	levothyroxine	A
Thyreostatica ²⁰	carbimazol	C
	propylthiouracil	C

- Zo kort en zo laag mogelijk doseren. Bij chronisch gebruik in hoge doseringen kans op intra-uteriene groeivertraging en cataractvorming en theoretisch een kans op bijlinierinsufficiëntie bij de pasgeborene.
- Thyreostatica kunnen foetale hypothyreoïdie en struma veroorzaken. Propylthiouracil passeert de placenta minder goed dan carbimazol en heeft de voorkeur.

Analgetica en antirheumatica		
Analgetica	paracetamol	A
	(acetyl)salicylaat ²¹	C
	codeïne (≤ 20 mg/keer)	A
	andere opioïden ²²	C
Migrainemiddelen	metoclopramide	A
	paracetamol	A
Antirheumatica	ibuprofen ²¹	C
	indometacine ²¹	C

- Prostaglandinesynthetaseremmers geven in het derde trimester kans op verlengde zwangerschapsduur, vertraagde weëënactiviteit. Bij de neonat kunnen vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus en mogelijk pulmonale hypertensie optreden. Er kunnen bloedingen bij de moeder en de pasgeborene optreden.
- Alleen kortdurend toedienen (m.u.v. verslaafden). Gecontraïndiceerd tegen het eind van de zwangerschap i.v.m. ademhalingsdepressie en onthoudingsverschijnselen bij de pasgeborene.

Vitaminen
Een gevarieerd dieet bevat in Nederland voldoende vitaminen. Hoge doseringen vitamine A zijn teratogeen.

NIEUWE GENEESMIDDELEN

In deze rubriek worden nieuwe geneesmiddelen besproken, kort nadat ze in de handel zijn gebracht. Van sommige producten kan de plaatsbepaling slechts voorlopig zijn omdat nog relatief weinig bekend is over de veiligheid en effectiviteit. Toch menen we dat een vroeg commentaar van belang kan zijn voor de praktijk. Wanneer na verloop van tijd nieuwe gegevens daartoe aanleiding geven komen we op de eerste bespreking terug.

De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van juni 1993, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

Cabergoline

Dostinex® (Farmitalia Carlo Erba)
Tablet 0,5 mg
lactatieremmer

Dostinex® is, evenals bromocriptine en lisuride, een krachtige remmer van de prolactinesecretie door middel van directe stimulatie van de D₂-dopaminereceptoren van de lactotroofcellen in de hypofyse. Cabergoline heeft bij hogere doseringen tevens een centraal dopaminerg effect. Het is geregistreerd voor het voorkómen of onderdrukken van de lactatie postpartum. Voorwaarde voor toepassing is dat er een dringende reden voor lactatieremming dient te bestaan en dat algemeen verpleegkundige maatregelen geen effect hebben.

Voor deze indicatie is cabergoline vergelijkbaar met bromocriptine, dat zowel oraal als intramusculair in de vorm van een depotpreparaat kan worden toegediend. De langdurige werking van cabergoline, die waarschijnlijk berust op de lange aanwezigheid in het doelorgaan, is een voordeel ten opzichte van de bromocriptinetabletten, maar kan een nadeel zijn bij het optreden van bijwerkingen.

Uit een onderzoek bleek dat een

eenmalige dosering van 1 mg (= 2 tabl.) op de eerste dag postpartum bij 90% van de vrouwen gedurende 14 dagen een volledige lactatieremming bewerkstelligde (placebo: 20%). Een ander onderzoek liet zien dat hetzelfde regime bij 78% van de vrouwen succes had, hetgeen niet significant verschilde van de 69% van de vrouwen met bromocriptine 2,5 mg 2 dd gedurende 14 dagen. Wel trad in de bromocriptinegroep significant vaker weerslaglactatie op. Deze over het algemeen lichte, niet-ernstige secretie uit de mammae kan optreden na staken van de therapie en verdwijnt door nogmaals gedurende een week met dezelfde dosering te behandelen. Duizeligheid en misselijkheid kwamen met cabergoline in vergelijking tot bromocriptine minder vaak voor. Het totale aantal bijwerkingen was weliswaar minder, maar dit was niet significant.

Met het bromocriptine depotpreparaat kan de lactatie postpartum door een eenmalige toediening (50 mg i.m.) even effectief worden gered als met cabergoline 1 mg.

Plaatsbepaling

Met een eenmalige orale dosering cabergoline op de eerste dag postpartum wordt bij ongeveer 80% van de vrouwen de lactatie gedurende tenminste 14 dagen onderdrukt. Dit effect verschilt niet significant van dat van bromocriptine 2,5 mg 2 dd oraal gedurende 14 dagen. Ten opzichte van bromocriptine oraal komen weerslaglactatie, duizeligheid en misselijkheid minder vaak voor, maar het totale aantal bijwerkingen verschilt niet significant. Het doserings- en toedieningsgemak is een voordeel ten opzichte van bromocriptine.

VARIATIES

Colonlavage-oplossing

Klean-Prep® (Norgine BV)
Poeder voor orale oplossing
colonlavage

Klean-Prep® bevat per sachet poeder: macrogol 3350 (59 g), water-vrij natriumsulfaat (5,685 g), natriumwaterstofcarbonaat (1,685 g), natriumchloride (1,465 g), kaliumchloride (0,7425 g) en aspartaam (0,0494 g). Na vermenging van een sachet met één liter water ontstaat de volgende oplossing: macrogol 17,6 mmol/l, natrium 125 mmol/l, kalium 10 mmol/l, sulfaat 40 mmol/l, chloride 35 mmol/l, bicarbonaat 20 mmol/l.

Klean-Prep® is geregistreerd voor oraal toegediende colonlavage voorafgaand aan een diagnostisch onderzoek, bijvoorbeeld colonscopie. Het natriumsulfaat en het niet-absorbeerbare macrogol zorgen voor de drastisch, osmotisch laxerende werking. De samenstelling van het mengsel van overige zouten is zodanig dat een verstoring van de elektrolytenbalans niet of nauwelijks optreedt. Hierdoor kan het ook worden toegepast bij patiënten met nierinsufficiëntie, levercirrose en decompensatio cordis.

In vergelijkend onderzoek met andere orale standaard-elektrolytoplossingen voor colonlavage is er sprake van een minstens zo grote effectiviteit. Het veroorzaakt minder gewichtsverandering en geen gasvorming. Het heeft een aantal voordelen ten opzichte van het sennosiden bevattende X-Praep®. Bij gebruik van Klean-Prep® mag tot twee uur vóór toediening nog vast voedsel worden ingenomen, terwijl bij X-Praep® de dag vóór het onderzoek alleen vloeibaar en op de onderzoeksdag zelf helemaal geen voedsel is toegestaan.

stofnaam	merknaam®	gemiddelde dagdosis	kuurprijs
cabergoline bromocriptine	Dostinex	0,0476 mg	35,08
	merkloos, div.fabr.	5 mg	18,71
	Parlodel	5 mg	23,39
	Parlodel LA (poeder voor injectie)	50 mg	73,84

Bij gebruik van X-Praep® voor colonlavage dient nog een rectale spoeling te volgen. Verder kan dit middel aanleiding geven tot hevige buikkrampen en soms tot darmperforaties. De benodigde hoeveelheid (4 liter) Klean-Prep® kan in vier tot zes uur worden ingenomen. Belastende toediening via een neussonde kan worden vermeden.

Als bijwerkingen zijn misselijkheid, darmoverlast en een opgeblazen gevoel gemeld. Ook darmkrampen, braken en anale irritatie komen voor. Urticaria en allergische reacties zijn zelden gerapporteerd. De toepassing bij baby's en kinderen is gecontraïndiceerd, omdat daar onvoldoende ervaring mee is. Over het gebruik in de zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens om de eventuele schadelijkheid te kunnen beoordelen.

Plaatsbepaling

Klean-Prep® is een drastisch laxans voor colonlavage dat minstens zo effectief is als andere orale standaard-elektrolytoplossingen. Het kan kortdurend worden gegeven en geeft weinig aanleiding tot verstoring van de elektrolyten- en waterbalans.

stofnaam	merknaam®	gem. kuur-dosering	gem. kuur-kosten
diverse	Klean-Prep	4 sachets = 4 l	35,50

LET OP!

Ijzertabletten buiten bereik van kinderen houden

Het Amerikaanse ministerie van Volksgezondheid heeft ouders gewaarschuwd er voor te zorgen ijzertabletten buiten het bereik van kinderen te houden. Deze waarschuwing volgt op berichten van vijf fatale gevallen van vergiftiging bij jonge kinderen als gevolg van het inslikken van ijzertabletten. In vier gevallen betrof het tabletten met 60 mg elementair ijzer, die notabene afkomstig waren uit een kinderveilige verpakking die was voorzien van de desbetreffende waarschuwing.

Ijzer is in de VS met 30% de meest voorkomende oorzaak van sterfte als gevolg van vergiftiging bij kinderen. Vijf tabletten met 110 mg ijzer kunnen reeds fataal zijn voor een kind van 10 kg. In tenminste vier van de gemelde gevallen waren echter meer dan 30 tabletten ingenomen.

Volgens informatie van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (RIVM) werd in 1992 47 keer informatie verstrekt naar aanleiding van vermoede intoxicaties met ijzerhoudende middelen. In 32 gevallen betrof het een kind tot en met zes jaar. Niet geregistreerd werd hoe vaak sprake was van een letale afloop.

Bij een ernstige intoxicatie met het zware metaal ijzer kunnen zich de volgende symptomen voordoen: misselijkheid, braken, shock, tachycardie, ulceratie van oesophagus en maag, maagperforatie en depressie van het centraal zenuwstelsel. Elke intoxicatie dient zeer serieus te worden genomen. Therapie bestaat niet uit de toediening van Norit®, maar uit die van deferoxamine, naast andere algemene maatregelen.

World Health Organization. Warning concerning accidental consumption of iron supplement tablets by children. DRS Information Exchange Service Alert no. 32, 3 March 1993.

VRAAG EN ANTWOORD

Antidepressiva: verband tussen dosering en effect?

Paroxetine (Seroxat®) is alleen verkrijgbaar als tablet in de geregistreerde normdosering van 20 mg. Het wordt echter voorgeschreven in doseringen die variëren van 5-50 mg. Ook de spreiding in de doseringen van andere serotonine-heropnameremmers en van klassieke antidepressiva is soms opvallend groot. Bestaat er bij de antidepressiva een relatie tussen de dosering, de plasmaconcentratie en het klinisch effect?

Zowel bij de serotonine-heropnameremmers als bij de tricyclische antidepressiva is sprake van grote inter-individuele verschillen in farmacokinetische en/of farmacodynamische zin. Voor de momenteel in gebruik zijnde serotonine-heropnameremmers, namelijk fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine, is geen verband ge-

vonden tussen de plasmaconcentratie en het klinische effect. Zo is één retrospectief onderzoek bekend waaruit bleek dat met een dosering van 30 mg paroxetine per dag de plasmaconcentraties interindividueel varieerden van minder dan 1 tot meer dan 150 µg/l. Verder werd geen verband geconstateerd tussen de plasmaconcentraties en de therapeutische werkzaamheid of de bijwerkingen. Uit placebogecontroleerd onderzoek met paroxetine is overigens wel gebleken dat 10 mg paroxetine per dag geen effect heeft en dat de minimaal effectieve dosering 20 mg per dag bedraagt. Het is van belang enkele weken af te wachten of de therapie aanslaat en het is raadzaam, indien dit niet het geval is, over te stappen op een ander antidepressivum. De dosis-werkingscurve van 20-40 mg verloopt vlak, zodat de meeste patiënten geen baat zullen hebben bij het verhogen van de dosering boven 20 mg.

Voor enkele tricyclische antidepressiva, namelijk amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine en nortriptyline zijn, voor de één sterker dan voor de ander, wél relaties bekend tussen plasmaconcentratie en effect. In dat geval is sprake van 'therapeutische bloedspiegels'. Daarbij is het de vraag of deze voor een bepaald middel altijd dezelfde zijn, onafhankelijk van de verschillende indicaties en eventuele combinaties waarin het wordt toegepast.

MAGISTRAAL

Natriumfluoride-mondspoeling nu ook als 0,01%-oplossing in het FNA

In Gebu 1990; 24: 31-32 werd een aanpassing gepubliceerd van het advies voor tandheelkundig gebruik van fluoriden. Hierin wordt voor kinderen van vijf jaar en ouder, behalve twee keer per dag poetsen met fluoride-tandpasta (0,1-0,15%), zo nodig een aantal aanvullende preventieve maatregelen aanbevolen. Deze zijn bedoeld voor kinderen die thuis geen of onvoldoende fluoride krijgen, of door andere oorzaken een verhoogd tandheelkundig risico hebben. Daartoe behoren ook personen met witte-vlek-cariës of met aanwezige dan wel drei-

gende caviteiten. De aanvullende maatregelen zijn: het meer dan twee keer per dag poetsen met fluoride-tandpasta, de lokale applicatie van fluoride, het gebruik van drie tot vier fluoridetablietjes per dag of de toepassing van mondspoelingen met fluoride.

Voor spoelen van de mond bestaan twee mogelijkheden: wekelijks spoelen met een natriumfluoride-oplossing van 0,1% of dagelijks spoelen met een natriumfluoride-oplossing van 0,025-0,01%. Er wordt geen voorkeur voor één van beide methoden uitgesproken. In het FNA was reeds een voorschrift opgenomen voor een natriumfluoride-mondspoeling van 0,1% voor wekelijks gebruik. Onlangs is hieraan een voorschrift toegevoegd voor een natriumfluoride-mondspoeling van 0,01% voor dagelijks gebruik. Beide oplossingen worden gebruikt na het poetsen van de tanden. Na intensief spoelen met ongeveer 10 ml, dient de vloeistof te worden uitgespuwd. Vanwege het gevaar van inslikken is het gebruik van een mondspoeling slechts geschikt voor personen vanaf vijf jaar. Om het risico van intoxicatie te beperken, is de maximaal af te leveren hoeveelheid van de 0,1%-mondspoeling 250 ml. Goede voorlichting over het gebruik door tandarts en apotheek is belangrijk.

Natriumfluoride mondspoeling FNA 0,1% bevat per ml: 1 mg natriumfluoride en als conserveermiddelen methyl- en propylhydroxybenzoesuur. Natriumfluoride mondspoeling FNA 0,01% bevat per ml: 0,1 mg natriumfluoride en als conserveermiddelen methyl- en propylhydroxybenzoesuur.

EPIDEMIOLOGIE

Nieuwe 5-ASA-middelen niet beter dan sulfasalazine

De conclusie van het artikel 'Oude of nieuwe 5-ASA-middelen bij inflammatoire darmziekten?' (Gebu 1992; 26: 1-5) luidt dat sulfasalazine in vergelijking tot de nieuwe 5-ASA-middelen (Asacol[®], Dipentum[®], Pentasa[®], Salofalk[®]) even effectief is. Het wordt door veel patiënten zonder problemen verdragen en is bovendien veel goedkoper. Een uitzondering wordt gemaakt voor hen die sulfasalazine niet verdragen, ernstige diarree hebben en voor mannen met een kin-

derwens. Onlangs werd een meta-analyse¹ over dit onderwerp gepubliceerd en de vraag is nu of de conclusies overeenkomen.

In totaal werden 27 gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken in de analyse betrokken. De meeste betroffen een directe vergelijking tussen sulfasalazine en een nieuwer 5-ASA-middel. Deels hadden ze betrekking op de behandeling van actieve, en deels van chronische colitis ulcerosa. De doseringen verschilden per onderzoek. De samengestelde effecten van de onderzoeken werden uitgedrukt in de odds-ratio. Deze bedraagt 1 indien er tussen twee therapieën geen verschil bestaat, meer dan 1 wanneer therapie A effectiever is dan B en minder dan 1 wanneer het omgekeerde het geval is. Voor actieve colitis ulcerosa was de odds-ratio voor 5-ASA in vergelijking tot sulfasalazine 1.15 [betrouwbaarheidsinterval (BI) 0.83-1.61]. Voor de chronische vorm was deze 0.85 [BI 0.64-1.15]. De conclusie uit de meta-analyse luidde dat geen van de nieuwere 5-ASA-middelen beter werkzaam bleek te zijn dan sulfasalazine. Dat gold zowel voor de chronische als de actieve vorm. Ook de bijwerkingen waren vergelijkbaar.

Volgens de auteurs zijn, mede gezien de viermaal zo hoge kosten, de nieuwere middelen alleen geïndiceerd bij patiënten die niet of overgevoelig reageren op sulfasalazine en voor mannen die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid.

1. Sutherland LR, May GR, Shaffer A. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 540-549.

PROEFSCHRIFT

In deze rubriek besteden wij aandacht aan proefschriften, voorzover deze voor het voorschrijven in de praktijk interessant kunnen zijn.

Vaginale klachten in de huisartspraktijk

Het proefschrift heeft vooral de diagnostiek van vaginale klachten tot onderwerp. Tevens is een verslag opgenomen van een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd

onderzoek naar het effect van melkzuur en metronidazol bij bacteriële vaginose. Deze werd gedefinieerd als een verstoring van de vaginale flora met een overgroei van anaërobe bacteriën, *Gardnerella vaginalis* en een tekort aan lactobacillen, zonder ontstekingsverschijnselen van de vagina. Infecties met *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* of *Chlamydia trachomatis* werden vooraf uitgesloten. De diagnose werd gesteld indien drie van de vier volgende criteria aanwezig waren: homogene fluor, pH > 4, typerende epitheelcellen in het fysiologisch zoutpreparaat en een positieve aminetest. Aselect werden 125 vrouwen met deze indicatie toegewezen aan één van de volgende drie behandelingsgroepen:

1. Metronidazolcapsules oraal 500 mg 2 dd + placebozetpil elke nacht, gedurende een week of:
2. Placebocapsules oraal 2 dd + een vaginale melkzuurzetpil (100 mg in polyethyleenglycol) elke nacht, gedurende een week of:
3. Placebocapsules 2 dd + een placebo vaginale zetpil, gedurende een week.

De mediane tijd tot het verdwijnen van de klachten was voor metronidazol veel korter (20 dagen) dan voor placebo (80 dagen). De genezingspercentages (waarbij geen enkel diagnostisch criterium meer werd gevonden) met metronidazol waren: na twee weken 10%; na vier weken 55% en na 3 maanden 64%. Het natuurlijke beloop met placebo was: 3% (2 weken); 20% (4 weken) en 28% (3 maanden). Dit laatste verschilde nauwelijks van de resultaten in de melkzuurgroep: 0% (2 weken), 20% (4 weken) en 28% (3 maanden). De conclusie luidde dat melkzuur bij bacteriële vaginose niet beter werkzaam is dan placebo. Metronidazol is dat bij een meerderheid van de vrouwen wel, maar lang niet bij alle. De huisarts kan daarom in eerste instantie een afwachtend beleid voeren, in het bijzonder als de duur van de klachten korter is dan één maand. De kans op spontane genezing is immers aanzienlijk. Als genezing op korte termijn is gewenst, is metronidazol - mits de vrouw niet zwanger is - het middel van eerste keus. Het effect van spoelingen met

melkzuur bij bacteriële vaginose werd niet onderzocht en blijft onduidelijk.

Dekker JH, Boeke AJP. Vaginale klachten in de huisartspraktijk [proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit uitgeverij, 1992.

FTO

Patiëntenvoorlichting: stiefkind in FTO

Voor een patiënt kunnen er veel redenen zijn om voorgeschreven geneesmiddelen niet of anders dan bedoeld in te nemen (Gebu 1992; 26: 40-43). Soms ervaart de patiënt de ernst van de aandoening niet (hypertensie, glaucoom), of heeft geen symptomen meer (antibioticakuur). Soms ziet de patiënt geen effect op korte termijn (antidepressiva) of heeft moeite met de wijze van toedienen (inhalatoren, oogdruppels). De therapietrouw kan worden verbeterd door goede voorlichting. Toch zien we dat tijdens FTO de voorlichting over voorgeschreven middelen stiefmoederlijk wordt behandeld. En dat terwijl op dat terrein veel valt te bereiken.

Naar de afzonderlijke onderdelen in de voorlichting over geneesmiddelen is al veel aandacht uitgegaan: voorlichting door de huisarts tijdens het consult, door de apotheek bij het afhalen van de geneesmiddelen en direct via de bijsluiter. De onvoldoende aansluiting en overeenstemming tussen deze informatiebronnen is echter een niet te onderschatten drempel in goede voorlichting.

Wat kan er zoal mis gaan? Twee voorbeelden. Een patiënt komt in een bijsluiter van een middel tegen misselijkheid en braken juist deze symptomen als bijwerking tegen. Hij/zij kent de betekenis van de vermelding van bijwerkingen niet en heeft bovendien niets te horen gekregen over de zaken die worden vermeld.

Een apotheker krijgt een voorschrift voor een NSAID en ziet dat er mogelijk een interactie kan optreden met furosemide dat de patiënt reeds gebruikt. De arts weet dat het bloeddrukverlagende effect van furosemide kan worden verminderd door het NSAID, maar vindt dat bij deze patiënt niet relevant. Dat weten echter noch patiënt noch apotheker.

Idealiter zou het zo moeten zijn dat zowel huisarts als apotheker precies weten welke informatie in welk stadium bij de patiënt terecht komt. De verschillende onderdelen van de voorlichting mogen geen tegenspraken bevatten, bij voorkeur wél herhalingen en bekrachtigingen.

Voor FTO liggen hier veel mogelijkheden. Het FTO is immers de enige plek waar het gehele traject van het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen wordt gedekt. Daarmee is het dus de meest voor de hand liggende plaats om de patiëntenvoorlichting te coördineren en er afspraken over te maken. Bij het bespreken van elke geneesmiddelengroep is systematische aandacht voor de voorlichting op zijn plaats.

Enkele voorbeelden daarvan: Eigenlijk zou de huisarts alle bijsluiters van de door hem/haar voorgeschreven middelen moeten kennen. Zestig of meer bijsluiters doorlezen en steeds bedenken wat je in je voorlichting moet betrekken, is echter onbegonnen werk. Maar tijdens FTO standaard de bijsluiters van de voorkeursgeneesmiddelen doornemen, klinkt al meer haalbaar. Dat geldt à fortiori voor de *extra* schriftelijke voorlichting die in sommige apotheken aan patiënten wordt meegegeven.

Het is goed om tijdens FTO af te spreken wie welke informatie geeft, over de aandoening, de werking van het middel, de gebruiksinstructies en over de bijwerkingen. Dat kan bijvoorbeeld voorkómen dat angst voor bijwerkingen een beletsel vormt om het middel in te nemen. Ook kan hiermee worden vermeden dat bij het optreden van sommige bijwerkingen de patiënt te snel stopt, of dat bij andere, ernstige bijwerkingen de patiënt te lang doorgaat en geen contact opneemt met de arts.

In de meeste gevallen is een arts zich bewust van contra-indicaties en mogelijke interacties tussen geneesmiddelen. Spreek af dat de arts op het recept aangeeft waar deze, weloverwogen, besloten heeft om desondanks een bepaald geneesmiddel voor te schrijven. Dit bespaart de patiënt de verwarring van tegenstrijdige informatie ('Mijn arts wil dit, maar mijn apotheker zegt...').

Over de vraag hoe een genees-

middel moet worden gebruikt bestaat nogal eens onduidelijkheid bij de patiënt, bijvoorbeeld bij inhalatoren, dermatologica en ophthalmologica. Spreek af dat dit soort informatie behalve schriftelijk ook tweemaal mondeling wordt verstrekt, zowel door de huisarts als in de apotheek. FTO kan worden gebruikt om op één lijn te komen wat de inhoud van de voorlichting betreft, zodat beide keren dezelfde informatie wordt gegeven.

En tenslotte: veel geneesmiddelen die niet worden gebruikt, komen uiteindelijk retour bij de apotheek. Bekijk de 'oogst' van twee weken eens tijdens een FTO. Het moet al raar lopen, als daar geen conclusies over de voorlichting uit kunnen worden getrokken.

GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 juni jl. een aantal zaken veranderd. In deze rubriek noemen we enkele interessante wijzigingen.

Wel ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Prezal[®] maagsapresistente **capsule 30 mg**, met als werkzame stof lansoprazol, is per 1 juni 1993 geplaatst in een nieuwe groep met protonpompremmers. Deze worden onder meer gebruikt bij ulcus duodeni en refluxoesophagitis. In dezelfde groep zal per 1 augustus 1993 Losec[®], met als werkzame stof omeprazol, worden geplaatst. Losec[®] staat nu nog op bijlage 6.

Gopten[®] **capsule 0,5 mg** en **2 mg**, met als werkzame stof trandolapril, is als negende toegevoegd aan de groep van ACE-remmers.

Berotec[®] **dosis-aërosol 100 µg**, met als werkzame stof fenoterol, een β -sympathicomimeticum, is als nieuwe presentatievorm toegevoegd aan de groep van dosis-aërosolen met β -sympathicomimetica. Deze presentatievorm maakt behandeling van onder meer astma met een lagere inhalatiedosering van fenoterol mogelijk.

Carbumal[®] **suspensie 20 mg/ml**, met als werkzame stof carbamazepine, is per 1 juni 1993 geplaatst in een

nieuwe groep van carbamazepine bevattende produkten voor kinderen. In dezelfde groep zal per 1 augustus 1993 Tegretol® stroop 20 mg/ml worden geplaatst. Deze staat nu nog op bijlage 6.

BOEKENPLANK

Reuma en alternatieve behandelingsmethoden

In opdracht van het Nationaal Reumafonds beschreef prof. dr J.J. Rasker vrijwel alle alternatieve behandelingsmethoden voor reumapatiënten. Het betreft 101 methoden, van Aardstralen via Chelatietherapie en Homeopathie naar Neuraaltherapie en tenslotte Yucca. De theoretische gedachte achter elke methode

wordt kort en duidelijk uitgelegd. Op een genuanceerde wijze worden eventueel verrichte onderzoeken besproken en alle methoden aldus kritisch op hun mogelijke werkzaamheid beoordeeld. Systematisch wordt aandacht besteed aan de te verwachten bijwerkingen van de behandeling. Tenslotte volgt in een opvallend kader de conclusie waarin de te verwachten resultaten van de methode worden samengevat. Het boek is wat de meeste methoden betreft voorzien van uitgebreide literatuurreferenties, vooral uit het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en het Pharmaceutisch Weekblad. Een verklarende woordenlijst en een register maken het geheel zeer toegankelijk.

Het boekje is in eerste instantie bedoeld voor de patiënt, maar is vanwege de grondige documentatie ook

zeer nuttig voor artsen en apothekers bij het voorlichten van hun patiënten over de (on)werkzaamheid van alle mogelijke behandelingsmethoden bij reuma.

Rasker J.J. Reuma en alternatieve behandelingsmethoden: 101 behandelingsmethoden in beeld gebracht. Nieuwegein: Arko Uitgeverij BV, 1993. Kosten: f 22,50. Verkrijgbaar in de boekhandel of met verzendkosten bij de uitgever (03402-51090).

CORRECTIE

In Gebu Prikbord 1993; 27: 40 dient in de tabel voor het aantal benodigde PRP-OMP (PedVax-HIB®) injecties in de leeftijd van boven 9 t/m 12 maanden 2 i.p.v. 3 te worden gelezen.

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/Heerenveen; S. Flikweert, huisarts/Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gribnau, internist/Nijmegen; prof. 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

Redactie bureau: prof. dr M.N.G. Duker, 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 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.

