

98

## STOPPEN MET BENZODIAZEPINEN

### **PRIK****BORD**

102

#### **VARIATIES**

Diclofenac/misoprostol, nieuwe combinatie

102

#### **LET OP!**

**Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (BBG) signaleert:**

Aantal meldingen van vermoedelijke bijwerkingen nam in 1993 opnieuw toe

103

Plotselinge dood tijdens gebruik van clozapine

Leverbeschadiging door tizanidine

Uveïtis toegeschreven aan rifabutine in combinatie met claritromycine en ethambutol

104

Felbamaat ter discussie

104

#### **ALLERLEI**

Antidepressiva en suïcide

105

#### **MAGISTRAAL**

Experimenten met liposomen

105

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

Insuline parallel verkrijgbaar

105

#### **PROMOTIONELE ACTIVITEITEN**

Nu: twee keer zo sterk en minstens zo veilig

106

#### **BOEKENPLANK**

FNA op recept

# Stoppen met benzodiazepinen\*

## Inleiding

In een gemiddelde huisartsenpraktijk krijgt ongeveer 10% van de patiënten één of meer keer per jaar door huisarts of specialist een benzodiazepine voorgeschreven.<sup>1</sup> Vrouwen en ouderen krijgen relatief vaak benzodiazepinen voorgeschreven (*Gebu 1993; 27: 100*). De aanbevolen toedieningsduur is bij slaapproblemen niet langer dan 14 dagen en bij angst en spanning zes tot acht weken.<sup>2</sup> Desondanks is het gebruik van een benzodiazepine bij één op de drie patiënten chronisch, dat wil zeggen gedurende minstens 90 dagen per jaar. Dit is naar schatting 75 chronische gebruikers per praktijk.<sup>2</sup> Chronisch gebruik wordt over het algemeen als ongewenst beschouwd, daarbij niet in aanmerking genomen indicaties, zoals epilepsie en spasticiteit. Enerzijds omdat een bewijs voor voldoende werkzaamheid op de lange termijn ontbreekt, anderzijds omdat tijdens het gebruik ongewenste effecten kunnen optreden. Bekend zijn onder meer sedering, gedragsverandering, periodieke amnesie en een aanzienlijk risico op afhankelijkheid (*Gebu 1990; 24: 1-5*). In dit artikel komt aan de orde bij welke patiënten en omstandigheden het mogelijk is het chronisch gebruik van benzodiazepinen te staken. ■

## Afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen

Het gebruik van benzodiazepinen kan zowel in hoge als in lage dosering leiden tot farmacologische afhankelijkheid.<sup>3</sup> Deze uit zich doordat bij abrupt stoppen ontwenningsverschijnselen kunnen optreden. Dit zijn verschijnselen die niet tot het oorspronkelijk klachtenpatroon behoren (zie tabel 1).

1. ONTWENNINGSVERSCHEIJNSELEN		
licht	ernstig	onwaarschijnlijk of 'pseudo'
(versterkte) slapeloosheid spierspanning transpiratie beven duizeligheid overgevoeligheid geluid hoofdpijn misselijkheid eetlustverlies wazig zien angst paniek fobieën tintelingen in handen en voeten interesseverlies concentratie- stoornissen	ernstige depressiviteit spierschokken brandend gevoel huid hallucinaties paranoïde symptomen verwardheid en geheugenverlies waanideeën epileptische aanvallen depersonalisatie en derealisatie	ernstige gewrichtspijn urine-incontinentie oorsulzen braken gedachtencontrole overslaand hart haaruitval gewichtstoename huiduitslag voedselallergie
		(bewerkt naar <sup>4</sup> )

Bepaalde ontwenningsverschijnselen, zoals angst en slapeloosheid, kunnen overeenkomen met de klachten waarvoor het benzodiazepine oorspronkelijk werd voorgeschreven. Een goed onderscheid hiertussen is van groot belang, omdat een verkeerde diagnose kan leiden tot onnodig voorschrijven, of het stoppen van de medicatie kan bemoeilijken. Men bedenke dat een recidief van de angststoornis zich in het algemeen pas na enige weken weer aandient, terwijl onttrekkingsverschijnselen zich meestal binnen een week manifesteren en bovendien na enige weken weer afnemen.<sup>3</sup>

Uit onderzoek is gebleken dat bij ongeveer één op de vijf pa-

tiënten het fenomeen van de 'pseudo-ontwenning' optreedt.<sup>5</sup> Hierbij ervaart de patiënt symptomen die in ernst niet verschillen van farmacologische ontwenningsverschijnselen. Deze ontstaan echter op een tijdstip dat het benzodiazepine niet in dosering wordt verlaagd, terwijl de patiënt meent dat dit wel het geval is. In een onderzoek bij 68 patiënten die hun chronische gebruik geleidelijk staakten, werd in 90% van de gevallen depressiviteit waargenomen. Slechts in 19% van deze gevallen was de depressiviteit echter gerelateerd aan dosisreductie. In de overige gevallen betrof het een ontwenningsverschijnsel dat niet farmacologisch verklaarbaar was.<sup>6</sup>

De psychische afhankelijkheid, waaronder wordt verstaan het verlangen naar een benzodiazepine, vormt een apart verschijnsel. Op meervoudig geneesmiddelen- of drugsmisbruik of het hieraan gerelateerde verslavingsgedrag wordt hier niet nader ingegaan. De ontwikkeling van farmacologische tolerantie, waarbij steeds hogere doseringen nodig zijn voor hetzelfde klinisch effect, komt zelden voor. ■

## Invloeden op ontwenningsverschijnselen

**Hoogte en duur dosering.** Of ontwenningsverschijnselen optreden is mede afhankelijk van de hoogte van de dosering en de duur van het gebruik. Hoe hoger de dosering, des te groter de kans op het optreden van ontwenningsverschijnselen. Dit bleek onder meer uit een vergelijking van acht publikaties over het staken van hoge doseringen ten opzichte van elf over lage doseringen.<sup>3</sup> De kans op ontwenningsverschijnselen is bij een kortdurende behandeling klein, maar bij een aaneengesloten periode van drie maanden zo groot dat het klinisch relevant kan zijn. Er zijn echter aanwijzingen dat zich ook al na vier tot zes weken problemen kunnen voordoen.<sup>7-9</sup>

Bij ongeveer 20-40% van de langdurige gebruikers in de huisartsenpraktijk komen ontwenningsverschijnselen voor. In een onderzoek bij patiënten die gemiddeld 3 1/2 jaar voor angst met diazepam of lorazepam waren behandeld, traden bij staken bij een derde tot de helft ontwenningsverschijnselen op, afhankelijk van de gehanteerde definitie.<sup>10</sup> Bijna de helft ondervond ondanks een jarenlange behandeling echter geen ontwenningsverschijnselen. De duur en de dosering zijn dus maar gedeeltelijk van voorspellende waarde. Ook andere factoren spelen een rol, zoals de halveringstijd, de mate van receptorbinding en de snelheid van minderen.

**Halveringstijd.** In de regel leidt een lange halveringstijd bij chronisch gebruik tot accumulatie van het benzodiazepine en de bijbehorende actieve metabolieten. Wanneer men de inname stopt, blijft nog enige tijd een werkzame concentratie in het lichaam aanwezig. Daardoor ontstaan ontwenningsverschijnselen bij benzodiazepinen met een lange halveringstijd pas na enige tijd (7-10 dagen) en kan de patiënt zich in de tussenliggende periode zelfs beter voelen. De ontwenningsverschijnselen zijn over het algemeen minder ernstig van aard dan bij de kortwerkende.<sup>10</sup> Bij een korte halveringstijd is de accumulatie geringer of afwezig, waardoor de ontwenningsverschijnselen na staken eerder optreden (2-3 dagen) en de symptomen veelal ernstiger zijn.<sup>10</sup> Overigens kan het onthoudingssyndroom ook reeds optreden tijdens het verminderen van de dosering.

Voorts zijn er aanwijzingen dat een sterkere binding van het benzodiazepine aan de receptor een grotere afhankelijkheid be-

werkstelligt. Stoppen met lorazepam, alprazolam en triazolam zou daarom, vanwege de korte halveringstijd en de sterke binding, relatief vaker en meer ernstige ontwenningsverschijnselen veroorzaken (*Gebu Prikbord 1991; 25: 54*).<sup>3,5</sup> Een overtuigend bewijs hiervoor is echter niet geleverd.

**Karakteristieken patiënt.** Het is niet mogelijk om te voorspellen welke patiënten last zullen krijgen van ontwenningsverschijnselen. Wel zijn er aanwijzingen dat ouderen minstens zo goed reageren op stoppen als jongeren. Een mogelijke verklaring hiervoor is de tragere eliminatie bij ouderen waardoor de plasmaspiegels geleidelijker dalen. Ouderen hebben vaker last van depressiviteit, maar minder vaak van paniek dan jongeren.<sup>11</sup>

Uit een patiënt-controle-onderzoek ter bepaling van het gebruikersprofiel in een huisartsenpraktijk bleek dat zij in een risicovolle positie verkeren, zodat werd geoordeeld dat stoppen zeer moeilijk zou zijn.<sup>12</sup> Dit gold zowel in sociaal-economisch opzicht als voor hun gezondheid en geestelijk welbevinden. Het betrof hier echter een praktijk waar jarenlang stringent voorschrijfgedrag had geleid tot een zeer beperkt aantal chronische gebruikers van benzodiazepinen (1,6%). Het is aannemelijk dat zo'n praktijk een kleine groep bevat bij wie het niet mogelijk is om het gebruik te staken.<sup>12</sup> ■

## Stopprogramma

De psychische en lichamelijke afhankelijkheid en de mechanismen die daarbij een rol spelen, zijn van belang bij het bepalen van een strategie om met benzodiazepinen te stoppen. Vanwege de mogelijke, zeldzame, ernstige ontwenningsverschijnselen, zoals epileptische insulten, behoort de afbouw altijd geleidelijk plaats te vinden. Het optimale afbouwschema is echter nog steeds niet precies bekend. Succesvol stoppen vereist een gezamenlijke inspanning van arts en patiënt. Het betekent een inleidende periode van onderhandelen waarin onderliggende angsten kunnen worden geventileerd. Het is belangrijk dat de patiënt goed wordt geïnformeerd teneinde de motivatie te stimuleren. In overleg met de arts kan het individuele voordeel van stoppen worden bepaald, waarbij flexibiliteit van belang is.

Hieronder volgt een stopprogramma in vier fasen om het stoppen van benzodiazepinen in de huisartsenpraktijk in goede banen te leiden. Het programma is grotendeels overgenomen van richtlijnen van de Engelse Mental Health Foundation.<sup>13</sup> In het protocol komen onder meer aan de orde de duur van de stopperiode, de aard en de intensiteit van de begeleiding, de overschakeling op een ander benzodiazepine, en de eventuele ondersteuning door co-medicatie. Voorts wordt ingegaan op niet-medicamenteuze strategieën zoals zelfhulpgroepen, ontspanning, yoga of het bijhouden van een slaap-waakboek. Toepassing van dit protocol is niet afhankelijk van de oorspronkelijke indicatie, of deze nu slapeloosheid of angst was.

**Fase 1. Minimale interventie.** Bijna elke vorm van interventie is effectief in het aanmoedigen van tenminste enkele, langdurige gebruikers om te minderen of te stoppen.<sup>14</sup> Zelfs met een minimale interventie kunnen succespercentages worden bereikt van 20-40%, dat wil zeggen patiënten die stoppen of het gebruik tenminste halveren.<sup>15</sup> Uit onderzoek blijkt dat minimaal een derde van de chronische gebruikers eigenlijk denkt dat hun arts continu gebruik aanmoedigt.<sup>16</sup> Patiënten ervaren een actief beleid van hun huisarts om het gebruik te verminderen in het algemeen als zeer positief.<sup>15</sup>

De eerste stap is elke langdurige gebruiker binnen de praktijk te identificeren en advies te geven. Dit kan gebeuren tijdens het eerstvolgende consult of via een standaardbrief waarin wordt aan-

bevolen de inname te verminderen en zo mogelijk te staken. Na zes maanden bleek een dergelijke brief aan alle langdurige gebruikers in een Engelse huisartsenpraktijk zeer effectief te zijn: 18% had geen benzodiazepine meer nodig, terwijl ongeveer twee van de drie patiënten het gebruik met tenminste de helft hadden verminderd.<sup>14</sup> In een Nederlandse huisartsenpraktijk leidde een ontmoedigingsbrief na drie maanden tot een daling in het aantal recepten van ongeveer 25%.<sup>15</sup>

Een andere goede strategie kan zijn om een tijd lang alle patiënten die om een herhalingsrecept verzoeken op het spreekuur te laten komen. De aanbeveling om te minderen of te stoppen behoort te worden gekoppeld aan het aanbieden van ondersteuning. Alle chronische gebruikers zouden minstens één per jaar moeten worden geadviseerd te stoppen en dit dient op de groene kaart of het elektronisch medisch dossier te worden vastgelegd. Dat kan ook bijdragen aan het voorkómen van mogelijke problemen van wettelijke aansprakelijkheid (*Gebu 1994; 28: 78-83*).

**Fase 2. Een langer consult.** Patiënten die een eerste verzoek, zoals beschreven in fase 1, niet beantwoorden, moeten worden uitgenodigd om hun gebruik te bespreken. Dit kan gebeuren tijdens een willekeurig bezoek aan de praktijk of een huisbezoek. De gevaren van afhankelijkheid worden dan aan de orde gesteld alsmede de mogelijkheden voor hulp bij staken. Elke patiënt wordt daarna uitgenodigd voor een langer consult. Dit vervolggconsult houdt een gedetailleerde anamnese in en is erop gericht een tijdschema voor onttrekking af te spreken voor hen die daarbij hulp willen hebben. Degenen die zich in deze fase niet in staat achten om te minderen of te stoppen, kan hulp in het vooruitzicht worden gesteld. Ook geruststelling dat het voorschrijven, als het echt niet anders kan, zal worden voortgezet is evenwel van belang. Hoewel dit niet goed is onderzocht lijkt het er op dat, ongeacht de soort interventie, een klein gedeelte van de chronische gebruikers niet in staat is om tijdelijk of definitief te stoppen.

*De anamnese.* Deze behoort te omvatten:

- Een volledige voorgeschiedenis van het benzodiazepinegebruik en van eerdere pogingen om te stoppen.
- Een overzicht van het gebruik van alcohol, tabak, cafeïne en illegale drugs die het stoppen kunnen bemoeilijken.
- De vaststelling van de huidige symptomen en het geneesmiddelengebruik. Voor dit doel kan een dagboek worden aanbevolen om angst, slaappatronen en geneesmiddelengebruik vast te leggen. Dit kan ook dienen om vooruitgang tijdens de onttrekking te registreren.
- Een nauwkeurig onderzoek op onderliggende lichamelijke en geestelijke kwalen. Sommigen achten hiervoor standaard vragenlijsten nuttig om de mate van angst en depressie vast te stellen.
- De houding van de patiënt tegenover diens geneesmiddelengebruik, zowel negatief als positief, en de effecten ervan op werk, familie en sociale leven.
- Het verwachtingspatroon van de voor- en nadelen van het staken.
- Een beoordeling van de huidige levensomstandigheden. Indien deze tijdelijk ongunstig zijn, kan het stopprogramma het beste worden uitgesteld totdat een periode met bijvoorbeeld minder spanning volgt.

Nadat de anamnese heeft plaatsgevonden, dient een strategie te worden ontwikkeld om te stoppen en ter behandeling van de onderliggende lichamelijke en geestelijke symptomen die uit het onderzoek naar voren zijn gekomen.

*Een aanbevolen protocol voor onttrekking.*

**a. Stabilisatie dosering.** Patiënten met een wisselend patroon van innemen, dienen hun dosering eerst te stabiliseren alvorens te staken.

**b. Omzetting naar een equivalente dosis diazepam.** Een probleem bij het afbouwen kan het ontbreken van een geschikte doseringsvorm zijn, zoals bijvoorbeeld bij flurazepam dat niet in lage dosering in tabletvorm verkrijgbaar is. Dan kan worden overwogen om eerst over te schakelen op een langwerkend benzodiazepine dat in vele toedieningsvormen beschikbaar is, zoals diazepam. De meer geleidelijke verlaging en de kleinere fluctuaties van de plasmaconcentratie resulteren doorgaans in minder hevige ontwenningsverschijnselen. Een complicatie is dat de patiënt

eerst ongeveer 14 dagen op diazepam moet worden ingesteld. De langdurige werking wordt namelijk bewerkstelligd door de metaboliet desmethyldiazepam die ca. 14 dagen nodig heeft om voldoende plasmaconcentratie op te bouwen. Men dient erop toe te zien dat de patiënt het gebruik van het kortwerkende benzodiazepine ook daadwerkelijk staakt, zodat dubbelgebruik wordt voorkomen.

Omzetting op een equivalente dosering diazepam is eveneens te overwegen wanneer aanvankelijke stoppogingen niet slagen. Bij patiënten met zeer hoge doseringen benzodiazepine is het raadzaam de dosering eerst geleidelijk te verminderen tot bijvoorbeeld het equivalent van 20 mg diazepam, voordat omzetting plaatsvindt. Tabel 2 geeft de waarden voor de conversie weer.

geneesmiddel	dagdosis (mg)
alprazolam	0,5
bromazepam	3-6
clobazam	10
clorazepinezuur	5
chloordiazepoxide	15
flunitrazepam	1-2
flurazepam	15-30
lorazepam	0,5
lormetazepam	0,25-0,5
nitrazepam	5
oxazepam	15
temazepam	10
triazolam	0,25
(bewerkt naar 17 18)	

Het is aan te bevelen diazepam te verstrekken in de kleinste mogelijke sterkte van 2 mg. Een patiënt die bijvoorbeeld 2 tabletten lorazepam 1 mg per dag gebruikte, zal dan een equivalente dosering van 10 tabletten diazepam 2 mg per dag krijgen voorgeschreven. Dit benadrukt voor de patiënt de hoeveelheid geneesmiddelen die deze steeds heeft ingenomen en vergemakkelijkt het geleidelijk verminderen.

**c. Tijdschema.** Kom schriftelijk een tijdschema met de patiënt overeen. Hoewel er een vorm van bewaking kan worden aangeboden, wordt de therapietrouw bevorderd door de patiënt een zekere eigen verantwoordelijkheid te geven voor de controle van het afbouwschema.

Na een relatief kortdurende, voorafgaande behandeling kan binnen twee weken worden gestopt. Patiënten moeten na jarenlang gebruik niet worden aangemoedigd om te snel te stoppen. Een afbouwperiode, naar verhouding van de duur van het gebruik en de hoogte van de dosering, van tenminste zes weken tot enkele maanden ligt eerder voor de hand. Hoe langer de afbouwperiode echter duurt, des te langer kan de patiënt last houden van ontwenningsverschijnselen. De voorkeur van de patiënt speelt dan ook een rol bij het opstellen van het afbouwschema.

**d. Afbouwschema.** Een bruikbaar schema is om de dosering van het benzodiazepine elke 14 dagen met  $\frac{1}{8}$  van de oorspronkelijke dosering te verminderen. Na 14 weken is de dosering dan tot nul afgebouwd. Indien in overleg met de patiënt wordt besloten om sneller te verminderen, kan de dosering elke 14 dagen met  $\frac{1}{4}$  gedurende zes weken tot nul worden afgebouwd. Indien een langzamer schema is aangewezen, kan elke 14 dagen met  $\frac{1}{10}$  gedurende 18 weken tot nul worden verminderd.<sup>18</sup>

Na eventuele overschakeling op diazepam is het een redelijke richtlijn om elke 14 dagen te minderen met één tablet van 2 mg. Afbouw van een meerdaagse dosering kan vervolgens plaatsvinden door eerst de inname 's middags, dan 's ochtends en tenslotte 's avonds te staken. Eventueel is diazepam in de vorm van een stroop (0,4 mg/ml) te verstrekken of in de apotheek tot capsule te verwerken.

**e. Continuïteit begeleiding.** Bewaak de voortgang en stel het tempo van onttrekking af op hetgeen de patiënt kan verdragen

en bied regelmatige steun aan. Moedig de patiënt aan om in een dagboek de symptomen en manieren om hiermee om te gaan, bij te houden. Ontwenningssymptomen kunnen plotseling optreden en bangstigend zijn. Het is aan te bevelen dat de patiënt, tenminste tijdens werkuren, telefonisch toegang heeft tot de behandelaar.

Bepaalde psychologische technieken en eventuele deelname aan een zelfhulpgroep onder professionele begeleiding kunnen behulpzaam zijn bij het stoppen.<sup>19 20</sup> Hiermee kunnen symptomen worden afgezwakt en dringende problemen behandeld, bijvoorbeeld op het werk en bij het uitvoeren van het stopprogramma. Benadrukt dient echter te worden dat ontwenningssymptomen hierdoor gematigd, maar niet geheel kunnen worden verholpen. Sommige chronische gebruikers lijden zo erg aan een verminderd concentratievermogen en geheugenverlies, dat programma's om de angst te beheersen en een cognitieve therapie voor de depressiviteit beter kunnen wachten totdat de patiënt vrij is van geneesmiddelen. Het aanbieden van materiaal voor zelfhulp, zoals boeken en video- en geluidscassettes, kan zeer nuttig zijn, vooral wanneer dit in een zo vroeg mogelijk stadium ter beschikking wordt gesteld.

**f. Substitutietherapie.** Er zijn diverse geneesmiddelen uitgetoetst om de ontwenningssymptomen te verminderen. Bij patiënten die meer dan tien jaar een benzodiazepine in hoge dosering hadden gebruikt, had substitutie door het anxiolyticum buspiron noch gedurende één, noch gedurende vier weken enig effect.<sup>21</sup>  $\beta$ -Blokkers, zoals propranolol, kunnen slechts de ernst van enkele symptomen afzwakken en dienen alleen te worden toegepast indien andere maatregelen falen.<sup>22</sup> Met clonidine zijn wisselende resultaten gemeld, terwijl er enkele gevallen bekend zijn waarin carbamazepine succes had.<sup>23</sup> Antidepressiva met een sedatieve werking, zoals amitriptyline en doxepine, verminderen de spanning en bevorderen de slaap. Ze dienen alleen te worden toegepast indien tevens een manifeste depressie aanwezig is. In het algemeen dient men bij substitutie bedacht te zijn op het gevaar van een nieuwe verslaving.

**Fase 3. Verwijzing naar specialistische hulp.** Er zijn aanwijzingen dat het bovenstaande programma, met wekelijkse spreekuren, bij een aanzienlijk aantal chronische gebruikers leidt tot het stoppen met benzodiazepinen. Tijd en middelen in de eerstelijnsgezondheidszorg zijn echter beperkt en sommige chronische gebruikers hebben meer specialistische hulp nodig om te kunnen slagen. Afhankelijk van de expertise in de eerstelijns en de beschikbaarheid van plaatselijke voorzieningen, kan het volgende een indicatie zijn voor verwijzing naar specialistische hulp:

- Het mislukken van een standaard stopprogramma.
- Aanzienlijke psychiatrische co-morbiditeit.
- Misbruik van andere geneesmiddelen, alcohol en drugs.
- Eerdere complicaties bij staken, zoals stuipen of paranoïde psychose.

**Fase 4. Preventie recidieven en beleid voor de overblijvende chronische gebruikers.** Uit enkele stoponderzoeken zijn resultaten op de lange termijn naar voren gekomen. In een groep van 50 patiënten had, 10 maanden tot 3,5 jaar na staken, 70% een goed tot zeer goed resultaat. Slechts 8% was weer een regelmatige gebruiker geworden.<sup>24</sup> In een ander onderzoek bij 46 patiënten gebruikte 1-5 jaar na staken 54% geen benzodiazepine meer.<sup>25</sup> Een groep van 41 patiënten werd precies vijf jaar na het staken opnieuw onderzocht: 15% gebruikte niets meer, 27% regelmatig, terwijl de overigen op enig moment een benzodiazepine hadden gebruikt.<sup>26</sup> Het is aan te bevelen om patiënten die van de benzodiazepinen zijn afgekomen, te blijven volgen. Van belang is de controle op de onderliggende geestelijke of lichamelijke proble-

men en op het feit of de patiënten geen benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen krijgen voorgeschreven. Dit kan onbewust of door onvoldoende begeleiding gebeuren. Gebruik met zeer lange tussenpozen of voor niet langer dan 14 dagen kan echter in bepaalde omstandigheden aangewezen zijn.

Na een onrustige, gedeeltelijke onttrekking kan het onvermijdelijk zijn dat een gedeelte van de patiënten op een lage dosering blijft staan in plaats van volledig te stoppen. Een voordeel is dat met de dosisverlaging de kans op bijwerkingen wordt verminderd.

De chronische gebruikers die niet kunnen stoppen, blijven de medicatie en verdere passende behandelingen ontvangen. Ze dienen op gezette tijden te worden benaderd met het aanbod voor hulp op een voor hen geschikter tijdstip. ■

## Implementatie van het beleid in de praktijk

Voorop staat dat elke huisartsenpraktijk een eenduidig voorschrijfbeleid voor benzodiazepinen hanteert en de patiënt informeert over de werking en de risico's van afhankelijkheid. De huisarts zal bij het doorvoeren van het stopprogramma de sleutelrol vervullen, eventueel met behulp van een speciaal 'tranquillizer-spreekuur'. Zo mogelijk kan de begeleiding gedurende het stopprogramma deels aan de assistenten worden gedelegeerd. Nauwe samenwerking met anderen in de eerstelijns is aan te bevelen.

De apotheker kan belangrijke hulp bieden bij de opsporing van chronische gebruikers en het adviseren en toetsen van het voorschrijfbeleid. Soms zal het nodig zijn om specifieke receptuur te bereiden. Ook heeft de apotheek een taak in het geven van patiënteninformatie, bijvoorbeeld via voorlichtingsfolders. Sommige apothekers hebben met succes waarschuwingsstickers geplakt met de tekst 'chronisch gebruik kan leiden tot afhankelijkheid'. ■

## Conclusie en samenvatting

Uit onderzoek is gebleken dat de therapeutische werking van benzodiazepinen tijdelijk is. Dit geldt zowel voor angst als voor slaapstoornissen. Met het oog hierop en vanwege de kans op bijwerkingen en verslaving, is het chronisch gebruik van benzodiazepinen ongewenst. De arts speelt een belangrijke rol bij het voorkómen van langdurig gebruik van benzodiazepinen, door een goede indicatiestelling, instructie en selectie van patiënten en een gericht voorschrijfbeleid. Patiënten die desondanks chronisch een benzodiazepine gebruiken kunnen met behulp van duidelijke voorlichting, bijvoorbeeld in een brief van de arts, worden aangemoedigd te stoppen of ten minste de dosering te verlagen. Wanneer een dergelijke 'minimale interventie' niet succesvol blijkt, kan met de patiënt een gedetailleerd schema worden afgesproken voor het stapsgewijs afbouwen van het benzodiazepinegebruik. Hierbij is intensieve begeleiding en aanmoediging van de patiënt nodig. Het stoppen of verminderen kan tot hinderlijke ontwenningsschijnselen aanleiding geven. Dat kan vergezeld gaan van een opmerkelijk scala aan geestelijke en lichamelijke klachten. Door geleidelijke ontwenning en zonnodig overschakeling op een stof met een lange halveringstijd, kunnen onttrekkingsschijnselen gunstig worden beïnvloed. Versterkte angst of slapeloosheid is een tijdelijk fenomeen, maar kan de arts en de patiënt ten onrechte doen concluderen dat de oorspronkelijke stoornis onvoldoende onder controle is. Er zijn aanwijzingen dat altijd een bepaalde groep zal overblijven die er niet in slaagt het gebruik te staken. Dit is een extra reden om terughoudend te zijn met het voorschrijven van benzodiazepinen. ■

**Trefwoorden:** benzodiazepinen; stoppen met -; afbouwschema; ontwenningsschijnselen; afhankelijkheid

Stofnaam	Merksnaam®
alprazolam	Xanax
amitriptyline	merkloos, div. fabr., Sarotex, Tryptizol
bromazepam	Lexotanil
bupirion	Buspar
carbamazepine	merkloos, div. fabr., Carbymal, Tegretol
chloordiazepoxide	merkloos, div. fabr., Librium
clobazam	Frisium, Urbadan
clonazepam	Rivotril
clonidine	merkloos, div. fabr., Catapresan
clorazepinezuur	merkloos, div. fabr., Tranxène
diazepam	merkloos, div. fabr., Stesolid, Valium
doxepine	Sinequan
flunitrazepam	merkloos, div. fabr., Rohypnol
flurazepam	merkloos, div. fabr., Dalmadorm
lorazepam	merkloos, div. fabr., Temesta
lormetazepam	merkloos, div. fabr., Loramet, Noctamid
nitrazepam	merkloos, div. fabr., Mogadon
oxazepam	merkloos, div. fabr., Seresta
propranolol	merkloos, div. fabr., Inderal
temazepam	merkloos, div. fabr., Euhypnos, Levanxol, Normison
triazolam	Halcion

## Literatuurreferenties

- Herings RMC. Geneesmidengebruiksstudies. Aspecten van chronisch gebruik van slaap- en kalmeringsmiddelen. In: Laan JW van der, Amsterdam JGC van, Moerman CJ, Zitman FG, Wieringa NF, Haaijer-Ruskamp FM et al. Chronisch gebruik van slaap- en kalmeringsmiddelen. Bilthoven: RIVM, 1992: 53-59.
- Knuistingh Neven A, Graaff WJ de, Lucassen PLBJ, Springer MP, Bonsema K, Dijkstra RH et al. NHG-Standaard 'Slapeloosheid en slaapmiddelen'. Huisarts Wet 1992; 35: 212-219.
- Owen RT, Tyrer P. Benzodiazepine dependence: a review of the evidence. Drugs 1983; 25: 385-398.
- Tyrer P. How to stop taking tranquillizers. Londen: Sheldon Press, 1986: 36.
- Tyrer P, Owen R, Dawling S. Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. Lancet 1983; i: 1402-1406.
- Tyrer P, Murphy S, Riley P. The benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire. J Affect Disord 1990; 19: 53-61.
- Mariott S, Tyrer P. Benzodiazepine dependence avoidance and withdrawal. Drug safety 1993; 9: 93-103.
- Fontaine R, Chouinard G, Annable L. Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. Am J Psychiatry 1984; 141: 848-852.
- Murphy SM, Owen RT, Tyrer P. Withdrawal symptoms after six weeks' treatment with diazepam. Lancet 1984; ii: 1389.
- Tyrer P, Rutherford D, Huggett T. Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. Lancet 1981; i: 520-522.
- Schweizer E, Case WG, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal in elderly patients. Am J Psychiatry 1989; 146: 529-531.
- Lagro-Janssen ALM, Liberton IJW. Profielen van regelmatige gebruikers van benzodiazepinen in een huisartspraktijk. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 1969-1973.
- Russell J, Lader M. Guidelines for the prevention and treatment of benzodiazepine dependence. Londen: The Mental Health Foundation, 1993.
- Cormack MA, Sweeney KG, Highes-Jones H, Foot GA. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. Br J Gen Pract 1994; 44: 5-8.
- Verberk H. Benzodiazepines: (voor wie) zijn ze een probleem? Een onderzoek over en in de eerste lijn. Patient Care 1993; 20: 34-46.
- King MB, Gabe J, Williams P, Rodrigo EK. Long term users of benzodiazepines: the views of patients. Br J Gen Pract 1990; 40: 194-196.
- Foy A. Withdrawing benzodiazepines. Australian Prescriber 1993; 16: 12-14.
- British National Formulary. Londen, 1994.
- Dijk P van. Slaapcursussen. Huisarts Wet 1980; 23: 101-105.
- Lucassen PLBJ. Een niet-medicamenteuze behandeling van slaapstoornissen. Huisarts Wet 1987; 30: 321-322.
- Schweizer E, Rickels K. Failure of buspirone to manage benzodiazepine withdrawal. Am J Psychiatry 1986; 143: 1590-1592.
- Petursson H, Lader MH. Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. BMJ 1981; 283: 643-645.
- Klein E, Uhde TW, Post RM. Preliminary evidence for the utility of carbamazepine in alprazolam withdrawal. Am J Psychiatry 1986; 143: 235-236.
- Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. Br J Addict. 1987; 82: 665-671.
- Golombok S, Higgitt A, Fonagy P, Dodds S, Saper J, Lader M. A follow-up study of patients treated for benzodiazepine dependence. Br J Med Psychol 1987; 60: 141-149.
- Holton A, Riley P, Tyrer P. Factors predicting long-term outcome after chronic benzodiazepine therapy. J Affect Disord 1992; 24: 245-252.

## Aanvullende literatuur

- Habraken H, Blondeel L, Soenen K. Is langdurig gebruik van benzodiazepinen zinvol? Opvattingen van gebruikers en voorschrijvers. Huisarts Wet 1994; 37: 285-288.
- Zitman FG. Verslaving aan benzodiazepinen? Is het een probleem en kan de huisarts er wataan doen? Bijblijven 1994; 10: 40-45.
- Starmans K, Rijen M van. Slaapproblemen. Utrecht: LVG 1993.
- Verberk H, Post D. Benzodiazepines in een huisartspraktijk. Medisch Contact 1992; 47: 1453-1455.
- Eykelenboom PR, Knuistingh Neven A. Uitsluipen van chronisch slaapmiddeengebruik. Tijdschr Huisartsgeneesk 1994; 11: 303-308.

# Geneesmiddelenbulletin

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

### VARIATIES

#### Diclofenac/misoprostol

Arthrotec® (Searle Nederland BV)

tablet 50 mg/200 µg

nieuwe combinatie

De belangrijkste risicofactoren voor een door NSAID-gebruik geïnduceerd peptisch ulcus zijn: een leeftijd boven 60 jaar, immobiliteit en maag-darmulcera in de anamnese. Verder zijn de hoogte van de dosering en de gebruiksduur van belang. Het risico op bloedingen uit peptische ulcera verschilt per NSAID (*Gebu 1994; 28: 85-86*). Het risico is het hoogst bij azapropazon en piroxicam en het laagst bij ibuprofen, terwijl diclofenac ertussenin zit.

Onlangs is een vaste combinatie geïntroduceerd van diclofenac met misoprostol. De tablet bestaat uit 50 mg diclofenac in een maagsapresistente kern, die wordt omgeven door een buitenlaag van 200 µg misoprostol. Misoprostol is een prostaglandine-E<sub>1</sub>-analoog met maagzuurremmende en mucosabescherme eigenschappen (*Gebu 1990; 24: 27-30*). De combinatie is geregistreerd voor die 'patiënten die een prostaglandinesynthetaseremmer samen met misoprostol nodig hebben ter preventie van maagklachten ten gevolge van diclofenac bij de behandeling van reumatoïde artritis of osteoartrose'. Voor de behandeling van peptische ulcera is het nut van misoprostol voorslagnog onvoldoende aangetoond.

Diclofenac/misoprostol is in diverse, kortdurende onderzoeken even effectief gebleken bij de behandeling van artrose als diclofenac/placebo. Endoscopisch vastgestelde, gastro-intestinale erosies en ulcera kwamen echter significant minder vaak voor. In een onderzoek bij patiënten van gemiddeld 60 jaar zonder betekenisvolle gastro-intestinale erosies is de combinatie vergeleken met twee afzonderlijke NSAID's. De werkzaamheid van diclofenac/misoprostol 100 mg/400 µg/dag bleek gelijk aan die van naproxen 750 mg/dag en beter dan die van piroxicam 20 mg/dag. Ulcera ontwikkelden zich bij 1,5% van de patiënten met diclofenac/misoprostol. Dit was significant minder dan de 8,6% met naproxen en de 10,3% met piroxicam. Bedacht dient echter te worden dat de normale dagdosering naproxen 500 mg bedraagt en dat piroxicam behoort tot de meer risicovolle NSAID's. Gepubliceerde onderzoeken die langer dan drie maanden duurden ontbreken, zodat onbekend is of het mucosaprotectieve effect aanhoudt.

Bij het gebruik van diclofenac/misoprostol kwamen in een onderzoek ten opzichte van diclofenac/placebo een aantal bijwerkingen significant vaker voor: buikpijn (32%), misselijkheid (11%) en flatulentie (9%). Verder trad nogal eens diarree (18%) op. Deze bijwerkingen waren reeds bekend van misoprostol. In een ander onderzoek waren de meeste patiënten van mening dat misoprostol de levenskwaliteit niet verbeterde, maar volgens sommigen zelfs verslechterde.

Voor wie zou deze combinatie aangegeven kunnen zijn? Bijvoorbeeld voor een patiënt ouder dan 60 jaar met een peptisch ulcus in de anamnese, vooral indien deze een relatief hooggedoseerd NSAID nodig heeft. Volgens de registratietekst blijft een maag-darmulcus in de anamnese echter een contra-indicatie vormen. De geregistreerde indicatie 'maagklachten ten gevolge van diclofenac' biedt ook al weinig houvast. Men dient te bedenken dat slechts een derde van de patiënten met klachten klinisch significante laesies vertoont. Daarentegen blijkt 30-40% van de asymptomatische patiënten endoscopisch vastgestelde, ernstige mucosabeschadigingen te hebben. De vaste combinatie maakt voorts flexibel doseren onmogelijk.

### Plaatsbepaling

Indien het voorschrijven van een NSAID noodzakelijk is, zal de voorkeur uitgaan naar een middel met een zo gering mogelijk risico op gastro-intestinale beschadigingen in een zo laag mogelijke dosering. Dit geldt vooral indien de patiënt reeds één of meerdere risicofactoren voor het ontstaan van een peptisch ulcus heeft. In een aantal gevallen zal ulcuspreventie wenselijk zijn, maar de exacte risicogroep is moeilijk te definiëren. Een maag-darmulcus in de anamnese vormt juist een contra-indicatie. Voorslagnog valt de toepassing alleen te overwegen bij patiënten ouder dan 60 jaar, die diclofenac in een relatief hoge dosering van 100-150 mg/dag nodig hebben en van wie het vermoeden bestaat dat zij ten gevolge van NSAID-gebruik een peptisch ulcus zouden kunnen ontwikkelen. Of de combinatie langer dan drie maanden effect heeft is nog onvoldoende duidelijk. Er dient rekening te worden gehouden met een verhoogde kans op buikpijn, misselijkheid en flatulentie.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
diclofenac/ misoprostol	Arthrotec	100 mg/400 µg	47,10
diclofenac	merkloos, div. fabr.	100 mg	38,45
misoprostol	Voltairen	100 mg	41,33
	Cytotec	400 mg	64,22

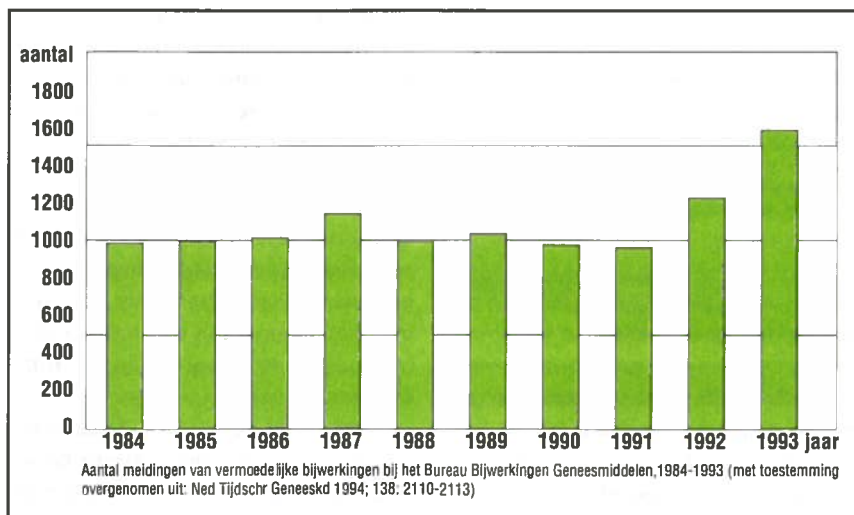
### LET OP!

Het bureau bijwerkingen geneesmiddelen (BBG) signaleert:

Aantal meldingen van vermoedelijke bijwerkingen nam in 1993 opnieuw toe

Evenals in 1992 nam het aantal meldingen in 1993 met 30% toe tot een niet eerder bereikt aantal van 1585 (zie fig. pag 103).

De meeste meldingen waren afkomstig van huisartsen (55%). Bijna 39% kwam uit de ziekenhuizen: internisten/reumatologen (11%), psychiaters (4%), dermatologen (4%), neurologen (3%), kinderartsen (2%) en overige specialismen (15%). Tenslotte kwam een aantal meldingen van apothekers (6%). De meldingen van de farmaceutische industrie (260), van



patiënten en van artsen van een niet-bekend specialisme zijn niet in deze percentages verwerkt. Behalve de farmaceutische industrie melden ook artsen en apothekers elk jaar meer bijwerkingen. Mogelijk gebeurt dit mede onder invloed van de publikaties in het Gebu en het NTVG. Ook de aanwezigheid van meldingsformulieren in het Farmacotherapeutisch Kompas en bij het Gebu vergemakkelijkt het melden. Het vrijwillige meldingssysteem leverde ook in 1993 een aantal interessante gegevens op.

#### Plotselinge dood tijdens gebruik van clozapine (Leponex®)

Clozapine is een antipsychoticum dat reeds in de jaren zeventig werd geregistreerd, maar lange tijd niet in de handel was vanwege het risico op agranulocytose (*Gebu Prikbord 1991; 25: 10*). Sinds enkele jaren is het geneesmiddel weer op kleine schaal in gebruik bij therapieresistente schizofrenie. Het BBG ontving de afgelopen drie jaar enkele meldingen over patiënten die onverwachts overleden tijdens het gebruik van clozapine.

Het betrof zes patiënten, vier mannen en twee vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 38 jaar. De dagelijkse dosis clozapine varieerde van 50-600 mg. De indicatie voor het gebruik was bij vijf patiënten refractaire schizofrenie, en bij één patiënt gedragsstoornissen. De duur van het gebruik was respectievelijk 12 jaar, drie jaar, één maand (2x), negen dagen en één dag. Drie patiënten overleden onder het beeld van 'sudden death' (2 mannen, 28 en 30 jaar, 1 vrouw 30 jaar). In de andere drie gevallen was de doodsoorzaak onduidelijk, maar ongeveer één dag voor de dood

kregen ze koorts en tachycardie. Verdere aanwijzingen voor de diagnose maligne neurolepticasyndroom<sup>1</sup> of infectie ontbraken. De patiënten die kort voor hun overlijden koorts hadden, kunnen ondanks het ontbreken van voldoende criteria, toch het maligne neurolepticasyndroom hebben gehad.

Enerzijds is bij deze zes meldingen het verband tussen het gebruik van clozapine en het onverwachte overlijden moeilijk te beoordelen. Anderzijds is een 'sudden death' bij jonge, schizofrene patiënten zeldzaam, en is een mogelijke causale rol van clozapine niet uit te sluiten. Het is voorts nog niet duidelijk hoe clozapine een 'sudden death' zou kunnen veroorzaken. Er zijn aanwijzingen dat clozapine cardiale ritmestoornissen kan initiëren, waardoor een fatale reactie zou kunnen optreden.<sup>2</sup> In de databank van de WHO komen meerdere meldingen van 'sudden death' tijdens gebruik van clozapine voor. Recent is gewezen op de mogelijke samenhang tussen het optreden van plotselinge dood en het gebruik van hooggedoseerde antipsychotica, zoals haloperidol en combinaties met chloorpromazine.<sup>3</sup>

1. Anderson ES, Powers PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with clozapine use. *J Clin Psychiat* 1991; 52: 102-104.
2. Pokorny R, Finkel MJ, Robinson WT. Normal volunteers should not be used for bioavailability or bioequivalence studies of clozapine. *Pharm Res* 1994; 11: 1221.
3. Lader M. Concern over management of behavioural emergencies. *Pharm J* 1993; 251: 570.

#### Leverbeschadiging door tizanidine (Sirdalud®)

Tizanidine is een centraal aangrijpende spierverlapper die wordt gebruikt bij spasticiteit. Van dit middel is het optreden van voorbijgaande leverenzymstijgingen beschreven.<sup>1</sup> Recent ontving het BBG echter een melding betreffende symptomatische leverbeschadiging, toegeschreven aan het gebruik van tizanidine. Een 55-jarige vrouw werd opgenomen vanwege een sinds twee weken bestaande, progressieve icterus en sufheid. Sedert vier maanden vóór de opname werd de patiënte behandeld met tizanidine 36 mg/dag in verband met een spastische paraparese. Twaalf dagen na aanvang van de therapie waren de leverenzymwaarden normaal. Naast tizanidine gebruikte ze dexchlorfeniramine, baclofen, chloormezanone, diazepam, flurazepam en diclofenac. Ongeveer drie maanden na starten met tizanidine ontwikkelde de patiënte geelzucht. Daarom werd een week voor opname de toediening van tizanidine en dexchlorfeniramine gestaakt. Laboratoriumonderzoek bij opname toonde hyperbilirubinemie (totaal 450 µmol/l, geconjugeerd 250 µmol/l), een gestegen ALAT (830 U/l) en ASAT (520 U/l), en een gestoorde bloedstolling. Andere oorzaken (viraal en extrahepatisch) werden niet gevonden. Na staken van alle geneesmiddelen herstelde de patiënte volledig. Twee maanden na herstel werd abusievelijk opnieuw tizanidine voorgeschreven. Na een eenmalige gift van 4 mg steeg de transaminase ASAT binnen enkele dagen van 13 naar 154 U/l en ALAT van 14 naar 155 U/l en normaliseerde daarna weer. Bij het voorschrijven van tizanidine moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van leverbeschadiging.

1. Stricker BHCh, Biour M, Wilson JHP. Anesthetic agents and muscle relaxants. In: Stricker BHCh editor. *Drug-induced hepatic injury*. Amsterdam: Elsevier, 1992: 74-92.

#### Uveïtis toegeschreven aan rifabutine in combinatie met claritromycine en ethambutol

*Mycobacterium avium intracellulare (complex)* (MAI of MAC) is een frequent voorkomende verwekker van opportunistische infecties bij patiënten met aids. De behandeling van deze infectie is moeilijk en experimenteel worden diverse

combinaties van antimycobacteriële middelen toegepast, zoals rifabutine (Mycobutin®), claritromycine (Klacid®) en ethambutol (Myambutol®). Rifabutine is verwant aan rifampicine. Het is niet geregistreerd en kan vooralsnog alleen op bewustzijnsverklaring worden voorgeschreven. Het BBG ontving drie meldingen van uveïtis tijdens het gebruik van deze combinatie. Hierbij was sprake van een ernstige cellulair immunodeficiëntie met een gedissemineerde MAI als opportunistische infectie. Er was sprake van een gunstige reactie op de combinatietherapie. Twee tot zes weken na het begin van deze therapie ontstond een beeld met voorbijgaande jeuk en huiduitslag, gewrichtsklachten, recidiverende uveïtis en bij één patiënt bovendien icterus. De klachten verdwenen na staken van rifabutine. Er zijn diverse oorzaken voor uveïtis waaronder infecties met mycobacteriën.<sup>1</sup> Mogelijk kan ook een MAI-infectie deze ontstekingsreactie veroorzaken. Recent werd in de literatuur uveïtis met het gebruik van rifabutine in verband gebracht.<sup>2,3</sup> Volgens de fabrikant van rifabutine zou claritromycine de plasmaconcentratie ervan verhogen.

1. Niessen AGJE, Bollemeijer JG, Keizer RJW, de Meijer PHEM de. Diagnostiek van systemische oorzaken van uveïtis; een zaak van oogarts en internist. Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138: 770-775.
2. Shafran SD, Deschênes J, Miller M, Phillips P, Toma E. The MAC study group of the Canadian HIV trials network. Uveïtis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. N Engl J Med 1994; 330: 438-439.
3. Havlir D, Torriani F, Dubé M. Uveïtis associated with rifabutin prophylaxis. Ann Intern Med 1994; 121: 510-512.

### Felbamaat ter discussie in verband met aplastische anemie en leverbeschadiging

Recent werd in de VS het anticonvulsivum felbamaat (Taloxa®, Felbatol®) geregistreerd voor de behandeling van het syndroom van Lennox-Gastaut, een vorm van epilepsie bij kinderen. Thans zijn wereldwijd ruim 100.000 patiënten behandeld, maar inmiddels ook 22 gevallen van aplastische anemie gemeld, een aandoening met een zeer lage achtergrondincidentie. De frequentie waarmee deze bijwerking optreedt wordt op dit moment geschat op tenminste 1:4545 gebruikers, maar zou wellicht nog hoger kunnen zijn. Daarnaast werden inmiddels ook enkele gevallen van ernstige leverbeschadiging aan felbamaat toegeschreven. Het middel is in ons land niet geregistreerd maar wel op bewustzijnsverklaring verkrijgbaar. De

fabrikant heeft inmiddels een brief doen uitgaan naar de behandelaars met een uitgebreide waarschuwing over de bloed- en leverafwijkingen.

Recommendations to immediately withdraw patients from treatment with felbamate. JAMA 1994; 272: 995.

## ALLERLEI

### Antidepressiva en suïcide

De NHG-Standaard 'Depressie' en de (concept) Consensus 'Depressie bij volwassenen' concluderen dat de antidepressiva van de 'tweede generatie' niet effectiever zijn gebleken dan de klassieke.<sup>1,2</sup> In twee meta-analysen is aangetoond dat, mits juist voorgeschreven en gebruikt, de effectiviteit van beide niet verschilt.<sup>3,4</sup> Een uitzondering vormt volgens de Consensus de behandeling van opgenomen patiënten met een ernstige depressie in engere zin. De bevindingen uit enkele onderzoeken kunnen als een duidelijke aanwijzing worden beschouwd dat bij hen een tricyclisch antidepressivum, met name clomipramine, effectiever is dan een middel uit één van de andere groepen.<sup>2</sup>

De bijwerkingen van de tweedegeneratie antidepressiva zijn, op grond van de huidige onderzoeksgegevens, niet geringer, maar anders. De ernst ervan, gemeten aan het aantal patiënten dat vanwege de bijwerkingen de behandeling staakte, verschilt volgens de ene meta-analyse niet significant: 18,8% bij de klassieke en 15,4% bij de tweedegeneratie antidepressiva.<sup>3</sup> In de andere meta-analyse waren deze uitkomsten respectievelijk 19,0% en 14,9%.<sup>4</sup> Dit verschil was weliswaar significant, maar zo gering dat het de vraag is of het klinisch relevant is.<sup>1</sup> De Consensus meent dat de tweedegeneratie antidepressiva beter worden getolereerd en veiliger zijn bij overdosering.<sup>2</sup> Vanwege dit laatste adviseert de NHG-Standaard om bij een verhoogd suïciderisico een tweedegeneratie antidepressivum voor te schrijven. De vraag is nu welke rol het suïciderisico speelt bij de behandeling met een antidepressivum.

Het aantal geslaagde suïcides in ons land is teruggelopen van ongeveer 1886 in 1983 naar 1555 in 1993.<sup>5</sup> Waarschijnlijk is dit mede te danken aan de verbeterde behandelingsmogelijkheden van depressie. Van alle mensen die een geslaagde suïcide pleegden, bleek dat tenminste de helft aan een depressieve stoornis leed. Diverse buitenlandse onderzoeken constateerden

dat een aanzienlijk gedeelte van de depressieve suïcidanten niet onder behandeling was. In ons land is dat in meerderheid wel het geval. De relatie tussen een depressie en een poging tot suïcide is overigens veel moeilijker aan te geven.<sup>2</sup>

In ons land was in 1993 van de suïcide bij mannen 12% en bij vrouwen 24% toe te schrijven aan een overdosering alcohol of geneesmiddelen.<sup>5</sup> Preciezere gegevens over het aandeel van de antidepressiva hierin zijn, voor zover bekend, niet beschikbaar.

In Zweden zijn alle 3400 gevallen van geslaagde suïcide over 1990 en 1991 die forensisch-toxicologisch zijn onderzocht (85%), gekoppeld aan gegevens over het gebruik van antidepressiva.<sup>6</sup> Minder dan 16% van de suïcidanten bleek antidepressiva als suïcidemiddel te hebben gebruikt en bij slechts 6% werden toxische concentraties ervan gevonden. In verreweg de meeste gevallen werden dus andere, niet-farmacologische suïcidemethoden toegepast. Opvallend was dat bij het gebruik van trimipramine, mianserine en de MAO-A-remmer moclobemide relatief tweemaal zoveel geslaagde suïcides voorkwamen als bij amitriptyline. Het percentage suïcides met een toxische concentratie antidepressivum was als volgt: mianserine 5%, moclobemide 8%, trimipramine 29% en amitriptyline 42%. Bij een middel zoals mianserine wordt dus veel vaker een niet-farmacologische methode toegepast dan bij amitriptyline. Overigens waren in de onderzochte periode de serotonine-heropnameremmers net geïntroduceerd en hadden deze een nog verwaarloosbaar markt-aandeel.

De conclusie van het onderzoek luidde dat ten eerste het ontbreken van een antidepressieve therapie of ten tweede een onvoldoende effect van de nieuwere antidepressiva waarschijnlijk een groter probleem vormen dan de toxiciteit van de klassieke middelen.<sup>6</sup> Een derde mogelijke verklaring voor het verschil in suïciderisico kan zijn dat middelen die bij overdosering als minder toxisch worden beschouwd vaker werden voorgeschreven aan suïcidale patiënten. Tenslotte kunnen deze middelen mogelijk een vals gevoel van veiligheid geven. Farmacotherapie met antidepressiva behoort altijd samen te gaan met regelmatige controle en ondersteuning door middel van (psychotherapeutische) gesprekken.<sup>1,2</sup>

Onderzoek in Finland bevestigde de resultaten uit Zweden.<sup>7</sup> Slechts 8% van de suïcidanten met een depressie in engere



zin gebruikte hiertoe een overdosering antidepressivum. Opvallend was verder dat 33% van de suïcidanten vooraf een antidepressivum gebruikte. Slechts 3% van hen kreeg echter een juiste dosering, de overigen een te lage.<sup>7</sup> Ook recent onderzoek in Zuid-Wales liet deze onderdosering zien: 52% van de huisartsen en 17% van de psychiaters zeiden lagere dan de aanbevolen doseringen voor te schrijven.<sup>8</sup>

Geconcludeerd kan worden dat een overschakeling van de klassieke op de tweedegeneratie antidepressiva niet per definitie zal leiden tot een vermindering van het aantal suïcides. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat de recenter geïntroduceerde antidepressiva bij de behandeling van ernstige depressies in engere zin minder effectief zijn dan de klassieke. Voorts speelt een onjuiste, vaak te lage dosering waarschijnlijk een suïcidebevorderende rol, nog afgezien van een minderheid die helemaal niet wordt behandeld. Het is onjuist om een klassiek antidepressivum onder te doseren uit angst voor een overdosering. Ook bij een minder toxisch antidepressivum is het belangrijk om de patiënt voldoende te controleren en regelmatige ondersteuning te bieden. Voor alle antidepressiva is essentieel dat men kleine hoeveelheden voorschrijft in een voldoende dosering onder regelmatige begeleiding.

1. Marwijk HWJ van, Grundmeijer HGLM, Brueren MM, Sigling HO, Stolk J, Gelderen MG van et al. NHG-Standaard Depressie. Huisarts Wetenschap 1994; 37: 482-490.
2. Syllabus Consensus depressie bij volwassenen. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, i.s.m. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, 1994.
3. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. BMJ 1993; 306: 683-687.
4. Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. Int Clin Psychopharmacol 1994; 9: 47-53.
5. Centraal Bureau voor de Statistiek. Kwartaalbericht rechtsbescherming en veiligheid, 1994 nr 3.
6. Isacson G, Holmgren P, Wasserman D, Bergman U. Use of antidepressants among people committing suicide in Sweden. BMJ 1994; 308: 506-509.
7. Isometsä ET, Henriksson MM, Aro HM, Heikkinen ME, Kuoppasalmi KI, Lönnqvist JK. Suicide in major depression. Am J Psychiatr 1994; 151: 530-536.
8. Kerr MP. Antidepressant prescribing: a comparison between general practitioners and psychiatrists. Br J Gen Pract 1994; 44: 275-276.

stofnaam	merknaam®
amitriptyline	merkloos, div. fabr., Sarotex, Tryptizol
clomipramine	Anafranil
mianserine	merkloos, div. fabr., Tolvon
moclobemide	Aurorix
trimipramine	Surmontil

## MAGISTRAAL

### Experimenten met liposomen

Naar de toepassing van liposomen wordt veel onderzoek gedaan. Met deze kleine vetbolletjes is het bijvoorbeeld mogelijk om sommige cytostatica gericht naar bepaalde lichaamsdelen te sturen, waardoor de bijwerkingen beperkt blijven. Ook kunnen met behulp van liposomen werkzame stoffen beter in de huid doordringen. In theorie is het hierdoor mogelijk om met een lagere concentratie van de werkzame stof te volstaan en, mits niet tevens de systemische beschikbaarheid is toegenomen, de bijwerkingen te beperken. In de praktijk is deze toepassing op de huid echter nauwelijks onderzocht. Toch spoort een fabrikant dermatologen aan om bij acne vitamine A-zuur (= tretinoïne) in een liposomale dispersie voor te schrijven. Hierdoor zou men 'tot tien keer hogere huidconcentraties' bereiken, een 'half zo hoge vitamine A-zuur spiegel' meten en een 'ca. 10 keer beter werkings- en bijwerkingspercentage' verkrijgen. Helaas is er geen gepubliceerd onderzoek dat deze claims kan ondersteunen. Er is slechts één onderzoek bij muizen met acne. Hieruit blijkt dat vitamine A-zuur bij toepassing in liposomen in een vijf tot tien keer zo lage concentratie als in alcohol hetzelfde effect heeft. Onderzoek bij de mens is er niet, laat staan onderzoek dat vergelijkt met de standaard 0,05% tretinoïne oplossing of crème FNA.

Een ander probleem is de farmaceutische kwaliteit van de liposomale dispersie. Deze wordt geleverd als een halffabrikaat. De liposomale vitamine A-zuur dispersie wordt verkregen door 5 g concentraat\* te verdunnen met 45 g geconserveerde fysiologische zoutoplossing. In tegenstelling tot hetgeen gebruikelijk is, bestaan deze liposomen slechts uit één soort fosfolipide, zonder toevoeging van een membraanstabilerende stof, zoals cholesterol. Ook is de chemische stabiliteit van vitamine A-zuur niet onderzocht en is het de vraag hoe lang de dispersie houdbaar is.

Zowel op farmacotherapeutische als op farmaceutische grond is er nog geen reden om vitamine A-zuur in liposomen anders dan in onderzoeksverband toe te passen.

\* concentraat liposomale vitamine A-zuur oplossing: fosfatidylcholine s100 282,5 mg, DL a-tocopherol 0,5 mg, vitamine A-zuur 7,0 mg, ethanol 96% vv 0,3 ml in 5,0 g geconserveerde fysiologische zoutoplossing (Proderma).

## KOSTE-WAT-HET-KOST?

### Insuline parallel verkrijgbaar

Confedera importeert uit Groot-Brittannië insuline van Novo. Het gaat hierbij om penvullingen van 1,5 ml met de merknaam Penmix®, bestemd voor de NovoPen I en II. Penmix® 30/70 Penfill 150 IE = 1,5 ml, is geregistreerd als parallelimport van Mixtard® 30/70 Penfill 150 IE = 1,5 ml.

De prijs per vijf flacons van Penmix® is f 32,95, die van Mixtard® f 39,31. Rekening houdend met de apotheekstimulans en de BTW, komt dit, bij een dagverbruik van 40 IE, neer op een besparing per patiënt per jaar van ruim f 120,-.

## PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

### Nu: twee keer zo sterk en minstens zo veilig

Sinds de invoering van het GVS is de vastgestelde gemiddelde dagdosering direct van invloed op de prijs die de fabrikant kan berekenen. Binnen één groep is het belangrijk om aan te tonen dat een lage dagdosering voldoende is om hetzelfde therapeutisch effect te verkrijgen als de andere geneesmiddelen in die groep. Zo claimt Glaxo dat Flixotide®: 'In de helft van de dosering van de huidige inhalatiesteroïden hetzelfde effect met minstens gelijkblijvende veiligheid' heeft. Is dat werkelijk zo? Zijn er nieuwe gegevens beschikbaar gekomen na de bespreking in *Gebu 1994; 28: 57-58?*

In het promotionele materiaal wordt verwezen naar slechts één publikatie die het verband tussen dosis en effect van fluticason onderzocht.<sup>1</sup> Hieruit blijkt voor de PEF-waarde van 100 tot 800 µg/dag een zwakke relatie te bestaan tussen dosis en effect. Voor de FEV<sub>1</sub>-waarde is er zelfs geen verschil tussen 400 en 800 µg/dag.

Volgens de brochures moet een ander onderzoek aantonen dat fluticason 400 µg/dag hetzelfde effect zou hebben als budesonide 800 µg/dag.<sup>2</sup> Het betreft hier echter een niet-dubbelblind onderzoek, waarin de patiëntengroepen niet volledig vergelijkbaar waren en de uitvalpercentages hoog waren. Ook bestonden er nog diverse andere methodologische gebreken. Overzetting van de oude medicatie op fluticason gaf overigens een aanmerkelijk grotere toename van het aantal patiënten met bijwerkingen (+29%) dan de overzetting op budesonide (+18%). Met name de incidentie van orale candidiasis

was groter.<sup>2</sup> Een ander, dubbelblind onderzoek liet zien dat fluticason 500 µg/dag in vergelijking met beclometason 1000 µg/dag bij nachtelijke symptomen effectiever was, maar overdag minder effect had en vaker klachten gaf over keelpijn.<sup>3</sup> Uit onder meer deze onderzoeken blijkt dus niet dat fluticason bij de helft van de dosering een even groot effect heeft als beclometason en budesonide. Bovendien lijkt eerder sprake te zijn van meer dan van minder bijwerkingen.

Volgens de WHO bedraagt de gemiddelde dagdosering 600 µg, zodat geen sprake is van een verhouding 1:2 ten opzichte van beclometason (800 µg) of budesonide (800 µg). Het Drug and Therapeutics Bulletin<sup>4</sup> bepaalde onlangs de plaats van fluticason als volgt: *'De klinische vergelijkingen met beclometason laten zowel bij volwassenen als bij kinderen weinig voordelen zien voor fluticason. Een grotere potentie (= sterkte op gewichtsbasis) betekent nog niet dat hierdoor bij optimale doseringen de astma beter onder controle wordt gehouden, en in de onderzoeken die het langst duurden waren beide even effectief. [...] Voor patiënten die inderdaad een hooggedoseerd inhalatiecorticosteroïde nodig hebben, bestaat de geclaimde grotere veiligheid op dit moment slechts in theorie.'*<sup>4</sup>

1. Dahl R, Lundback B, Malo J-L, Mazza JA, Nieminen MM, Saarelainen P et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. *Chest* 1993; 104: 1352-1358.
2. Langdon CG, Capsey LJ. Fluticasone propionate and budesonide in adult asthmatics: a comparison using dry-powder inhaler devices. *Br J Clin Res* 1994; 5: 85-99.
3. Lundback B, Alexander M, Day J, Hebert J, Holzer R, Uffelen R van, et al. Evaluation of fluticasone propionate (500 mg day<sup>-1</sup>) administered either as dry powder via a Diskhaler<sup>®</sup> inhaler or pressurized inhaler and compared with beclomethasone dipropionate (1000 mg day<sup>-1</sup>) administered by pressurized inhaler. *Resp Med* 1993; 87: 609-620.
4. Fluticasone propionate for asthma prophylaxis. *Drug Ther Bull* 1994; 32: 25-27.

## BOEKENPLANK

### FNA op recept

Onlangs verscheen een herziene uitgave van 'FNA op recept' (*Gebu Prikbord 1992; 26: 9-11*). Deze opvolger van het 'Artsen-FNA' beoogt een kompas te zijn bij het voorschrijven van apotheekbereidingen. De eerste hoofdstukken geven algemene informatie over bereidingen, zoals het nut van standaardisatie, de houdbaarheid en de voor te schrijven hoeveelheden. Hoofdstuk vier geeft een volledig overzicht van alle FNA-preparaten, op volgorde van de hoofdstukindeling van het Farmacotherapeutisch Kompas. In hoofdstuk vijf volgt een korte bespreking van relatief

nieuwe bereidingen. Deze zijn zo nodig voorzien van een toelichting waarom ze zijn ontwikkeld en in het FNA zijn opgenomen. Hoofdstuk zes geeft een overzicht van de belangrijkste obsoleete bereidingen die uit het FNA zijn verwijderd. Het is nuttig dat niet alleen wordt uitgelegd waarom dit is gebeurd, maar dat voor elk middel ook alternatieven worden genoemd. Het laatste hoofdstuk geeft een overzicht van de aanbevolen bases bij dermatica en de voor te schrijven hoeveelheden. Het boekje is ten opzichte van de vorige uitgave op diverse plaatsen geactualiseerd en uitgebreid en het is uitgegeven in een handig zakformaat.

Laboratorium Nederlandse Apothekers. FNA op recept, een kompas voor het voorschrijven van apotheekbereidingen. 's Gravenhage: KNMP, 1994. De apotheker kan u een exemplaar verschaffen, maar het is eventueel ook mogelijk om het rechtstreeks te bestellen bij de KNMP: 070-362 41 11.

# 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; prof. dr JRB Brouwers (vice-voorzitter), ziekenhuisapotheker/Heerenveen; S. Flikweert, huisarts/Nijkerk; prof. dr FWJ Gribnau, internist/Nijmegen; prof. dr DE Grobbee, epidemioloog/Rotterdam; prof. dr CJ de Groot, kinderarts/Amsterdam; dr JVTH Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam; dr TJK Havinga, huisarts/Delfzijl; dr MJAJM Hoes, zenuwarts/Tiel; ACJ van der Hoeven, huisarts/Avenhorn; dr ALM Kerremans, internist/Helmond; dr J de Koning, kinderarts/Rijswijk; dr JFF Lekkerkerker, internist/Enschede; mw dr K Meeter, cardioloog/Rotterdam; dr ILD Nauta, cardioloog/Nijmegen; mw dr BCP Polak, oogarts/Rotterdam; prof. dr AJ Porsius, farmacoloog/Utrecht; RW 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 LTW de Jong-van den Berg, apotheker/Groningen; dr JWA van Loenhout, internist/Nijmegen; prof. dr JP Nater, dermatoloog/Heerde; mw M Pannevis, apotheker/Rotterdam.

**Redactiebureau:** prof. dr MNG Duker, arts; mw MH van de Merwe, huisarts; WGM Toenders, apotheker; mw. JJ Doorschodt-van der Steenhoven, mw J Harting, mw M Kloppe.

Lomanlaan 85, 3526 XC Utrecht, telefoon 030-802660.

**Uitgever:** Wegener Tijl Medische Media, Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, telefoon 020-5182828. Abonnementen 06-0224222. Adreswijzigingen aan dit adres.

**Abonnementen:** het abonnement kan elk gewenst moment ingaan en wordt automatisch verlengd, tenzij twee maanden voor de vervaldatum schriftelijk is opgezegd. Bel tussen 09.00 en 20.30 uur gratis 06-0224222 (uitsluitend voor opgave van nieuwe abonnementen). Nederland f 55,10 per jaar (incl. BTW), extra nummer f 7,50 (excl. verzendkosten).

**Abonnementen België:** verantwoordelijk uitgever België NV Wegener, Rene Eijssermans, Van Eycklei 23-24, 2018 Antwerpen.

**Abonnementendienst België:** B. C.I., Vandenbusschestraat 14-16, 1030 Brussel, telefoon 02-2459960, fax 02-2456834. Bankrekening 721-5200651-84. Abonnementprijs België 1200 Bfr.

Het Geneesmiddelenbulletin neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

ISSN: 0304-4629

© Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

