

78

## DE JURIDISCHE AANSPRAKELIJKHEID VAN ARTS EN APOTHEKER BIJ HET GEBRUIK VAN GENEESMIDDELEN

### **PRIKBORD**

83

#### **NIEUWE GENEESMIDDELEN**

Sertraline (Zoloft®) antidepressivum

84

#### **VARIATIES**

Fluticasonpropionaat (Cutivate®) crème en zalf

84

#### **LET OPI**

Bromocriptine (Parlodel®) niet voor lactatieremming

85

Geven bepaalde NSAID's minder aanleiding tot gastro-intestinale bijwerkingen dan andere?

86

#### **VRAAG EN ANTWOORD**

Wat is het beleid bij otitis media acuta en externa?

87

#### **ALLERLEI**

Stoppen met anti-epileptica bij kinderen

88

#### **KOSTE-WAT-HET-KOST?**

Nederland: hoogste geneesmiddelenprijzen

88

#### **GVS IN HET KORT**

Recente wijzigingen

# De juridische aansprakelijkheid van arts en apotheker bij het gebruik van geneesmiddelen\*

De juridische aansprakelijkheid bij het gebruik van geneesmiddelen is een zaak die steeds meer publiciteit krijgt. Bekende voorbeelden zijn de uitspraak van de Hoge Raad in de DES-zaak over aangeboren afwijkingen bij kinderen<sup>1-3</sup> en de kwestie rond de psychiatrische bijwerkingen van triazolam (Halcion®).<sup>4-6</sup>

Met enige regelmaat verschijnen in de vakliteratuur berichten over incidentele, maar zeer ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen die in Nederland op grote schaal worden voorgeschreven. Een voorbeeld is het risico van wiegedood in mogelijke samenhang met het gebruik van promethazine bij kinderen tot twee jaar.<sup>7</sup> Ook worden soms ongewenste gevolgen van interacties bekend, zoals voorbeeld het ontstaan van zwangerschap bij gelijktijdige toepassing van een oraal anticonceptivum en een antibioticum.<sup>8</sup> Verder kan sprake zijn van het voorschrijven van een geneesmiddel in een situatie waarin dat is gecontraïndiceerd. Een voorbeeld is het mogelijk optreden van doofheid bij het gebruik van oordruppels met neomycine bij een geperforeerd trommelvlies (*Gebu 1993; 27: 67*).

De vraag is in hoeverre een arts aansprakelijk is wanneer hij doorgaat met het voorschrijven van een geneesmiddel in een situatie waarin dit is gecontraïndiceerd, of wanneer bekend is dat zich in de praktijk ernstige bijwerkingen kunnen voordoen, of indien de patiënt niet voldoende is geïnformeerd over de gevolgen van een bepaalde interactie.

Het is belangrijk om de aansprakelijkheid van de arts goed te onderscheiden van die van de apotheker en de geneesmiddelenproducent. Bij de arts kan het gaan om het niet aan de patiënt vertellen van een bekende, ernstige bijwerking of het ten onrechte voorschrijven van een gecontraïndiceerd geneesmiddel. Bij de apotheker betreft het doorgaan een tekort schieten in de informatieplicht. De aansprakelijkheid van de producent voor het op de markt brengen van een produkt dat gebrekkig blijkt te zijn, is van een andere orde en zal daarom hier verder buiten beschouwing blijven.. ■

## Aansprakelijkheid arts

Bij het aansprakelijk stellen van de arts moet de patiënt tevens de schuld (verwijtbaarheid) van de arts bewijzen. Van belang voor de aansprakelijkheid van de arts is, naast de algemene regels van het Burgerlijk Wetboek, het Wetsontwerp Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO), dat ter behandeling voorligt bij de Eerste Kamer der Staten-Generaal.<sup>9</sup> Dit wetsontwerp beoogt de rechtspositie van de patiënt te verduidelijken en te versterken.<sup>10</sup> Het ontwerp moet uitmonden in een aantal artikelen die onderdeel zullen gaan uitmaken van het Burgerlijk Wetboek. Het betreft regels die nu al voor een groot deel tot het geldend recht (jurisprudentie) behoren. Het komt erop neer dat de arts en de patiënt een geneeskundige behandelingsovereenkomst slui-

ten. In het kader van deze overeenkomst zal onder meer moeten worden bekeken of de arts wel kan overgaan tot het voorschrijven van bepaalde geneesmiddelen, gelet op de waarschuwingen die in de literatuur zijn gegeven. Daarbij is de status van de publikaties van belang.

Als de arts het middel ten onrechte heeft voorgeschreven of de patiënt onvoldoende heeft geïnformeerd over een bijwerking van een geneesmiddel (zie verderop), kan hij aansprakelijk zijn voor de schade die is ontstaan door het gebruik ervan. Overigens geldt dit ook voor het ten onrechte achterwege laten van een behandeling. De toetsing van de beslissing van de arts vindt altijd pas achteraf plaats door de rechter. Dan blijkt eventueel dat hij niet de zorg heeft betracht die van een goed hulpverlener mag worden verwacht. In beginsel zal de patiënt of diens wettelijk vertegenwoordiger moeten aantonen dat er een causaal verband bestaat tussen het gebruik van het geneesmiddel en de schade, alsook dat de arts onzorgvuldig heeft gehandeld. Dat is niet altijd eenvoudig, omdat bijvoorbeeld het bewijs dat wiegedood zou zijn veroorzaakt door het gebruik van promethazine niet zo gemakkelijk is te leveren. De rechter kan echter in bepaalde gevallen de bewijslast omkeren en deze bij de arts leggen. ■

## Is het geneesmiddel geïndiceerd?

In het algemeen geldt dat een arts de behandeling moet instellen of het geneesmiddel moet voorschrijven dat in de gegeven situatie is geïndiceerd. De vraag of er sprake is van een indicatie zal moeten worden beantwoord door het combineren van patiëntgebonden factoren, zoals diagnose, ziektebeeld en bijkomende factoren enerzijds, met de uit kennis en ervaring bekende gegevens over werkzaamheid en neveneffecten van een behandeling of geneesmiddel anderzijds. Dit vereist onder meer dat de arts zich met behulp van de in aanmerking komende vakliteratuur op de hoogte houdt van de stand van zaken in de wetenschap. In elk individueel geval zal de arts moeten afwegen of het geneesmiddel in kwestie, gelet op de werkzaamheid, de mogelijke neveneffecten en eventuele andere ter beschikking staande geneesmiddelen, de meest in aanmerking komende behandelingsmethode is. Deze plicht om als deskundig arts te handelen, wordt in art. 1653g WGBO als volgt omschreven: 'De hulpverlener moet bij zijn werkzaamheden de zorg van een goed hulpverlener in acht nemen en handelt daarbij in overeenstemming met de op hem rustende verantwoordelijkheid, voortvloeiende uit de voor hulpverleners geldende professionele standaard'. ■

## Informatieplicht

Mocht de arts, na afweging van het nut ten opzichte van het bekende risico, het middel terecht geïndiceerd achten, dan komt zijn informatieplicht jegens de patiënt aan de orde.

Voor verrichtingen in het kader van de behandelingsovereenkomst is de toestemming van de patiënt vereist. De toestemming is slechts geldig wanneer de patiënt in voldoende mate is geïnfor-

\* Prof. mr J Legemaate (Afd. Gezondheidsrecht, Instituut voor Beleid en Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit/KNMG) en mr F Moss (KNMP), onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie, met dank aan mw mr AML Broekhuijsen-Molenaar en drs ICJM Schretlen

meerd ('informed consent'). De informatieplicht van de arts komt overigens nu reeds duidelijk uit de rechtspraak naar voren.<sup>11</sup> De hulpverlener moet volgens het WGBO de patiënt op duidelijke wijze en desgevraagd schriftelijk inlichten over de aard en het doel van de behandeling. Verder over de te verwachten gevolgen en risico's daarvan voor de gezondheid, over alternatieven en over de staat van en de vooruitzichten voor de gezondheid van de patiënt. De tekst van de wet (art. 1653b lid 2) bepaalt dat de arts de patiënt de informatie moet verstrekken, die deze 'redelijkerwijze' behoeft voor het nemen van een beslissing.<sup>12</sup> Alleen bij een kennelijk ernstig nadelig gevolg daarvan voor de patiënt mag de arts de bedoelde inlichting (tijdelijk) onthouden. Daarnaast kan de patiënt te kennen geven geen inlichtingen te willen ontvangen (recht op niet weten). De arts behoort dit te respecteren, tenzij het belang van de patiënt daarbij niet opweegt tegen het nadeel dat daaruit voor hemzelf of anderen kan voortvloeien. Een voorbeeld is het geval van geneesmiddelen die de rijvaardigheid beïnvloeden.

**Niet nakomen informatieplicht.** Als de arts zijn informatieplicht niet nakomt, dan schendt hij de behandelingsovereenkomst met de patiënt en dat zal tot aansprakelijkheid kunnen leiden. Waar het om gaat, is dat de patiënt een verantwoorde beslissing kan nemen om diens verdere gedrag te kunnen bepalen. De vraag die moet worden beantwoord zal in het algemeen luiden: zou de patiënt hebben toegestemd in het gebruik van het desbetreffende geneesmiddel als hij door de arts wél op de hoogte zou zijn gesteld van de mogelijke bijwerkingen? De patiënt kan stellen: in dat geval, had ik er nooit in toegestemd het geneesmiddel te gebruiken. Als het aannemelijk is dat de patiënt dan toch nog zou hebben toegestemd, zal de arts niet snel aansprakelijk worden gesteld. Als aannemelijk is dat de patiënt bij deugdelijke informatie niet zou hebben toegestemd in het gebruik van het middel, bijvoorbeeld omdat er een goed alternatief zou zijn geweest, dan is de arts in beginsel wél aansprakelijk voor de ontstane schade. Voorwaarden voor een succesvolle aansprakelijkheidsactie zijn onder meer dat de desbetreffende bijwerking onder de informatieplicht van de arts valt (zie verderop) en dat in voldoende mate vaststaat dat de schade bij de patiënt door de bijwerking is veroorzaakt.

Bij schade ten gevolge van medisch handelen, is de arts verplicht de schade die de patiënt hierdoor lijdt te vergoeden, tenzij de tekortkoming de arts niet kan worden toegerekend, bijvoorbeeld wanneer deze niet te wijten is aan diens schuld. Er zijn gevallen in de jurisprudentie, waaruit blijkt dat een arts die nalaat mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen te noemen, het risico loopt aansprakelijk te worden gesteld voor daaruit voortvloeiende schade. Een voorbeeld daarvan is een verkeersongeluk dat wordt veroorzaakt door een geneesmiddel dat de rijvaardigheid nadelig beïnvloedt.<sup>13</sup> Het is de vraag of vandaag de dag niet de apotheker die nalaat de gele waarschuwingssticker te plakken, aansprakelijk zou worden gesteld.

**Omvang informatieplicht.** Zoals gezegd behoort de arts de patiënt de informatie te geven, die deze 'redelijkerwijze' behoeft over 'de te verwachten gevolgen en risico's' van de behandeling voor diens gezondheidstoestand. Deze formulering roept de vraag op of de arts de patiënt moet inlichten over alle mogelijke risico's en bijwerkingen. Van juridische zijde wordt deze vraag in het algemeen ontkennend beantwoord: het is onnodig en ondoenlijk de patiënt over alles te informeren, mede omdat dit veelal meer onrust dan begrip bij de patiënt kan veroorzaken. Zoals blijkt uit het begrip 'redelijkerwijze' in de tekst van de wet moet bij het toepassen van de informatieplicht het beginsel van redelijkheid en billijkheid worden gehanteerd. In de Memorie van Toelichting zegt de regering: 'De inhoud van de informatie in een concreet geval en de wijze waarop deze wordt verstrekt is sterk afhankelijk van de omstandigheden'.<sup>14</sup> We vinden deze visie terug in de rechtspraak. De

arts behoeft de patiënt niet in te lichten over elk aspect of elke denkbare bijwerking van een behandeling. In het algemeen is de informatieplicht beperkt tot de normale van een behandeling te verwachten risico's.<sup>15</sup> Specifieke omstandigheden kunnen echter in het ene geval meer informatie noodzakelijk maken dan in het andere. Relevante omstandigheden zijn: de ernst en ingrijpendheid van de aan de behandeling verbonden risico's en de mate waarin deze vóórkomen, de therapeutische noodzaak van de behandeling en specifieke kenmerken van de patiënt, zoals de aanwezigheid van een allergie.<sup>16</sup> Als algemene gedragslijn kan worden gesteld dat de arts de patiënt beter te veel informatie kan verstrekken dan te weinig.

**Frequentie en ernst van de bijwerking.** Aan de frequentie waarmee een bepaalde bijwerking optreedt is geen bepaalde grens (bv. 1, 5 of 10%) te verbinden, waarboven de arts juridisch gehouden is de patiënt tevoren over de mogelijke bijwerking te informeren. De frequentie zal, indien deze al bekend is, altijd moeten worden gerelateerd aan de ernst van de bijwerking. Een zeer ernstige bijwerking die zich in 1% van de gevallen manifesteert, zal men wellicht eerder aan de patiënt moeten melden dan een veel minder ernstige bijwerking die zich in 5% van de gevallen voordoet. Voor zover bekend, is er geen jurisprudentie voorhanden die specifiek op dit vraagstuk ingaat.

In het geval van zeer zeldzame, maar ernstige complicaties - waarbij de zeldzaamheid op zich tevens vragen kan opwerpen ten aanzien van de relatie tussen oorzaak en gevolg - doet zich een bijkomend probleem voor. De arts moet zich dan afvragen of zelfs het noemen tegenover de leek van deze zeldzame en mogelijk onbewezen complicaties meer kwaad dan goed zal doen. Het overleg wordt daardoor bemoeilijkt en de patiënt of diens vertegenwoordiger kan zodanig schrikken dat elke redelijke beslissing onmogelijk wordt.

**'Informatieplicht' van de patiënt.** Overigens mag de arts van de patiënt verwachten dat deze hem informeert over feiten en omstandigheden die relevant kunnen zijn voor de door de arts in te stellen behandeling. Dit is geregeld in artikel 1653f WGBO. Het gegeven dat de patiënt de arts niet of onvoldoende heeft geïnformeerd, kan er in een voorkomend geval toe leiden dat de arts niet aansprakelijk kan worden gesteld. Bij een behandeling met geneesmiddelen past echter terughoudendheid ten aanzien van een 'informatieplicht' van de patiënt. Van een patiënt kan niet worden verwacht dat deze eigener beweging de omstandigheden noemt die relevant zijn bij de vraag of een bepaald geneesmiddel moet worden voorgeschreven. De arts zal de patiënt in het algemeen expliciet naar deze omstandigheden moeten vragen (bent u allergisch?, bent u zwanger of van plan dit te worden?, gebruikt u andere geneesmiddelen?). Het genoemde artikel 1653f houdt in dat de patiënt deze vragen naar beste weten moet beantwoorden. ■

## De status van publikaties

De vraag of één bepaalde publikatie gevolgen moet hebben voor het voorschrijfgedrag of de handelwijze van de arts, moet per situatie worden beoordeeld.<sup>17</sup> Hoe duidelijk en welbewezen zijn de daarin gestelde conclusies? Vond de publikatie plaats in een vakblad dat de arts grondig behoort te lezen?

In Nederland kwam deze kwestie voor het eerst in 1975 naar voren. De zaak betrof een geval waarin blindheid was teweeg gebracht bij een jong kind als gevolg van het voorschrijven van oraal clioquinol (Entero-Vioform). Dit ondanks dat de mogelijkheid van het optreden van subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) als bijwerking zowel in het Ned Tijdschr Geneeskd als in het *Gebu* was genoemd. Het Tuchtcollege, en in beroep het Centraal Medisch



Tuchtcollege, vond de arts **niet** nalatig, mede omdat hij niet geacht kon worden alles te weten of te lezen.<sup>18</sup> Hieraan dient echter te worden toegevoegd, dat de kwestie van SMON in geen van beide publikaties erg nadrukkelijk naar voren was gekomen. De mededeling in het Ned Tijdschr Geneeskd stond kleingedrukt achterin in het verslag van een vergadering van het Nederlandsch Oogheekundig Gezelschap.<sup>19</sup> Het artikel 'Farmaca tegen diarree' in *Gebu 1971; 5: 22-27* maakte in één regel melding van de bijwerking en waarschuwde in het samenvattend advies dat het preparaat slechts gedurende korte tijd (bv. 7 dagen) diende te worden ingenomen.

Het is bekend dat de Geneeskundige Hoofinspectie destijds zijn ongenoegen over deze uitspraak heeft geuit. De zaak heeft dan ook nooit navolging gehad en het is onwaarschijnlijk dat deze dat ooit zal krijgen. In alle landen waar een dergelijke kwestie sindsdien door de (tucht)rechter is behandeld, is men ervan uitgegaan dat de arts verplicht is om kennis te nemen van belangrijke conclusies en uitspraken in de nationale medische vakliteratuur. Algemeen wordt aangenomen dat een arts hierdoor, maar ook door bij- en nascholing, zijn vakkennis op peil moet houden. Een recent voorbeeld betreft een door het Tuchtcollege opgelegde waarschuwing aan een anesthesioloog.<sup>20</sup> Hem werd het gebruik van een bepaalde canule verweten omdat hij, bij kennisneming van de literatuur, de wetenschap zou hebben gehad dat een dergelijke canule problemen zou opleveren voor de doorstroming van het bloed. ■

## Casusspecifieke overwegingen

Wat de kwestie van **wiegedood na promethazine** betreft, zal de rechter of het Tuchtcollege zich in eerste instantie waarschijnlijk afvragen hoe verdedigbaar de indicatie is voor het toepassen van een antihistaminicum van het fenothiazinetype bij jonge kinderen. Verder is van belang of er mogelijkheden zijn om hen met een geheel ander type geneesmiddel te behandelen. Ook zal men in aanmerking nemen dat voor het fenomeen wiegedood in de loop der tijden tal van verklaringen zijn aangevoerd. In vele gevallen is daarbij geen sprake van het gebruik van promethazine. In andere gevallen ziet het ernaar uit, dat de primaire aandoening waarvoor promethazine werd gebruikt een meer waarschijnlijke risicofactor is geweest dan het toegepaste geneesmiddel. Het is dan ook zeer de vraag of in dit geval het voor de aansprakelijkheid vereiste causale verband tussen het voorschrijven van het middel en de wiegedood kan worden aangetoond.

Wat **neomycine bij oorinfecties** betreft, moet een aantal afwegingen worden gemaakt. Zo zal de vraag moeten worden gesteld of de arts goede redenen had om aan te nemen dat de aanwezige infectie alleen gevoelig zou zijn voor dit antibioticum. Voorts is van belang of het trommelvlies intact was. Daarna zal de vraag aan de orde komen of het regime verantwoord is geweest in het licht van het feit dat de potentiële ototoxiciteit van deze middelen reeds lang bekend is.<sup>21-23</sup> ■

## Praktische leidraad voor de arts

Een eerste principe is dat nagenoeg elke behandeling bepaalde risico's met zich mee brengt. Het is evident dat de arts bij de keuze van de behandeling het te verwachten nut ervan tegen de bekende of mogelijke risico's behoort af te wegen, mede gezien de overige behandelingsmogelijkheden. Een tweede principe is dat de arts overlegt met de patiënt of, in geval van wilsonbekwaamheid, met diens vertegenwoordiger. Daarbij bespreekt hij de kwes-

tie van de voordelen tegen de risico's, om voor zover mogelijk gezamenlijk een beslissing te nemen.

Belangrijk voor de beoordeling van de vraag of de arts de patiënt had behoren te informeren, zijn niet alleen de juridische normen, maar ook uitgekristalliseerde opvattingen binnen de medische beroepsgroep, die overigens vaak zullen samenvallen. Deze kunnen bijvoorbeeld betrekking hebben op de omvang van de informatieplicht ten aanzien van incidentele bijwerkingen of op de aanvaardbaarheid van een bepaald voorschrijfgedrag. Een probleem is dat deze geaccepteerde standpunten, waarover consensus bestaat, niet altijd expliciet voorhanden zijn. Dit kan overigens in sommige gevallen worden ondervangen door één of meer collega-artsen of apothekers te consulteren.

De arts die een geneesmiddel voorschrijft, zal in elk geval op de volgende aspecten moeten letten:

- Hoe zorgvuldig is de indicatie gesteld? Is het middel volgens de gangbare opvattingen, onder meer blijvende uit de vakliteratuur, in dit geval geïndiceerd?

- Wat is er bekend over het causale verband tussen het geneesmiddel en de daaraan toegeschreven bijwerking, over de ernst ervan en over de mate waarin deze optreedt? Hoe 'hard' zijn de wetenschappelijke gegevens hierover?

- Bestaat de mogelijkheid een gelijkwaardig vervangend middel voor te schrijven, waaraan de (ernstige) bijwerking niet of in mindere mate verbonden is? In dat geval mag van de arts worden verlangd dat hij een ander middel voorschrijft of een andere behandeling instelt.

- Zijn er patiënt-specifieke factoren die de mate waarin de bijwerking optreedt (mede) bepalen? Met andere woorden lopen sommige patiënten meer risico dan andere?

- Welke (andere) geneesmiddelen gebruikt de patiënt, die de eventuele werking en bijwerking van de te kiezen medicatie kunnen beïnvloeden?

Deze vragen zullen per geneesmiddel moeten worden be- zien. De antwoorden zullen bepalen welke weg de arts behoort te gaan bij het 'invullen' van zijn informatieplicht: de patiënt altijd informeren, afhankelijk van de omstandigheden, dit soms wel en soms niet doen, of de patiënt in het geheel niet informeren aangezien sprake is van een 'algemeen bekend en aanvaardbaar risico' of een geringe belasting voor de patiënt. De arts kan de patiënt op het punt van de informatie over bijwerkingen van geneesmiddelen verwijzen naar de patiëntenbijsluiters en de apotheek. Een dergelijke verwijzing moet worden gezien als een hulpmiddel, maar kan nimmer een alternatief vormen voor de mondelinge informatieplicht van de arts met betrekking tot de belangrijkste aspecten van het voor te schrijven geneesmiddel.

Duidelijk is in ieder geval dat de bijwerkingen de arts er toe moeten brengen zich in individuele gevallen voortdurend af te vragen of het middel achterwege moet worden gelaten dan wel vervangen door een ander.

**Informatieplicht en bewijs.** In een geschil tussen patiënt en arts over de wijze waarop laatstgenoemde in een concreet geval aan zijn informatieplicht heeft voldaan, kunnen problemen rond het bewijs ontstaan. De arts zegt bijvoorbeeld de patiënt van het desbetreffende aspect op de hoogte te hebben gebracht, de patiënt betwist dat. Mede met het oog op het voorkómen van zulke situaties maar ook vanwege de kwaliteit en continuïteit van de hulpverlening, doet de arts er goed aan over het geven van informatie een beknopte aantekening in de status te maken, in het bijzonder wanneer het gaat om ingrijpende en/of uitzonderlijke bijwerkingen.<sup>24</sup> Een dergelijke aantekening kan in een eventuele aansprakelijkheidsprocedure voorkómen dat de rechter afwijkt van de hoofdregel dat de patiënt moet aantonen dat de arts onjuist heeft gehandeld, en de bewijslast bij de arts legt.

Blijkens de rechtspraak komt zo'n omkering van de bewijslast met enige regelmaat voor.<sup>25 26</sup> Niet alleen het gegeven dat de arts onvoldoende status heeft bijgehouden, kan voor de rechter een aanleiding zijn de bewijslast om te keren. Hij kan dat bijvoorbeeld ook doen op grond van het verschil in deskundigheid tussen arts en patiënt. Door dit verschil kan een arts in bepaalde gevallen veel makkelijker het bewijs leveren voor zijn opvatting dan de patiënt. ■

## Aansprakelijkheid apotheker

Voor de aansprakelijkheid van de apotheker is het van belang om een onderscheid te maken tussen de apotheker als bereider van geneesmiddelen en als afleveraar van industrieel bereide geneesmiddelen.

**De apotheker en de eigen bereiding.** Als de apotheker een geneesmiddel aflevert dat op recept of op voorraad in de apotheek is bereid (de zgn. apotheek- of eigen bereiding), geldt de apotheker als producent in de zin van artikel 6:185 BW (produktaansprakelijkheid, gebaseerd op de richtlijn 85/374/EEG). Indien het geneesmiddel gebrekkig is, dat wil zeggen niet de veiligheid biedt die men daarvan, alle omstandigheden in aanmerking genomen, mag verwachten, rust er een risico-aansprakelijkheid op de apotheker. De benadeelde, die schade heeft geleden door het gebrekkige produkt, hoeft dan **niet** te bewijzen dat de apotheker schuld heeft en verwijtbaar heeft gehandeld. Wel moet de patiënt als benadeelde het bewijs leveren van de schade, van het gebrek en van het oorzakelijk verband tussen gebrek en de schade. In 1990 is het privaatrechtelijke Netwerk Bijzondere Bereidingen opgericht waarbij een aantal ingewikkelde eigen bereidingen door zogenaamde steunpuntapotheken worden bereid en vervolgens afgeleverd via de eigen apotheek van de patiënt.<sup>27</sup> Een dergelijke steunpuntbereiding valt ook onder de werkingsfeer van de produktaansprakelijkheid (6:185 BW). Zowel de 'fabrikant' van een eindprodukt (= de bereidende steunpuntapotheek) als de afleverende apotheker, die zich als producent presenteert door via het etiket zijn naam, merk of ander onderscheidingsteken op het produkt aan te brengen, zijn dan als producent te beschouwen. De producent/apotheker heeft slechts een zestal, beperkte verweermiddelen, waarvan de bewijslast op hem rust, namelijk dat:

- a. hij het produkt niet in het verkeer heeft gebracht;
- b. het, gelet op de omstandigheden, aannemelijk is dat het gebrek dat de schade heeft veroorzaakt, niet bestond op het tijdstip waarop hij het produkt in het verkeer heeft gebracht, dan wel dat dit gebrek later is ontstaan;
- c. het produkt noch voor de verkoop of voor enige andere vorm van verspreiding met een economisch doel van de producent is vervaardigd, noch is vervaardigd of verspreid in het kader van de uitoefening van zijn beroep of bedrijf;
- d. het gebrek een gevolg is van het feit dat het produkt in overeenstemming is met dwingende overheidsvoorschriften;
- e. het op grond van de stand van de wetenschappelijke en technische kennis op het tijdstip waarop hij het produkt in het verkeer bracht, onmogelijk was het bestaan van het gebrek te ontdekken;
- f. wat de producent van een grondstof of fabrikant van een onderdeel betreft, het gebrek is te wijten aan het ontwerp van het produkt waarvan de grondstof of het onderdeel een bestanddeel vormt, dan wel aan de instructies die door de fabrikant van het produkt zijn verstrekt.

Het juridisch meest interessante verweer is het 'state of the art'-verweer (sub e). Een goed Nederlands woord voor dit verweer is het ontwikkelingsrisico. Deze uitzondering betreft gebreken die

ten tijde van het in het verkeer brengen van het produkt weliswaar aanwezig waren, maar niet constateerbaar, gezien de toen geldende wetenschappelijke en technologische mogelijkheden. Op de producent rust het bewijs van de niet-herkenbaarheid van het gebrek. Had de producent op grond van bestaande vakpublicaties het gebrek niet moeten onderkennen?

**De apotheker en het recept.** De Wet Op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG) definieert het recept als een schriftelijke aanwijzing, nopens de bereiding of de aflevering van een geneesmiddel, afgegeven door een arts, tandarts of een verloskundige ten behoeve van één of meer met name genoemde dan wel met cijfers of letters aangeduide personen. Juristen verschillen van mening of dit betekent dat het recept een bevel is (gij zult afleveren) of een verzoek (wilt u afleveren?). Er is weleens een beroep gedaan op een oud arrest van de Hoge Raad uit het begin van deze eeuw om het bevelkarakter aan te tonen. De WOG bestond toen echter nog niet, zodat het arrest van de Hoge Raad in dit verband geen betekenis heeft. Die opvatting (gij zult afleveren) doet ook geen recht aan de patiënt anno 1994. De patiënt krijgt door middel van het recept een advies van de voorschrijver om een bepaalde farmacotherapie te volgen. Het recept is in die opvatting een door de arts opgesteld schriftelijk verzoek om aan de patiënt een geneesmiddel af te leveren. Er geldt - anders dan weleens wordt gedacht - geen wettelijke afleverplicht voor de apotheker. Het niet-afleveren kan echter onder omstandigheden wél onrechtmatig zijn.<sup>28</sup> Zo kan een verzekeraar met de apotheker een overeenkomst ex artikel 42 AWBZ hebben gesloten die er binnen de AWBZ-regelgeving toe leidt dat de apotheker verplicht is aan verzekeren van die verzekeraar geneesmiddelen af te leveren. Ten opzichte van de verzekeraar zou de apotheker anders wanprestatie plegen. Het betreft hier namelijk een toerekenbare tekortkoming in de nakoming van een verbintenis, 6:74 BW. Daarnaast geldt er zowel voor arts als apotheker een juridische hulpverleningsplicht in noodgevallen.<sup>29</sup> Eén van de uitvoeringsbesluiten van de WOG, het Besluit Uitoefening Artsenijbereidkunst (BUA), schrijft voor dat alle geneesmiddelen die de apotheker of de apotheekhoudende arts aflevert, op de juiste wijze en uit deugdelijke bestanddelen moeten zijn bereid (art. 19 BUA, eerste lid). De in de apotheek aanwezige geneesmiddelen moeten deugdelijk zijn en op deugdelijke wijze worden bewaard (art. 19 BUA, tweede lid).

Bij aflevering op recept dient de apotheker ervoor te zorgen dat op de verpakking een etiket is aangebracht. Hierop behoren te worden vermeld: de naam van de apotheker, de persoon voor wie het recept is bestemd, de wijze van gebruik en de datum en het jaar van aflevering (art. 27 BUA). Indien de apotheker in een hem aangeboden recept een vergissing vermoedt, of indien het recept onvolledig, onleesbaar of verminkt is, geeft hij daarvan terstond kennis aan degene die het recept voorschreef. Hij gaat niet tot aflevering over, voordat er de nodige zekerheid is over het voorgeschrevene (art. 29 BUA). Schendt de apotheker één van deze rechtsplechten, dan kan hij aansprakelijk worden gesteld. Zo werd in een gerechtelijke uitspraak<sup>30</sup> over het getemporeerd afleveren van methadon het volgende overwogen: *'Hoewel in het algemeen een apotheker het in het recept van een arts voorgeschreven geneesmiddel overeenkomstig de inhoud van het recept zal behoren af te leveren, zijn situaties denkbaar waarin de apotheker, ook buiten de in artikel 29 besluit uitoefening artsenijbereidkunst bedoelde gevallen, de vrijheid en soms zelfs de plicht heeft zodanig aflevering te weigeren. Hiervan kan sprake zijn indien het recept blijkt geeft van grove verontachtzaming van de aan het gebruik van een voorgeschreven geneesmiddel verbonden risico's en nadat overleg hieromtrent tussen arts en apotheker niet tot een voor beiden aanvaardbare oplossing leidt'*.<sup>30</sup>

Anders dan bij de arts is er geen sprake van een geneeskun-



dige behandelingsovereenkomst tussen patiënt en apotheker. Het WGBO is niet van toepassing op de openbare apotheker, wel op de ziekenhuisapotheker. Op zich is dat een vreemde en juridisch omstreden zaak.<sup>31</sup>

Opvallend is dat de farmaceutische regelgeving niets zegt over een informatieplicht van de apotheker richting arts en/of cliënt. Het is immers onomstreden dat de apotheker juist als deskundige op het terrein van de farmacotherapie een belangrijke rol kan vervullen bij het verschaffen van informatie over het geneesmiddel. De farmaceutische regelgeving loopt duidelijk achter op deze maatschappelijke ontwikkeling. Het geneesmiddel is als het ware een halffabriekaat, een onaf produkt zonder voldoende op maat gesneden informatie. De apotheker is verplicht om bij industrieel bereide geneesmiddelen een patiëntenbijsluiter af te leveren. De mogelijkheid dat de arts op het recept verbiedt een bijsluiter af te leveren aan de patiënt (da sine informatione) is sinds enige tijd vervallen. De apotheker schendt een rechtsplicht als hij geen patiëntenbijsluiter aflevert. De EU-richtlijnen die tot het afleveren van een patiëntenbijsluiter verplichten, gelden niet voor eigen bereidingen zodat daarbij geen wettelijke plicht geldt. Toch is het raadzaam om ook bij eigen bereidingen een patiëntenbijsluiter, althans schriftelijke informatie voor de consument, te geven omdat mondelinge informatie alleen vaak niet bekijft.

De apotheker zal aangesproken kunnen worden op het feit dat niet het voorgeschreven geneesmiddel in de voorgeschreven sterkte en dosering is afgeleverd, maar niet op het feit dat juist dit geneesmiddel is voorgeschreven. Dat is immers de verantwoordelijkheid van de arts die de diagnose stelt. Wel mag, zoals hiervoor aangegeven, de apotheker bij vergissingen of onduidelijkheden niet tot aflevering overgaan en zal hij in zo'n geval contact op moeten nemen met de arts. Voorts is het wenselijk om bij twijfel over de juistheid van het voorgeschreven geneesmiddel te overleggen met de arts.

Hoewel de arts primair verantwoordelijk is voor het informeren van de patiënt, kan ook de apotheker aansprakelijk zijn als hij wel het voorgeschreven geneesmiddel aflevert, maar dat doet zonder voldoende informatie.<sup>32</sup> Een bekend voorbeeld is het afleveren van een antibioticum aan een gebruikster van de anticonceptiepil. Hoewel dit niet is terug te vinden in de farmaceutische regelgeving, zal een rechter een apotheker aansprakelijk kunnen achten, indien deze onvoldoende informatie verstrekt of bij een 'vaste' patiënt geen medicatiebewaking verricht. Daarbij zal de rechter bij gebrek aan concrete farmaceutische regelgeving kijken naar de opvattingen van wat een redelijk handelende beroepsgeenoot zou (moeten) doen of nalaten. Een concrete bron daarvoor zijn de door de KNMP opgestelde kwaliteitsnormen. Net zoals voor de arts, geldt niet dat de apotheker alle mogelijke aspecten, waaronder alle mogelijke bijwerkingen, moet mededelen aan de patiënt. Hetgeen in dit artikel ten aanzien van de arts is opgenomen over de omvang van de informatieplicht, geldt eveneens voor de apotheker. Redelijkheid en billijkheid zijn ook hiervoor de geldende normen. ■

## Praktische leidraad voor de apotheker

Het WGBO geldt niet voor de openbare apotheker. De farmaceutische regelgeving spreekt niet van een informatieplicht voor de apotheker behalve over de aflevering van een bijsluiter bij industrieel bereide geneesmiddelen. Toch zal een rechter een apotheker aansprakelijk kunnen stellen als deze niet handelt als een redelijk handelende, redelijk bekwaame beroepsgeenoot. Een ongeschreven plicht tot op maat gesneden relevante informatie (niet alles, niet te veel, maar zeker niet te weinig) hoort daarbij,

evenals het toepassen van medicatiebewaking en -begeleiding. Een pro-actieve in- en opstelling van de farmacotherapiedeskundige die de apotheker is, is daarbij onontbeerlijk. Wie zijn verantwoordelijkheid serieus neemt, hoeft zich over zijn aansprakelijkheid minder zorgen te maken. ■

## Conclusie en samenvatting

Bij het optreden van weinig voorkomende, maar ernstige bijwerkingen kan de arts aansprakelijk worden gesteld, indien de patiënt schade lijdt ten gevolge van verwijtbaar handelen of nalatigheid van de arts. Van belang hierbij is de informatieplicht van de arts, zoals deze is vastgelegd in het bij de Eerste Kamer in behandeling zijnde WGBO. De arts wordt geacht zijn vakkennis op peil te houden. Dit houdt in het bijhouden van relevante literatuur alsmede bij- en nascholing. Voor de openbare apotheker is in de wet alleen een plicht tot het verstrekken van patiëntenbijsluiters bij industrieel bereide geneesmiddelen opgenomen. Hoewel de arts primair verantwoordelijk is voor het verstrekken van informatie over de werking en bijwerkingen van geneesmiddelen, heeft ook de apotheker ter zake een eigen verantwoordelijkheid.

Wetgeving en rechtspraak bevatten geen regels die voor elk individueel geval duidelijk maken welke informatie wel moet worden gegeven en welke niet. Die mate van duidelijkheid zal het recht nimmer kunnen bieden. Dit artikel laat echter zien dat het niettemin mogelijk is de contouren van de informatieplicht te schetsen alsmede de factoren die in individuele gevallen een afweging mogelijk maken. In het algemeen is het beter te veel dan te weinig te informeren. ■

### Trefwoorden:

produktaansprakelijkheid; aansprakelijkheid arts; bijwerkingen; status publikaties

### Stofnaam

clioquinol  
diëthylstilbestrol  
neomycine (framycetine) oordruppels

promethazine

triazolam

### Merknaam

Entero-Vioform  
merkloos, div. fabr.  
Decadron® met neomycine (comb.),  
Dexamethason-Neomycine oordruppels  
FNA, Neomycine-Prednisolon oordruppels  
FNA, Otopsporin® (comb.), Panotile® (comb.),  
SofradeX® (comb.), Synalar-Bi-Otic® (comb.)  
Phenergan®, Promethazine caps/inj. vlst/  
stroop FNA  
Halcion®

### Literatuurreferenties

- Moss F. Uitspraak Hoge Raad over DES. Pharm Weekbl 1993; 128: 907-909.
- Ingelse P. Hoge Raad in DES-arrest: ruim baan voor artikel 6:99 BW. Ned Juristenbl 1992; 68: 1403-1412.
- Dommering-van Rongen L. Het DES-arrest: geen marktaansprakelijkheid maar aansprakelijkheid voor de gehele markt. WPNR 1993; 124: 276-282.
- Moss F. De Halcion-procedure. Pharm Weekbl 1988; 123: 969-973.
- Hoopen MM ten, Rijken GJ. De Halcion-affaire: vindt het slachtoffer van gebrekkige geneesmiddelen voldoende bescherming in het Nederlandse recht. Ned Juristenbl 1989; 63: 217-224.
- Hoopen MM ten, Rijken GJ. Nogmaals de Halcion-affaire: de uitspraak van de Hoge Raad. Ned Juristenbl 1990; 64: 225-229.
- Jonge GA de. Wiegedood en promethazine. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 1945-1948.
- Shenfield GM. Oral contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? Drug Saf 1993; 9: 21-37.
- Eerste Kamer, 1993-1994, 21561 nr. 286.
- Hubben JH (red). De Geneeskundige Behandelingsovereenkomst. Lochem: De Tijdstroom, 1990.
- Medisch Tuchtcollege Amsterdam 6 september 1993 [zie commentaar]. Medisch Contact 1994; 49: 337-339. Commentaar: Kastelein WR, Spreeuwenberg C. Informatieplicht arts geldt (bijna) altijd. Medisch Contact 1994; 49: 337.
- Kastelein WR, Legemaate J. De WGBO in de Tweede Kamer. Medisch Contact 1994; 49: 291-292.
- Rechtbank 's Gravenhage, 30 december 1971 en 16 november 1972. Ned Jurispr 1973: 132.
- Tweede Kamer, 1990-1991, 21561 nr. 3: 11 en 29-30.

15. Medisch Tuchtcollege Amsterdam 17 februari 1992 [zie commentaar]. Medisch Contact 1993; 48: 829-830. Commentaar: Doppegieter RMS, Spreeuwenberg C. Hoe verstrekt de informatieplicht van de KNO-arts? In: Medisch Contact 1993; 48: 829.
16. Legemaate J. Goed recht - De betekenis en de gevolgen van het recht voor de praktijk van de hulpverlening. Pre-advies Vereniging voor Gezondheidsrecht. Utrecht, 1994; 55, en de aldaar genoemde literatuur.
17. Dukes MNG, Swartz B. Responsibility for drug-induced injury. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1988: 91-97.
18. Centraal Medisch Tuchtcollege 21 november 1975. Klacht inzake bijwerking medicatie ongegrond. Medisch Contact 1975; 30: 561-562.
19. Balen AThM van. Toxische beschadiging van de nervus opticus door joodchloroxydioxicholine (Enterovioform). Ned Tijdschr Geneesk 1970; 114: 489.
20. Hubben JH, Heineman M. De anaesthesioloog in de medische tuchtspraak. Nijmegen: Katholieke Universiteit, 1993: 94-95.
21. Groot AC de, Weyland JW, Nater JP. Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology. Amsterdam: Elsevier, 1994: 251-253.
22. Keller H, Maurer P, Blaser J, Follath F. Miscellaneous antibiotics. In: Meyler's Side Effects of Drugs. Amsterdam: Elsevier, 1992: 637-671.
23. Informatorium Medicamentorum. 's Gravenhage: KNMP, 1994, deel I: 89-97.
24. Legemaate J. De arts en het medisch dossier. Medisch Contact 1994; 49: 177-179.
25. Legemaate J. Goed recht - De betekenis en de gevolgen van het recht voor de praktijk van de hulpverlening. Pre-advies Vereniging voor Gezondheidsrecht. Utrecht, 1994; 67-73.
26. Hoge Raad 18 februari 1994. Ned Jurispr 1994: 368.
27. Moss F. De apotheker en de geneesmiddelenvoorziening in ziekenhuizen. Tijdschr Gezondheidsrecht 1994; 18: 124-133.
28. Sluyters B. Het recept. In: Liber amicorum ED Hardenwijk, 1990: 69-81.
29. Leenen HJJ. Handboek gezondheidsrecht, gezondheidszorg en recht, 1991: 49.
30. Rechtbank Leeuwarden 3 oktober 1990.
31. Sluyters B. De apotheker en het Wetsvoorstel Geneeskundige Behandelingsovereenkomst. Een gulden pil, 1992: 149-158.
32. Moss F. Verantwoordelijkheid en aansprakelijkheid van de openbare apotheker. Pharm Weekbl 1990; 125: 1215-1217.

### CORRECTIE

In *Gebu 1994; 28: 64* had in 'Toedieningswijze en dosering' moeten staan: 'In de regel wordt volstaan met toediening van 1 ampul. Dat komt overeen met 300 of 400 µg molgrastim, 300 of 480 µg filgrastim en 263 µg lenograstim.'

# Geneesmiddelen bulletin

## PRIK BORD

### 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 september 1994, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

#### Sertraline

Zolof® (Pfizer BV)  
Tablet 50 en 100 mg  
antidepressivum

Sertraline is evenals fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine een serotonine-heropnameremmer. Het is geregistreerd voor depressies in engere zin, vooral die met vitale kenmerken.

Hoewel het middel al enige jaren in Groot-Brittannië en de VS in gebruik is, is er slechts een klein aantal vergelijkende onderzoeken gepubliceerd, die zich bovendien beperken tot ambulante patiënten. Een acht weken durend, dubbelblind onderzoek bij 241 depressieve, oudere pa-

tiënten vergeleek sertraline (gem. 116 mg/dag) met amitriptyline (gem. 88 mg/dag). Beide geneesmiddelen bleken even effectief te zijn. Ook was er geen significant verschil in het aantal patiënten dat de behandeling vanwege bijwerkingen moest staken. Een ander, placebogecontroleerd onderzoek bij 448 ambulante patiënten liet tijdens de eerste twee weken een beter resultaat zien met amitriptyline. In de overige zes weken verschilde het effect van amitriptyline (gem. 111 mg) echter niet significant van sertraline (gem. 159 mg). In een klein, acht weken durend onderzoek bleek sertraline (gem. 72 mg/dag) even effectief als fluoxetine (gem. 28 mg/dag).

De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van de andere serotonine-heropnameremmers, namelijk misselijkheid, diarree, tremor, hoofdpijn, agitatie, duizeligheid en seksuele disfunctie. Deze laatste bijwerking kwam in een onderzoek opvallend vaak voor (17%) en bestond vooral uit vertraagde ejaculatie en impotentie, die merendeels van voorbijgaande aard waren. De vergelijkende onderzoeken met amitriptyline laten zien dat het patroon van bijwerkingen weliswaar verschilt, maar dat de totale frequentie waarmee deze optreden even hoog is en even vaak leidt tot staken van de behandeling. Bij sertraline zijn slapeloosheid, diarree, misselijkheid en seksuele disfunctie vaker gemeld. Bij amitriptyline komen frequenter droge mond, constipatie, slaperigheid, duizeligheid, mictiestoornissen en vermoeidheid voor. Het middel is niet onderzocht bij patiënten

met ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zodat toepassing bij hen dient te worden vermeden.

De begindosering is 50 mg/dag, en kan stapsgewijs met 50 mg per twee weken worden verhoogd tot maximaal 200 mg/dag. Als standaarddosering is 75 mg/dag vastgesteld. De halveringstijd bedraagt 26 uur. Dat is vergelijkbaar met die van fluvoxamine en paroxetine, maar veel korter dan van fluoxetine (2 dagen) en zijn actieve metaboliet (7 dagen). Sertraline gaf tot nu toe minder aanleiding tot interacties met andere geneesmiddelen dan de overige serotonine-heropnameremmers.

#### Plaatsbepaling

De beperkt aanwezige gegevens wijzen erop dat de effectiviteit van sertraline vergelijkbaar is met die van amitriptyline en fluoxetine. Het bijwerkingenpatroon komt grotendeels overeen met dat van de andere serotonine-heropnameremmers. Het patroon verschilt weliswaar van de tricyclische antidepressiva, maar de totale frequentie is even hoog en leidt even vaak tot staken van de behandeling. Het middel kan bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen vooralsnog niet worden gebruikt als uitwijkmogelijkheid van de tricyclische antidepressiva. Van sertraline zijn tot nu toe minder interacties bekend.



stofnaam	merknaam <sup>®</sup>	gem. dagdosls	prijs 30 dagen
sertraline	Zoloft	75 mg	105,75
fluoxetine	Prozac	20 mg	105,90
fluvoxamine	Fevarin	150 mg	120,70
paroxetine	Seroxat	20 mg	100,60
amitriptyline	merkloos, div. fabr.	75 mg	11,10
	Sarotex		26,70
	Tryptizol		22,05

## VARIATIES

### Fluticasonpropionaat

*Cutivate<sup>®</sup> (Glaxo BV)*

*Hydrofiële crème 0,5 mg/g (0,05%);  
hydrofobe zalf 0,05 mg/g (0,005%)*

**ernstige huidaandoeningen gevoelig voor corticosteroiden**

Fluticasonpropionaat is een sterk werkzaam corticosteroïde (klasse 3), dat behalve voor inhalatie (als Flixotide<sup>®</sup>, *Gebu 1994; 28: 57-58*) ook op de huid wordt toegepast. Het is, evenals de andere, sterk werkzame corticosteroiden, geregistreerd voor de behandeling van ernstige huidaandoeningen die gevoelig zijn voor corticosteroiden. Hiertoe behoren onder meer psoriasis, gelichenificeerd eczeem, lichen ruber planus, lichen sclerosus et atrophicus, granuloma annulare, lupus erythematosus discoides en pustulosis palmaris et plantaris.

Er is slechts een zeer beperkt aantal vergelijkende onderzoeken beschikbaar. Daaruit blijkt dat de effectiviteit van fluticasonpropionaat vergelijkbaar is met die van betamethasonvaleraat (Betnelan<sup>®</sup>, Celestoderm<sup>®</sup>) en betamethasondipropionaat (Diprosone<sup>®</sup>).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn jeuk, een droge, branderige huid en atrofie. De zalf kan ook irritatie, toegenomen erytheem en hypertrichose veroorzaken. De frequentie van lokale bijwerkingen verschilt niet of nauwelijks van die van de andere corticosteroiden. Bij langdurige, lokale toepassing van corticosteroiden dient men, vooral op grote oppervlakken of onder occlusie, behalve met plaatselijke reacties zoals atrofie, rekening te houden met de mogelijkheid van systemische effecten door een sterk verhoogde absorptie. Met name bij kinderen moet men hierop bedacht zijn, omdat zij een ongunstige verhouding tussen lichaamsgewicht en -oppervlak hebben.

Fluticasonpropionaat wordt, in tegen-

stelling tot de meeste andere lokale corticosteroiden, bij eerste leverpassage zeer snel en uitgebreid omgezet in metabolieten zonder noemenswaardige biologische activiteit. In theorie zou daardoor de kans op systemische bijwerkingen kleiner moeten zijn dan bij andere lokale corticosteroiden. Dit geldt met name voor het Cushing-syndroom dat ontstaat door beïnvloeding van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras. Dit zou vooral bij langdurig gebruik en bij kinderen een voordeel kunnen zijn. Er zijn echter nog nauwelijks klinische onderzoeksgegevens beschikbaar die het theoretische voordeel bevestigen.

Fluticasonpropionaat dient 2 dd in een dun laagje op de aangedane huid te worden aangebracht. Hoewel de concentratie van het corticosteroïde in de crème tienmaal zo hoog is als die in de zalf, wordt de activiteit van beide producten als gelijkwaardig beschouwd.

### Plaatsbepaling

Fluticasonpropionaat is het zoveelste sterkwerkende corticosteroïde (klasse 3) dat op de markt komt. Wat indicaties, contra-indicaties, effectiviteit, bijwerkingen enz. betreft, zijn er voornamelijk geen relevante verschillen met de andere sterkwerkende corticosteroiden. De prijs is het hoogste binnen deze groep.

stofnaam	merknaam <sup>®</sup>	prijs per 15 g
<i>corticosteroiden</i>		
<i>klasse 3 crèmes</i>		
halcinonide	Halciderm	5,29
betamethasonvaleraat	Betnelan	7,27
amcinonide	Amicla	7,29
diflucortolonvaleraat	Nerisona	7,84
overige middelen		8,06
fluticasonpropionaat	Cutivate	8,48
<i>corticosteroiden</i>		
<i>klasse 3 zalven</i>		
betamethasonvaleraat	Betnelan	6,42
diflucortolonvaleraat	Nerisona	6,70
overige middelen		6,72
fluticasonpropionaat	Cutivate	7,08

## LET OP!

### Bromocriptine (Parlodol<sup>®</sup>) niet voor lactatieremming

Op aandringen van de FDA heeft de firma Sandoz in de VS en Canada de indi-

catie 'lactatieremming' voor bromocriptine teruggetrokken.<sup>1 2</sup> Sinds de introductie in 1980 ontving de FDA 531 meldingen van bijwerkingen in samenhang met het gebruik van bromocriptine door vrouwen van jonge en middelbare leeftijd. Hiertoe behoorden onder meer hersenbloedingen, myocardinfarcten, ernstige hypertensie en convulsies. In 32 gevallen zou als gevolg hiervan sprake zijn van sterfte.<sup>2</sup> Veel patiënten die een hersenbloeding en/of convulsie kregen, klaagden in de uren tot dagen die daaraan voorafgingen, over voortdurende, unilaterale en vaak in ernst toenemende hoofdpijn.<sup>3</sup> De kans op een hersenbloeding en de voorafgaande symptomen staan niet vermeld in de Nederlandse bijsluiters, maar wel in de Amerikaanse. In ons land zijn geen gevallen van een hersenbloeding of myocardinfarct gemeld. Het gebruik als lactatieremmer wordt hier geschat op 20.000 vrouwen per jaar, tegen 500.000 in de VS. In tegenstelling tot de situatie in de VS is bromocriptine in ons land alleen geregistreerd bij dringende redenen voor lactatieremming en indien algemeen verpleegkundige maatregelen niet adequaat zijn. De hoogte van het gebruik duidt echter op een ruimere indicatiestelling in de praktijk.

In de literatuur zijn diverse gevallen beschreven van bradycardie, acuut linker-ventrikelfalen en coronaire spasmen, gevolgd door een acuut myocardinfarct, tijdens gebruik van bromocriptine als lactatieremmer.<sup>4</sup> Een causaal verband met de ernstige bijwerkingen was tot nu toe moeilijk vast te stellen, maar volgens de FDA zijn de geaggregeerde gegevens nu voldoende om de veiligheid als lactatieremmer ter discussie te stellen.<sup>1</sup> Bromocriptine is een semisynthetisch ergotalkaloïde en blootstelling hieraan vormt een risicofactor voor het optreden van hypertensieve crises en spasmen.<sup>1</sup> Dit duidt erop dat ook andere lactatieremmers mogelijk problemen zouden kunnen geven.

De FDA wijst er verder op dat het nut van een geneesmiddel, dat drie weken lang de lactatie remt, zeer twijfelachtig is. Het betreft hier immers een klacht die doorgaans na enkele dagen vanzelf overgaat. Zonder het stimuleren van borstvoeding verdwijnt de mogelijkheid tot lactatie snel. De meeste patiënten ondervinden slechts hinder gedurende de eerste 24 uur. Verder heeft een groot aantal patiënten na staken van bromocriptine last van een versterkte terugkeer van de lactatie, zodat het slechts de lactatie uitstelt. Volgens de FDA kunnen de meeste vrouwen goed worden



behandeld met andere methoden: het opbinden van de borsten, het gebruik van ijs- en compressieverbanden, en zonnig analgetica.<sup>1</sup>

Het is raadzaam het voorschrijven van lactatieremmers in het algemeen, en bromocriptine in het bijzonder, tot het uiterste te beperken. Mocht medicamenteuze therapie absoluut onvermijdelijk zijn, dan mag die niet eerder dan vier uur na de bevalling worden begonnen. Periodieke controle van de bloeddruk is raadzaam, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling. De therapie dient onmiddellijk te worden gestaakt bij het optreden van hypertensie, van ernstige, progressieve of aanhoudende hoofdpijn of bij aanwijzingen voor toxische effecten op het centrale zenuwstelsel.

1. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Sandoz Pharmaceuticals corp.; Bromocriptine mesylate (Parlodel) for the prevention of physiological lactation; opportunity for a hearing on a proposal to withdraw approval of the indication. Federal Register 23 augustus 1994.
2. McCarthy M. Bromocriptine not for lactation suppression. *Lancet* 1994; 344: 602.
3. McEvoy GK editor. American Hospital Formulary Service Drug Information, Bethesda, American Society of Hospital Pharmacists, 1993: 2329-2334.
4. Dutz W. Drugs affecting autonomic functions or the extrapyramidal system. In: Dukes MNG, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Amsterdam: Elsevier, 1992: 317-318.

### Geven bepaalde NSAID's minder aanleiding tot gastro-intestinale bijwerkingen dan andere?

Tussen de NSAID's onderling bestaat weinig verschil in effectiviteit (*Gebu 1989; 23: 36-41*). De frequentie waarmee bij equivalente doseringen bijwerkingen optreden, is dus een belangrijk criterium om

de keuze voor een NSAID te bepalen. NSAID's geven met name aanleiding tot een drie keer zo grote kans op gastro-intestinale bloedingen dan normaal. Het risico voor de individuele patiënt is niet zo groot (1 voorval op 10.000 NSAID-voorschriften). Omdat NSAID's echter veel worden gebruikt, wordt geschat dat door het voorschrijven van minder schadelijke NSAID's in een land zoals Groot-Brittannië 2000 bloedingen per jaar kunnen worden voorkomen.<sup>1</sup>

Gegevens uit klinische onderzoeken zijn veelal niet erg bruikbaar om de frequentie van bijwerkingen te beoordelen. Doorgaans betreft het door de fabrikant gesponsorde onderzoeken, die vaak gebruik maken van niet-equivalente doseringen bij kleine aantallen patiënten die niet altijd even representatief zijn. Bovendien kan de methode waarmee de bijwerkingen worden geregistreerd per onderzoek verschillen.<sup>2</sup> Een analyse van 22 gepubliceerde onderzoeken liet voorts zien dat conclusies over een geringere frequentie van bijwerkingen slechts in 12 werden gerechtvaardigd door de onderzoeksgegevens. Met name berekeningen van de statistische significantie bleven nogal eens achterwege.<sup>3</sup>

Meldingen aan bureaus die bijwerkingen registreren zijn zeer nuttig, maar lijden aan het manco van onderrapportage en de tendens om vooral bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen te melden. Wel komt hieruit naar voren dat van NSAID's vaker bijwerkingen worden gemeld dan van welke andere geneesmiddelengroep dan ook. Ook blijkt dat per land weinig verschil bestaat in de rangvolgorde van de afzonderlijke NSAID's wat de frequentie van gemelde bijwerkingen betreft.<sup>2</sup>

De laatste jaren hecht men steeds meer belang aan cohort- en patiënt-controle-onderzoeken. Tabel 1 geeft de resultaten weer van drie recente patiënt-contro-

le-onderzoeken en van één dat iets ouder is. Deze analyseerden retrospectief bij grote groepen patiënten het verband tussen het gebruik van NSAID's en het optreden van gastro-intestinale bloedingen.

De kans op bloedingen verschilt voor elke NSAID significant met niet-gebruik, maar loopt per NSAID uiteen. Zo bleek bijvoorbeeld uit het onderzoek van Garcia Rodriguez dat de kans op bloedingen bij naproxen 3,1 en bij ketoprofen 5,4 keer zo groot is als ten opzichte van niet-gebruik.<sup>6</sup> Opvallend is de globale overeenstemming van de resultaten van de vier onderzoeken. De kans op bloedingen neemt in grote lijnen toe met de rangorde waarmee de NSAID's in de tabel staan vermeld. De kans is het kleinst bij ibuprofen en het grootst bij piroxicam en azapropazon. Een afwijkende waarde is de hoge OR bij ketoprofen (23,7) in het onderzoek van Langman. Omdat het een klein aantal patiënten betrof, was de betrouwbaarheid hiervan echter niet erg groot. Dit uitte zich in een breed betrouwbaarheidsinterval (BI). Andere, niet in de tabel vermelde onderzoeken bevestigen dat het OR eerder rond de 5 ligt. Gezien de grote spreiding in het BI dienen de gegevens over azapropazon met enige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Recent geïntroduceerde middelen, zoals nabumeton, werden in de onderzochte periode niet of te weinig voorgeschreven om hierover uitspraken te kunnen doen.

### Interpretatie resultaten

Een belangrijke vraag bij de interpretatie van deze resultaten is of een hogere bloedingsfrequentie van een bepaald NSAID samenhangt met farmacologische factoren die eigen zijn aan het NSAID. Een andere mogelijkheid is dat dit is te wijten aan de toepassing van relatief hoge, niet-equipotente doseringen.

Hoewel deze onderzoeken grote aantallen patiënten omvatten, is dit vaak toch nog onvoldoende om voor elk NSAID afzonderlijk een uitsplitsing te kunnen maken naar de gebruikte dosering. Wel geldt voor de groep NSAID's in zijn geheel dat bij een hoge dosering het risico toeneemt, in

1.	Laporte <sup>4</sup>		Henry <sup>5</sup>		Garcia <sup>6</sup>		Langman <sup>1</sup>	
	OR	95% BI	OR	95% BI	OR	95% BI	OR	95% BI
1. ibuprofen	-		0,7	0,4-2,4	2,9	1,8-5,0	2,0	1,4-2,8
2. diclofenac	7,9	4,3-14,6	1,7	1,1-2,5	3,9	2,3-6,5	4,2	2,6-6,8
3. naproxen	6,5	2,2-19,6	2,8	1,8-4,3	3,1	1,7-5,9	9,1	5,5-15,1
4. ketoprofen	-		3,6	2,0-6,6	5,4	2,6-11,3	23,7	7,6-74,2
5. indometacine	4,9	2,0-12,2	2,5	1,5-4,1	6,3	3,3-12,2	11,3	6,3-20,3
6. piroxicam	19,1	8,2-44,3	4,8	2,6-8,7	18,0	8,2-39,6	13,7	7,1-26,3
7. azapropazon	-				23,4	6,9-79,5	31,5	10,3-96,9

OR = 'odds-ratio' die ongeveer gelijk is aan het relatieve risico van gebruik ten opzichte van niet-gebruik.  
95% BI = het 95% betrouwbaarheidsinterval. Hoe smaller het BI, des te nauwkeuriger is de schatting van de OR.

2. Gebruik van een NSAID	OR (95% BI)
geen gebruik	1,0
lage dagdosering; 1-6 voorschriften	2,3 (1,4-3,7)
lage dagdosering; ≥ 7 voorschriften	3,8 (2,2-6,8)
hoge dagdosering; 1-6 voorschriften	5,4 (3,5-8,4)
hoge dagdosering; ≥ 7 voorschriften	9,3 (5,9-14,8)

het bijzonder bij langdurig gebruik. Tabel 2 geeft een voorbeeld daarvan uit het onderzoek van Garcia Rodriguez.<sup>6</sup>

Voor vier NSAID's kon in hetzelfde onderzoek ook apart het verschil in risico tussen een lage en een hoge dagdosering worden vastgesteld. Bij een lage ten opzichte van een hoge dosis was sprake van een aanzienlijk verschil in risico bij ibuprofen ( $\leq 1500$  mg: 2,1 en  $\geq 1500$  mg: 6,5) en bij indometacine ( $\leq 75$  mg: 1,4 en  $\geq 75$  mg: 14,4). Bij naproxen en diclofenac was echter geen verschil.<sup>6</sup> In een ander onderzoek werd geen significant verband vastgesteld tussen het bloedingsrisico en de gebruikte gemiddelde dagdosis van de NSAID's.<sup>5</sup>

Er zijn aanwijzingen dat sommige NSAID's vaker worden gebruikt door een bepaald type patiënt dan andere. Ibuprofen in lage dosering wordt nogal eens door jonge patiënten gebruikt. Azapropazon wordt in Engeland vaak in een relatief hoge dosering bij jicht voorgeschreven, waarvoor het in ons land niet is geregistreerd. Voorts bleek uit een onderzoek dat de meeste NSAID's werden voorgeschreven in een dosering die gemiddeld ongeveer 50% was van de maximale dosering voor volwassenen. Hoger was echter die voor piroxicam (97%).<sup>7</sup>

Als mogelijke farmacologische verklaring voor het stijgen van het bloedingsrisico wordt wel gewezen op de lengte van de eliminatiehalveringstijd. Tabel 3 laat zien dat een dergelijk verband echter slechts gedeeltelijk in overeenstemming is met de meest recente onderzoeksgegevens.

3. Rangorde risico	t <sub>1/2</sub> in uren
1. ibuprofen	2
2. diclofenac	1-2
3. naproxen	14
4. ketoprofen	2
5. indometacine	4
6. piroxicam	50
7. azapropazon	14

Gegevens van het Engelse Bureau Bijwerkingen wijzen er op dat, zelfs indien rekening wordt gehouden met de dosering, van azapropazon het vaakst gastro-intestinale bijwerkingen zijn gemeld, gevolgd door piroxicam en ketoprofen.<sup>8</sup> Azapropazon had ook de hoogste frequentie van meldingen met betrekking tot renale, hepatische, allergische en hematologische reacties.<sup>8</sup>

De NHG-Standaard 'Reumatoïde artritis' beveelt het gebruik aan van ibuprofen, diclofenac, naproxen en indometacine.<sup>9</sup> Gezien de informatie uit de meest recente onderzoeken lijkt dit een verstandige keuze. De aanbevolen onderhoudsdoseringen van ibuprofen en indometacine vallen onder de kritische waarden waarboven het risico sterk toeneemt. Volgens de gegevens uit één onderzoek lijkt bij verhoging van de dosis diclofenac en naproxen het risico niet toe te nemen. Indien verder onderzoek dit bevestigt is dat een interessant gegeven, omdat dan wellicht minder snel naar risicovollere NSAID's hoeft te worden uitgeweken. De gegevens wijzen op een relatief hoog risico bij het voorschrijven van azapropazon en, in mindere mate, waarschijnlijk ook van piroxicam. Hier staan geen duidelijke voordelen tegenover.

- Langman MJS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RFA et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-1078.
- Del Favero A. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in rheumatoid arthritis and gout. In: Duker MNG, Beeley L, editors. *Side effects of drugs annual 14*. Amsterdam: Elsevier, 1990: 79-100.
- Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, Minaker KL et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 157-163.
- Laporte J-R, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J, Catalan countries study on upper gastrointestinal bleeding. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337: 85-89.
- Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993; 105: 1078-1088.
- Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-772.
- Fries JF, Williams CA, Bloch DA. The relative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1353-1360.
- Relative safety of oral non-aspirin NSAIDs. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1994; 20: 9-11.
- Schuurman W, Van Alphen-Jager JM, Bosch WJHM van den, Lagro HAHM, Willems D, Romeijnders ACM et al. NHG-Standaard Reumatoïde Artritis. *Huisarts Wet* 1994; 37: 248-259.

stofnaam	merknaam®
azapropazon	Prolixan
diclofenac	merkloos, div. fabr., Cataflam, Voltaren
ibuprofen	merkloos, div. fabr., Advil, Brufen, Femapirin, Ibosure, Ibumetin, Nerofen, Relian
indometacine	merkloos, div. fabr., Dolazol, Dometin, Indocid
ketoprofen	merkloos, div. fabr., Orudis, Oscorel
naproxen	merkloos, div. fabr., Femex, Naprocoat, Naprosyne, Naprovite, Novuran, Nycopren
piroxicam	merkloos, div. fabr., Brexine, Feldene

## VRAAG EN ANTWOORD

**Vraag: wat is het beleid bij otitis media acuta en externa?**

**Antwoord:** Bij de medicamenteuze behandeling van otitis wordt onderscheid gemaakt tussen infecties van het middenoor (otitis media) en van de gehoorgang (otitis externa). Er bestaat vooralsnog geen algemene consensus over het therapeutische beleid bij deze aandoeningen. De behandeling van chronische otitis blijft hier buiten beschouwing, omdat daarop een volgende keer wordt ingegaan.

**Otitis media acuta (OMA)** begint met een infectie van het trilhaarepithel dat de buis van Eustachius en een groot deel van het middenoor bekleedt. Het proces is aanvankelijk meestal viraal en vormt bijna altijd onderdeel van een bovenste luchtweginfectie. Veelal volgt op de virale een bacteriële infectie, bij ongeveer 30% van de patiënten wordt geen bacteriële verwekker aangetroffen. De bacteriën verplaatsen zich via de buis van Eustachius richting middenoor. *Haemophilus influenzae* (20-30%) en *Streptococcus pneumoniae* (25-50%) zijn de belangrijkste verwekkers. *Staphylococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* en *Staphylococcus aureus* komen minder frequent voor.<sup>1</sup>

OMA geneest meestal spontaan. Van de kinderen met deze infectie geneest 90% binnen drie tot vier dagen. Eventueel kunnen neusdruppels en paracetamol worden gegeven. De toepassing van antimicrobiële therapie dient in de meeste gevallen achterwege te blijven. Onlangs werd een meta-analyse verricht naar de effectiviteit van orale antibacteriële middelen bij ongecompliceerde OMA bij 5400 kinderen.<sup>2</sup> De analyse laat zien dat zes van de zeven kinderen geen antibioticum nodig heeft of er niet op reageert.

Soms is er sprake van een afwijkend ziektebeloop. Zo kan zich een perforatie van het trommelvlies voordoen en kan een bestaand loopoor lang aanhouden. Bij zo'n irregulier beloop en bij recidiverende infecties, die bij kinderen beneden één jaar het meest vóórkomen, zijn antimicrobiële middelen geïndiceerd. Dit geldt ook voor kinderen jonger dan zes maanden, omdat de kans op ernstige complicaties bij hen groot is. Amoxicilline is het antibioticum van eerste keuze.<sup>3,4</sup>

De meeste van bovengenoemde verwekkers zijn doorgaans gevoelig voor dit penicilline. Bij overgevoeligheid voor



amoxicilline zijn macroliden, zoals erytromycine, aangewezen. Eventueel kan co-trimoxazol in aanmerking komen. In sommige gevallen zal de huisarts constateren dat de gebruikelijke antibacteriële middelen geen effect hebben. Het middenoor kan dan zijn geïnfecteerd door een bacterie die ongevoelig is voor de gangbare antibiotica. Vooral zeer jonge kinderen dragen nogal eens een afwijkend micro-organisme. Bij voorkeur dienen dan de identiteit en de gevoeligheid te worden vastgesteld ten einde gericht te kunnen behandelen. Verwijzing naar een KNO-arts is gewenst. Bij  $\beta$ -lactamasevormende *H. influenzae* of *M. catarrhalis* kan amoxicilline/clavulaanzuur of een cefalosporine (bv. cefaclor) worden gegeven. Bij een infectie met *S. aureus* wordt gekozen voor flucloxacilline. Verder is van belang dat Haemophilus-stammen niet erg gevoelig zijn voor erytromycine.<sup>1</sup>

De toepassing van oordruppels met antibiotica bij OMA is niet geïndiceerd. Zelfs bij een geperforeerd trommelvlies kan het antibioticum het middenoor niet bereiken, omdat de verhoogde druk aldaar de penetratie van het antimicrobiële middel naar het ontstoken slijmvlies onmogelijk maakt.

De conclusie kan zijn dat OMA niet a priori met een antibioticum dient te worden behandeld. Het spontane genezingspercentage is hoog. Bij ongecompliceerde infecties is een afwachtende houding gerechtvaardigd. Voor pijnbestrijding komt paracetamol in aanmerking. De waarde van neusdruppels met decongestiva is nooit wetenschappelijk aangetoond. Antibacteriële middelen zijn slechts in specifieke gevallen geïndiceerd.

**Otitis externa.** Infectie van de gehoorgang (otitis externa) vereist een lokale behandeling. De verwekker van deze huidinfectie is meestal *Pseudomonas aeruginosa*. Verder ziet men Proteus-soorten of *Escheria coli*. Een furunkel in de gehoorgang duidt op stafylokokken als verwekker.

Bij kinderen met een doorgebroken OMA kan otitis externa secundair aan de middenoorontsteking optreden. Alvorens te behandelen, dient men eerst vast te stellen of het pus in de gehoorgang het gevolg is van otitis externa of van otitis media met perforatie van het trommelvlies. De behandeling van otitis externa is in de eerste plaats gericht op het grondig reinigen van de gehoorgang. Aan lokale applicatie van antimicrobiële middelen kleven de nodige bezwaren. Aminoglycosiden (neomycine,

framycetine) zijn ototoxisch en sensibiliseren (*Gebu 1984; 18: 65-70 en Gebu 1993: 27: 67*). Ook chlooramfenicol kan het binnenoor beschadigen, terwijl eveneens kans op bloeddyscrasieën, hoe klein ook, aanwezig is. Bij een geperforeerd trommelvlies dienen deze middelen niet te worden toegepast. Bovendien zijn deze antibiotica niet effectief bij infecties met *Pseudomonas*-soorten. In eerste instantie komen Zure oordruppels FNA en Aluminiumacetotartaat oordruppels FNA in aanmerking. Indien deze preparaten geen effect sorteren, kunnen bij gesloten trommelvlies oordruppels met cloquinol worden toegepast (*Gebu 1989; 23: 32-33*).<sup>5</sup> Een furunkel kan worden bestreden met flucloxacilline oraal.

1. Marie S de, Verhoef J. Bovenste luchtweginfecties. In: Furth R van, Geus A de, Hoepelman AIM, Meer JWM van der, Verhoef J, red. Leerboek infectieziekten. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1992: 168-171.
2. Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Uden DL, Giebink GS et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 1994; 124: 355-367.
3. Appelman CLM, Bossen PC, Dunk JHM, Lisdonk EH van de, Melker RA de, Weert HCPM van. NHG-Standaard Otitis media acuta. Huisarts Wet 1990; 33: 242-245.
4. Pichichero ME. Assessing the treatment alternatives for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: S 27-34.
5. Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1994: 502-505.

## ALLERLEI

### Stoppen met anti-epileptica bij kinderen

Twee recent gepubliceerde onderzoeken werpen meer licht op de vraag welke kinderen met epilepsie in aanmerking komen voor het staken van hun medicatie en in welk tempo dat het beste kan gebeuren. Momenteel is het gebruikelijk om beëindiging van de therapie te overwegen na een aanvalsvrije periode van twee jaar. Het optimale tempo waarin een anti-epilepticum geleidelijk kan worden onttrokken, is echter niet zo duidelijk.

In het eerste niet-gerandomiseerde onderzoek werd bij 264 kinderen de anti-epileptische medicatie gestaakt, nadat zij minimaal één jaar (gem. 2,9) geen aanvallen hadden gehad.<sup>1</sup> De onttrekkingsperiode was in 30% van de gevallen korter dan een maand, in 55% 1-3 maanden, in de overige langer. Gedurende de vervolperiode van bijna vijf jaar na staken trad bij 95 (36%) kinderen opnieuw een aanval op. Van de nieuwe aanvallen kwam 39% voor binnen drie maanden, 57% binnen zes en 90% binnen 25 maanden. De belangrijkste

voorafgaande risicofactoren voor een recidief waren: een beginleeftijd van epilepsie boven 12 jaar, de aanwezigheid van atypische febriele convulsies, epilepsie in de familie-anamnese, een matige tot ernstige geestelijke achterstand en een abnormaal EEG (m.n. vertraagde golven). De recidiefkans hing niet af van de duur van de aanvalsvrije periode vóór het staken, terwijl de invloed van de snelheid van het staken niet is onderzocht.

Dat gebeurde wel in een tweede onderzoek bij 133 kinderen, waarvan eenderde paralyse cerebrialis had. Na randomisatie werd de anti-epileptische medicatie geleidelijk onttrokken in zes weken of negen maanden.<sup>2</sup> De aanvalsvrije periode tevoren bedroeg in elke groep of twee of vier jaar. Binnen de vervolperiode van ruim drie jaar verschilde het risico op terugkeer van de aanvallen niet-significant tussen de snelle (43%) en de langzame (36%) stakers. Evenmin was er een significant verschil in recidieven tussen de groepen die twee of vier jaar aanvalsvrij waren geweest. De enige risicofactoren waren een geestelijke achterstand en een abnormaal EEG vóór het staken. De leeftijd waarop de epilepsie was begonnen, had geen invloed.

Recent verscheen een meta-analyse van 25 onderzoeken naar het staken van anti-epileptica, waaronder de twee die hier zijn besproken.<sup>3</sup> De conclusie luidde dat het relatieve risico op een recidief een jaar na staken 0,25 (95% BI = 0,21-0,30) en na twee jaar 0,29 (95% BI = 0,24-0,34) bedraagt.

Geconcludeerd kan worden dat het is aan te bevelen om bij kinderen die twee jaar aanvalsvrij zijn geweest, de anti-epileptische medicatie geleidelijk te staken. Een uitzondering vormen kinderen met juveniele myoclonus-epilepsie. Minimaal ongeveer 65% van de kinderen die twee jaar of langer aanvalsvrij zijn, zullen dit na geleidelijk staken van de medicatie gedurende een periode van twee jaar blijven. Een langere voorafgaande, aanvalsvrije periode van bijvoorbeeld vier jaar geeft geen wezenlijk beter resultaat. De mogelijke neuropsychologische bijwerkingen van anti-epileptica, zoals negatieve beïnvloeding van gedrag en geheugen, worden vaak pas na het staken duidelijk. De consequenties van een eventu-



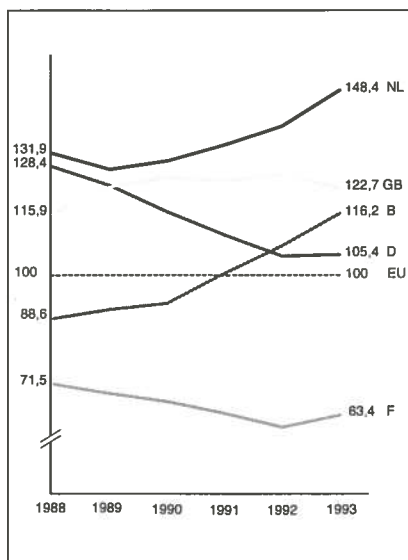
eel recidief vallen vrijwel steeds mee. Bij opnieuw instellen van de medicatie wordt weer aanvalsvrijheid bereikt. Duidelijke risicofactoren voor een recidief zijn een geestelijke achterstand en een abnormaal EEG. Aangezien de kans op een recidief niet wezenlijk wordt beïnvloed door de keuze van een onttrekkingsperiode van zes weken of negen maanden, is het aan te bevelen om de medicatie over een periode van zes weken te staken. Dit is minder belastend voor het kind.

1. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994; 35: 534-545.
2. Tannison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy, a comparison of a six-week and a nine-month taper period. *New Engl J Med* 1994; 330: 1407-1410.
3. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601-608.

## KOSTE-WAT-HET-KOST?

### Nederland: hoogste geneesmiddelenprijzen

Vanaf 1989 zijn de consumentenprijzen van geneesmiddelen in ons land nog verder af komen te liggen van het Europese gemiddelde.<sup>1</sup> De Nederlandse prijzen voor geneesmiddelen op recept en in de vrije verkoop lagen per 1 januari 1993 48% boven het gemiddelde in de landen van de Europese Unie (EU), en 134% boven die in een land zoals Frankrijk. De onderstaande grafiek toont de prijsontwikkeling in ons land en in de omringende landen.



Vanaf 1988 daalden in Frankrijk de prijzen jaarlijks met gemiddeld 1,5%, in Duitsland zelfs met ruim 5% ten opzichte van het Europese gemiddelde. Door de precies tegengestelde ontwikkelingen in ons land en in Duitsland is het prijsverschil, dat in 1988 verwaarloosbaar was, omgeslagen in een verschil van 43% ten nadele van ons land.<sup>1</sup>

De consumentenprijzen voor geneesmiddelen zijn opgebouwd uit de calculatie van de producent, de groothandel en de apotheekhoudende. De prijs die de producent berekent speelt een belangrijke rol. Deze lag bijvoorbeeld in 1990 55% boven het Europese gemiddelde.<sup>2</sup> Nederland is, samen met Denemarken, het enige land in de EU waar sprake is van een vrije prijsvorming door de producent. In Groot-Brittannië is dat in beperkte mate het geval. De prijzen mogen daar weliswaar vrij worden vastgesteld, maar de winstmarges zijn aan een maximum gebonden. In Duitsland geldt onder meer een wettelijke prijsstop: tot eind 1994 zijn de prijzen bevroren op het niveau van mei 1992. In alle andere EU-landen regelt de overheid op een of andere manier de prijscalculatie van de producenten. Zo heeft Frankrijk een systeem waarbij de prijs van een geneesmiddel mede wordt bepaald door de gemaakte kosten voor onderzoek en ontwikkeling en de te verwachten omzet.<sup>3</sup>

De Nederlandse groothandelsmarge van ruim 16% behoort verder tot de hoogste van de EU, waar eerder 10-13% gebruikelijk is. De apotheekmarge werd in 1992 geschat op ongeveer 30%. In Europa varieert deze van 22 tot 32%.

Aan preciezere verklaringen van de hoge prijzen en mogelijke oplossingen van het probleem gaan wij de komende tijd meer aandacht besteden. Ook de effecten van het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem zullen daarbij aan de orde komen.

1. Statistik der ABDA-Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Eschborn, 1994.
2. Dean M. Capping drug costs. *Lancet* 1994; 344: 321.
3. Advies kostenbeheersing farmaceutische hulp. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1994.

## GVS IN HET KORT

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

N.B. Plaatsing van een produkt in het GVS

hoeft niet te automatisch te betekenen dat het produkt al in de handel is.

## Ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

**Pentoxifylline S® tabletten 400 mg** zijn per 1 augustus geplaatst in de groep vasodilatantia bij perifere vaatspasmen, waartoe pentoxifylline en buflomedil behoren. Het is de eerste generieke registratie van Trental®.

Per 1 september 1994 hebben de volgende wijzigingen plaatsgevonden:

**Ramace® capsules 2,5, 5 en 10 mg**, met als werkzame stof ramipril, zijn geplaatst in de groep ACE-remmers. Daaronder vallen reeds de eveneens ramipril bevattende Tritace® capsules.

**Orolox junior® granulaat voor suspensie 40 mg/5 ml**, met als werkzame stof cefpodoxim, is geplaatst in de groep  $\beta$ -lactamaseresistente cefalosporinen voor kinderen. Deze groep omvat ook cefixim en cefuroxim.

**Arthrotec® tabletten**, die diclofenac en misoprostol bevatten, zijn als combinatiepreparaat geplaatst op bijlage 5.

**Zoloft® tabletten 50 en 100 mg**, met als werkzame stof sertraline, zijn geplaatst in de groep antidepressiva waartoe ook fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine behoren.