

44 **FARMACOTHERAPIE BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON**

PRIK **BORD**

48 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**

Nabumeton (Mebutan[®]) prostaglandinesynthetaseremmer

48 **VARIATIES**

Papaverine/fentolamine (Androskat[®]) diagnostiek erectiestoornissen

49 Busereline (Suprefact Depot[®]) nieuwe toedieningsvorm: implantatiestift

49 **LET OPI!**

Tendinitis en achillespeesruptuur door pefloxacin (Peflacin[®]) en andere fluoroquinolonen

50 **ALLERLEI**

Preëclampsie en acetylsalicylzuur: nieuwe onderzoeksresultaten

Prozac[®]: antidepressivum of kruid van Polydamna?

51 **FTO**

Voorschrijfgedrag bij urineweginfecties

52 **GVS IN HET KORT**

Wijzigingen mei 1994

52 **BOEKENPLANK**

Advisering bij eenvoudige kwalen

Farmacotherapie bij de ziekte van Parkinson*

Inleiding

In Gebu 1977; 11: 20-25 werden de 'Farmaca bij de ziekte van Parkinson' besproken. In de afgelopen jaren is de kennis over pathofysiologie en behandeling van de ziekte van Parkinson sterk toegenomen. Dit heeft echter nog niet geleid tot een afdoende behandeling. Parkinson blijft een ziekte die langzaam, maar onafwendbaar voortschrijdt waarbij soms zeer langdurige 'plateaus' optreden.

De prevalentie van de ziekte van Parkinson beneden de 70 jaar is 0,2%. Boven deze leeftijd loopt deze op tot 2%.¹ De eerste verschijnselen doen zich gewoonlijk vanaf het 55^e levensjaar voor, maar de ziekte kan ook omstreeks het 40^e jaar debuten.

Bij de ziekte van Parkinson treedt een geleidelijke degeneratie van de dopaminerge cellen in de substantia nigra op. Hierdoor ontstaat een tekort aan de neurotransmitter dopamine in de dopaminerge projectiegebieden, met name in het striatum. Als gevolg hiervan verzwakt de dopaminerge inhibitie waardoor het evenwicht tussen dopamine en acetylcholine in de basale ganglia wordt verstoord.² Tegenwoordig wordt overigens aangenomen dat, naast dopaminerge neuronen, ook enkele andere neurotransmittersystemen bij de pathofysiologie van Parkinson zijn betrokken. Pas wanneer ongeveer 80% van de dopaminerge activiteit is verdwenen, treden de karakteristieke Parkinson-verschijnselen op: bradykinesie, spierrigiditeit, tremor, gestoorde houdingsreflexen, een abnormale gang, een zalf- en maskergelaat, depressiviteit en autonome verschijnselen zoals transpiratie en speekselvloed.³ Autonome ziekteverschijnselen, zoals erectie- en blaasfunctiestoornissen die de levenskwaliteit negatief beïnvloeden, zijn een veronachtzaamd gebied.⁴ Overigens, bij ongeveer een derde van de patiënten is er geen tremor of treedt deze pas laat in het ziektebeloop op.

De oorzaak van de ziekte van Parkinson is nog steeds niet opgehelderd. Genetische of milieufactoren, zoals toxine, zouden een rol bij de etiologie kunnen spelen. Naast de idiopathische ziekte van Parkinson bestaat parkinsonisme. Dit onderscheid is van belang omdat parkinsonisme, in tegenstelling tot de ziekte van Parkinson, niet altijd medicamenteus is te beïnvloeden. Parkinsonisme kan onder meer het gevolg zijn van het gebruik van neuroleptica, (hogere doses) metoclopramide, flunarizine (Gebu Prikbord 1991: 25; 29), mangaan- of koolmonoxyde-intoxicatie, van de ziekte van Wilson (koperstapeling), of van (op de CT-scan zichtbare) diepliggende infarctjes of multisysteemziekte. Zeer ernstig parkinsonisme is beschreven bij druggebruikers in Californië. Zij misbruikten een verontreinigd pethidinederivaat.⁵ In dit artikel wordt op parkinsonisme niet verder ingegaan.

De medicamenteuze behandeling van de ziekte van Parkinson is in de eerste plaats symptomatisch en gericht op het herstel van de balans tussen acetylcholine en dopamine. Op deze wijze wordt beoogd de progressie van de ziekte te vertragen en de levenskwaliteit en -verwachting te verbeteren. Dit is echter tot op heden nimmer overtuigend aangetoond. Daarnaast wordt geprobeerd in te grijpen in het pathofysiologische mechanisme

dat de degeneratie van dopaminerge neuronen veroorzaakt. Bij de behandeling van de ziekte van Parkinson kan een onderscheid worden gemaakt tussen farmaca die de pathofysiologie beïnvloeden en farmaca die op de vermeende etiologie aangrijpen. Tot de eerste groep behoren dopamineprecursors en dopamine-agonisten die suppletie (c.q. substitutie) van het tekort aan dopamine in het striatum bewerkstelligen, alsmede de directe en indirecte anticholinergica die de gevolgen van het tekort aan dopamine compenseren. Tot de tweede groep behoren MAO-B-remmers en dopamine-agonisten die in theorie het ziektebeloop zouden kunnen beïnvloeden. ■

Anticholinergica

Anticholinergica (parasympatholytica) waren tot 1970 de enige mogelijkheid om de verschijnselen van de ziekte van Parkinson te behandelen. Deze middelen verlagen de cholinerge activiteit in het striatum. Klinisch zijn ze vooral werkzaam tegen de tremor en de autonome verschijnselen van de ziekte. De bradykinesie en rigiditeit worden zelden beïnvloed.

Een voorkeur is moeilijk aan te geven, de verschillende anticholinergica, biperideen, dextimide, orfenadrine, procyclidine en trihexyfenidyl zijn even effectief. De reactie op de afzonderlijke middelen kan per patiënt verschillen, zodat het zinvol is om bij onvoldoende resultaat op een ander middel over te gaan. De dosering moet stapsgewijs worden op- en afgebouwd.

Bijwerkingen, zoals een droge mond, obstipatie, urineretentie en accommodatiestoornissen, komen frequent voor. Bij patiënten met een vernauwde kamerbocht bestaat de kans op een aanval van acuut glaucoom. Met name cardiotoxiciteit bij overdosering maakt orfenadrine minder geschikt voor toepassing bij de ziekte van Parkinson. Vooral bij oudere patiënten zijn de anticholinergica af te raden vanwege de kans op centrale bijwerkingen, zoals verwardheid, agitatie en delier. Geheugenstoornissen kunnen verwarring geven met een dementieel beeld.

In het beginstadium van de ziekte, zeker wanneer de tremor op de voorgrond staat, kunnen de anticholinergica als monotherapie worden toegepast. In gevorderde stadia zijn deze alleen geschikt als adjuvantia van levodopa.^{3, 6} Door het beschikbaar komen van meer effectieve geneesmiddelen, en gezien de vele bijwerkingen, is de plaats van de anticholinergica bij de behandeling van de ziekte van Parkinson bescheiden geworden. Ze zijn voornamelijk geschikt voor de behandeling van tremoren die niet op levodopa reageren. ■

Amantadine

Amantadine heeft zowel zwak-anticholinerge als dopaminerge eigenschappen. De werking en effectiviteit is in veel opzichten gelijk aan die van de anticholinergica. Het heeft evenals de anticholinergica weinig invloed op de schommelingen in reactie bij levodopa.⁷ In tegenstelling tot de anticholinerge farmaca heeft het vaak ook enige werkzaamheid tegen stijfheid en bradykinesie. Doorgaans is het niet langer dan acht maanden werkzaam. Wanneer de werking afneemt, heeft verhoging van de dosering geen zin.⁸

De bekendste bijwerkingen van amantadine zijn enkeloedeem en livedo reticularis, een marmerachtige verkleuring van de huid. Deze is meestal van voorbijgaande aard, maar kan nog maanden nadat het gebruik is gestopt blijven bestaan. Daarnaast treden eerdergenoemde anticholinerge bijwerkingen op.⁶ In het begin van de ziekte kan dit middel enige tijd als monotherapie worden gegeven. ■

Levodopa/decarboxylaseremmer

Levodopa passeert in tegenstelling tot dopamine de bloed-hersenbarrière. Het wordt in de hersenen door decarboxylase omgezet in dopamine. Dit enzym is ook elders in het lichaam aanwezig. Hierdoor leidt toediening van levodopa in therapeutische doseringen ook tot de vorming van dopamine elders in het lichaam, met als mogelijk gevolg ernstige cardiovasculaire bijwerkingen. Door levodopa te combineren met decarboxylaseremmers, zoals benserazide of carbidopa, die niet in het centraal zenuwstelsel (CZS) doordringen, wordt de vorming van dopamine in de periferie tegengegaan. Tevens wordt hierdoor het metabolisme van levodopa geremd, zodat van een dosis meer beschikbaar is voor de werking in het CZS. Monotherapie met levodopa wordt, vanwege de frequentie van perifere bijwerkingen, dan ook als obsoleet beschouwd. De combinatie van levodopa en een perifere decarboxylaseremmer wordt gezien als de meest effectieve behandeling van de ziekte van Parkinson. Het leidt bijna altijd tot een snelle en duidelijke vermindering van klachten.

De verhouding levodopa/decarboxylaseremmer is in de meest gebruikte combinaties 4:1. De dosering levodopa wordt verhoogd op geleide van effect en bijwerkingen. Een dosering van meer dan 200-300 mg benserazide of carbidopa is zinloos, omdat bij deze dosering decarboxylase perifere maximaal wordt geremd. Indien hoge doseringen levodopa zijn vereist, komen combinatiepreparaten met de verhouding 8:1 of 10:1 in aanmerking of kan extra levodopa worden toegevoegd.⁶ Blijft zelfs in een hoge dosering het effect uit dan dient de diagnose ziekte van Parkinson te worden heroverwogen.

Bij een relatief hoge dosering van levodopa (bv. 500 mg) is het raadzaam eerst een dopamine-agonist toe te voegen alvorens de levodopadosering verder te verhogen.⁶ Omdat een constante spiegel van levodopa belangrijk is, dienen de toedienings-tijden regelmatig over de dag te zijn verdeeld. Aan het begin van de dag kan een extra dosering worden gegeven.

Bijwerkingen zijn aanvankelijk vooral van gastro-intestinale en psychiatrische aard, waarbij hallucinaties, verwardheid en nachtelijke onrust kunnen voorkomen. In gevorderde stadia van de ziekte blijft een groot deel van de ziekteverschijnselen door levodopa beïnvloedbaar. Parkinson-patiënten ontwikkelen echter na 5-20 jaar behandelen een verminderde reactie op levodopa, al dan niet gerelateerd aan doseringsintervallen. Onvoorspelbaarder is het 'aan-uit'-verschijnsel, waarbij het therapeutisch effect wordt afgewisseld met immobiliteit. Verder treden dyskinesieën frequent op, soms ook bij lage plasmaconcentraties. In verband met het geleidelijk verdwijnen van het effect aan het einde van het doseringsinterval en het 'aan-uit'-verschijnsel, dat in de loop der jaren optreedt, worden dopamine-agonisten vaak in een vroeg stadium aan de levodopatherapie toegevoegd.

De abrupte 'aan-uit'-schommelingen in de reactie op levodopa worden soms in verband gebracht met het langdurig gebruik. Afbraakproducten van dopamine zouden het ziekteproces versnellen. De inzet van levodopa zou daarom moeten worden uitgesteld.⁹ Bij het beleid gaan veel neurologen ervan uit dat zo

lang mogelijk uitstel van de hoge doseringen levodopa het beste is. Ook het normale beloop van de ziekte kan echter verantwoordelijk zijn voor de problemen op de lange termijn. Onderzoeken die bij een vroege behandeling met levodopa een verminderde ziekteprogressie en mortaliteit lieten zien, pleiten juist tegen een late start met levodopa.¹⁰ De kwestie van vroeg of laat beginnen met levodopa blijft dus onbeslist. Bij jongere patiënten wordt de levodopatherapie liefst zo lang mogelijk uitgesteld of worden MAO-B-remmers of dopamine-agonisten voorgeschreven. Bij hen manifesteren zich immers veelal binnen enkele maanden dyskinesieën. Het wisselend effect van levodopa wordt ook soms toegeschreven aan wisselende plasmaconcentraties. Toediening van levodopa per duodenumsonde lijkt te leiden tot gelijkmatigere plasmaconcentraties met minder schommelingen van de motorische activiteit. Deze toedieningsvorm komt voornamelijk in aanmerking bij patiënten met het 'aan-uit'-fenomeen. Deze infusietechniek is echter belastend voor de patiënt en vereist daarom een goede motivatie.¹¹

Ook preparaten met vertraagde afgifte van de combinatie levodopa/decarboxylaseremmer leiden tot een stabielere plasmaconcentratie en verminderen de akinesie bij lichte tot matige schommelingen van de motorische activiteit. De totale dosis levodopa moet vanwege de relatief lage biologische beschikbaarheid met 10-30% worden verhoogd ten opzichte van de conventionele combinatiepreparaten.¹² Het trage begin van de werking van deze middelen maakt het soms noodzakelijk aan het begin van de dag een conventioneel combinatiepreparaat erbij te geven.⁶ ■

Selegiline

Naast een verminderd aantal dopamineproducerende cellen wordt de pathogenese van Parkinson in verband gebracht met een verhoogde activiteit van het enzym mono-amino-oxydase-B (MAO-B), dat dopamine in de hersenen afbreekt. Selegiline is een irreversibele, selectieve remmer van MAO-B en het verhoogt zodoende de dopamineconcentratie in het CZS. Het zou de vorming van vrije radicalen kunnen verminderen door beïnvloeding van het oxidatieve metabolisme van dopamine. Selegiline remt tevens de presynaptische heropname van dopamine en noradrenaline.

Monotherapie met selegiline is alleen in een vroeg stadium van de ziekte voldoende effectief. Het is één van de opties als men behandeling met levodopa nog wil uitstellen. Bij toevoeging aan levodopatherapie vermindert selegiline de afname van het effect aan het einde van het doseringsinterval en maakt het zelfs een verlaging van de dosering van levodopa noodzakelijk. Wanneer de levodopadosering bij toevoeging van selegiline niet wordt verlaagd, dan nemen de dyskinesieën vaak in ernst toe. De 'aan-uit'-effecten in de reactie op levodopa worden door selegiline in mindere mate beïnvloed.

Euforie en slapeloosheid worden vaak bij patiënten gezien. Andere bijwerkingen zijn: toename van dyskinesieën, verwardheid, hallucinaties, misselijkheid, hypotensie na de mictie en verergering van maagulcera. Vanwege de selectiviteit voor MAO-B remt selegiline bij een normale dosering van 10 mg/dag de afbraak van aminozuren zoals tyramine niet, waardoor geen bloeddrukverhoging ontstaat. Deze selectiviteit kan echter verloren gaan bij hogere doseringen.

De verminderde MAO-B-activiteit door selegiline zou de progressie van de ziekte tot stilstand brengen en de levensverwachting doen toenemen.¹³ De behandeling met selegiline stelt inderdaad het moment uit waarop levodopa plus decarboxylase-

remmer noodzakelijk wordt bij tot dan toe niet met levodopa behandelde patiënten. Het blijft onduidelijk of dit therapeutische voordeel ontstaat door bescherming van de resterende dopaminerge neuronon of door een symptomatisch effect dat het onderliggende ziekteproces niet beïnvloedt.¹⁴ Dit zogenaamde neuroprotectieve effect van selegiline is evenwel nimmer overtuigend aangetoond, wel het symptomatische.¹⁵ Welk mechanisme ook verantwoordelijk is: selegiline kan levodopatherapie tot gemiddeld negen maanden uitstellen, het verlengt de duur van het effect van levodopa en is een bruikbare aanvulling op levodopa bij de ziekte van Parkinson.¹⁴⁻¹⁶ ■

Dopamine-agonisten

Het gebruik van dopamine-agonisten bij de ziekte van Parkinson is gebaseerd op de opvatting dat deze middelen onafhankelijk van de gedegenererde cellen in de substantia nigra direct op de postsynaptische cellen van het striatum aangrijpen. De meeste dopamine-agonisten hebben in tegenstelling tot levodopa een lange halveringstijd. In vergelijkende onderzoeken werd geen verschil in effectiviteit tussen bromocriptine, lisuride en pergolide aangetoond (Gebu Prikbord 1992; 26: 14).¹⁷⁻¹⁸ Gezien de motorische complicaties van levodopa wordt met name bij jongere patiënten vaak begonnen met agonisten om de behandeling met levodopa uit te stellen. Naar verhouding verdragen velen deze agonisten relatief slecht. Dopamine-agonisten zijn minder effectief dan levodopa en worden meestal toegepast in combinatie met levodopa/decarboxylaseremmer.¹⁹ Een dergelijke combinatietherapie kan de wisselende reacties, het 'aan-uit'-effect, op levodopa beperken. Het therapeutisch effect van dopamine-agonisten neemt in de loop van de behandeling af en deze kunnen levodopa dan ook niet vervangen. Patiënten die niet goed reageren op de ene agonist doen dit soms wel op een andere.

Bij het instellen van een patiënt op een dopamine-agonist wordt de dosering geleidelijk verhoogd aan de hand van het therapeutisch effect en de bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, braken en eerdergenoemde psychiatrische problemen, met name psychosen. Indien de levodopadosering bij toevoeging van een dopamine-agonist niet wordt verlaagd, dan neemt de frequentie van dyskinesieën toe.

In hoeverre een vroege start met een dopamine-agonist de late bijwerkingen en de afname van het therapeutisch effect van levodopa vermindert, is nog onvoldoende opgehelderd. In één onderzoek werd levodopa/decarboxylaseremmer met en zonder bromocriptine vergeleken. Het onderzoek werd om ethische redenen vroegtijdig afgebroken, omdat monotherapie met levodopa/decarboxylaseremmer aanleiding gaf tot hogere cardiovasculaire mortaliteit.²⁰ Dit pleit voor een vroege combinatie van een dopamine-agonist en levodopa/decarboxylaseremmer. Nader onderzoek dient uit te wijzen of dit in de praktijk inderdaad de voorkeur verdient. Bij het combineren van levodopa en bromocriptine in een vroeg stadium, was een gemiddelde reductie van de levodopadosering met 40% mogelijk.²¹ Vroege combinatie van een dopamine-agonist en levodopa vertraagt het optreden van wisselingen in reactie en dyskinesieën niet in alle onderzoeken.²²

Monotherapie met dopamine-agonisten geeft minder aanleiding tot dyskinesieën en wisselende effecten in de therapeutische reactie. Een hogere frequentie van bijwerkingen (zeker in hogere doseringen) en de geringere effectiviteit bij monotherapie met dopamine-agonisten, maken echter dat sommige patiënten de behandeling moeten staken.¹⁹ ■

Begeleidende therapie

In het begin van een behandeling met dopaminerge geneesmiddelen treedt vaak misselijkheid op. Deze is te behandelen met domperidon, een dopamine-antagonist die hoofdzakelijk perifeer werkzaam is. De depressiviteit, die vaak voorkomt bij Parkinson, wordt in verband gebracht met verlaagde noradrenaline- en serotonineconcentraties. Depressies bij Parkinson-patiënten reageren op tricyclische antidepressiva, terwijl het effect van specifieke serotonine-heropnameremmers in sommige gevallen averechts blijkt te zijn.²³ Onder meer bij fluoxetine zijn extrapyramidale verschijnselen waargenomen. De dopaminerge therapie kan ook relatief vaak psychotische effecten teweeg brengen. Het is dan aangewezen om de dosering te verlagen om de toepassing van antipsychotica zoveel mogelijk te voorkomen, omdat antipsychotica een nadelige invloed hebben op het motorisch evenwicht.²⁴ Atypische antipsychotica leiden minder snel tot medicamenteus parkinsonisme. Een goede psychosociale begeleiding van de patiënt en de personen in diens omgeving is van groot belang. Fysieke behandeling, zoals fysiotherapie gericht op verbetering van de algemene dagelijkse levensverrichtingen, kan een belangrijke rol spelen bij de behandeling. ■

Toekomstige ontwikkelingen

Onderzoek richt zich op het efficiënter bestrijden van de symptomen en op het stopzetten van het ziekteproces. Er bestaat een groeiende belangstelling voor sterk selectieve D₁- en D₂-agonisten. De toepassing van apomorfine, de oudste dopamine-agonist, die in diverse kortdurende onderzoeken effectief is gebleken, is afhankelijk van het beschikbaar komen van een geschikte toedieningsvorm.²⁵ In verband met de frequent voorkomende bijwerkingen, zoals misselijkheid en braken, wordt het altijd gecombineerd met domperidon. Langwerkende dopamine-agonisten staan eveneens in de belangstelling. Transcutane, sublinguale en intranasale toedieningssystemen voor apomorfine en andere dopamine-agonisten zijn in ontwikkeling. Andere mogelijkheden om de beschikbaarheid van dopamine in het striatum te verhogen, zijn de ontwikkeling van voorlopers van levodopa en catechol-O-methyltransferaseremmers. Deze laatste kunnen zowel perifeer als centraal de afbraak van levodopa en dopamine remmen.

De vrije-radicalenvanger tocoferol (vitamine E) blijkt geen invloed te hebben op de symptomen en progressie van het ziekteproces.¹⁵ Onderzoek naar de rol van excitatoire aminozuren bij de pathogenese van Parkinson zou kunnen leiden tot neuroprotectieve stoffen, zoals glutamaat-antagonisten.²⁶

Op kleine schaal is geëxperimenteerd met het implanteren van dopaminecellen met adrenerge cellen of foetaal weefsel. Implantaten van foetaal weefsel lijken voorlopig bij enkele patiënten ook op de langere termijn een therapeutisch voordeel te bieden.²⁷ Nader vergelijkend gecontroleerd onderzoek dient uit te wijzen wat de waarde hiervan is.

Stereotactische thalamuscoagulatie kan in uitzichtloze gevallen worden toegepast bij ernstige farmacotherapieresistente tremor of bij patiënten die anti-Parkinsonmedicatie niet kunnen verdragen. Beperking is dat deze operatie slechts eenzijdig kan worden verricht vanwege de kans op complicaties.²⁸ Het is mogelijk dat permanente thalamusstimulatie dubbelzijdig wordt toegepast.²⁹ ■

Samenvatting en conclusie

De behandeling van de ziekte van Parkinson is symptomatisch en gericht op verbetering of handhaving van het zelfstandig functioneren van de patiënt. Psychosociale begeleiding en fysieke behandeling gericht op de algemene dagelijkse levensverrichtingen, spelen een belangrijke rol.

Als men in een vroeg stadium van de ziekte tot medicamenteuze behandeling besluit, kunnen in principe alle beschikbare middelen worden ingezet. Daar vroeg starten met dopaminesubstitutie ongewenste effecten op de lange termijn zou kunnen hebben, wordt vaak beoogd dit zo lang mogelijk uit te stellen. In sommige gevallen nopen de ernst van de ziekteverschijnselen of individuele omstandigheden tot vroege inzet van levodopa plus decarboxylaseremmer. In het beginstadium van de ziekte komt monotherapie met selegiline, amantadine of een dopamine-agonist in aanmerking. Anticholinergica zijn vooral werkzaam tegen de tremor en de autonome verschijnselen. Hun plaats is bescheiden geworden. Ze zijn in verband met de kans op geheugenstoornissen bij ouderen minder geschikt. In het verdere verloop van de ziekte zal de combinatie van levodopa met een decarboxylaseremmer bijna altijd de hoeksteen van de behandeling zijn. Selegiline en dopamine-agonisten verlenen de duur van het effect van levodopa zodat met een lagere dosering hiervan kan worden volstaan.

Trefwoorden: Parkinson; anticholinergica bij - ; dopamine-agonisten bij -

Stofnaam

amantadine
apomorfine
biperideen
bromocriptine
dextimide
domperidon
levodopa
levodopa/benserazide
levodopa/carbidopa
lisuride
orfenadrine
pergolide
procyclidine
selegiline
tocopherol
trihexyfenidyl

Merksnaam®

Symmetrel
Apomorfine FNA
Akineton
merkloos, div. fabr., Parlodel
Tremblex
Motilium
Eldopal
Madopar
merkloos, div. fabr., Sinemet
Dopergin
merkloos, div. fabr.
Permax
Kemadrin
Eldepryl
merkloos, div. fabr., Davitamon E
merkloos, div. fabr., Artane

Literatuurreferenties

1. Staal A. De ziekte van Parkinson, een eenvoudige diagnose? Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 401-403.
2. Hornykiewicz O. Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. Pharmacol Rev 1966; 18: 925-964.
3. Staal-Schreinemachers AL, Lakke JPWF. Parkinsonmiddelen. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 228-230.
4. Singer C et al. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. Eur-Neurol. 1992; 32: 134-140.
5. Langston JW, Ballard P, Tetrad JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of mepredine analog synthesis. Science 1983; 219: 979-980.
6. Calne DB. Treatment of Parkinson's disease. N Engl J Med 1993; 329: 1021-1027.
7. Dallos V, Heathfield K, Stone P, Allen FAD. Use of amantadine in Parkinson disease. Results of a double-blind trial. Br Med J 1970; 4: 24-26.
8. Koller WC. Initiating treatment of Parkinson's disease. Neurology. 1992; 42 (1 suppl): 33-38.
9. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 1989; 321: 1364-1371.
10. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH, Muentner MD. Multi-center study of Parkinson mortality with early versus later dopa treatment. Ann Neurol 1987; 22: 8-12.
11. Kurth MC, Tetrad JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. Neurology 1993; 43: 1698-1703.
12. Hutton JT, Morris JL. Long-acting carbidopa-levodopa in the management of moderate and advanced Parkinson's disease. Neurology 1992; 42 (1 suppl): 51-56.
13. Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, Youdim MBH, Hars V, Marton J. Increased life expectancy resulting from addition of L-deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: a longterm study. J Neural Transm 1985; 64: 113-127.
14. Olanow CW, Calne D. Does selegiline monotherapy in Parkinson's disease act by symptomatic or protective mechanisms? Neurology 1992; 42 (4 suppl): 13-26.
15. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 1993; 328: 176-183.
16. Wolters ECh, Kuiper MA, Horstink MWIM. Selegiline bij de ziekte van Parkinson; symptomatisch of causaal effect? Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 1544-1547.
17. LeWitt PA, Ward CD, Larsen TA, Raphaelson MI, Newman RP, Foster N et al. Comparison of pergolide and bromocriptine therapy in parkinsonism. Neurology 1983; 33: 1009-1014.
18. LeWitt PA, Gopinathan G, Ward CD, Sanes JN, Dambrosia JM, Durso R et al. Lisuride versus bromocriptine treatment in Parkinson disease: a double-blind study. Neurology 1982; 32: 69-72.
19. Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year Interim report. Br Med J 1993; 307: 469-472.
20. Przuntek H, Welzel D, Blumner E, Danielczyk W, Letzel H, Kaiser HJ et al. Bromocriptine lessens the incidence of mortality in L-dopa-treated parkinsonian patients: prado-study discontinued. Eur J Clin Pharmacol 1992; 43: 357-363.
21. Przuntek H, Welzel D, Schwarzmann D, Letzel H, Kraus PH. Primary combination therapy of early Parkinson's disease. A long-term comparison between the combined regimen bromocriptine/levodopa and levodopa monotherapy - first interim report. Eur Neurol 1992; 32 (suppl 1): 36-45.
22. Weiner WJ, Factor SA, Sanchez-Ramos JR, Singer C, Sheldon C, Cornelius L et al. Early combination therapy (bromocriptine and levodopa) does not prevent motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology 1993; 43: 21-27.
23. Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? J Clin Psychiatr 1992; 53: 278-282.
24. Stoessel AJ. Prevention and management of late stage complications in Parkinson's disease. Can J Neurol Sci 1992; 19 (1 suppl): 113-116.
25. Laar T van, Jansen ENH, Essink AWG, Rutten WJ. Plaatsbepaling van apomorfine in de behandeling van de ziekte van Parkinson. Pharm Weekbl 1991; 126: 1103-1106.
26. Tsui JK. Future treatment of Parkinson's disease. Can J Neurol Sci 1992; 19 (1 suppl): 160-162.
27. Freed CR, Breeze RE, Rosenberg NL, Schneck SA, Kriek E, Qi JX et al. Survival of implanted fetal dopamine cells and neurologic improvement 12 to 46 months after transplantation for Parkinson's disease. N Engl J Med 1992; 327: 1549-1555. Commentaar in: N Engl J Med 1992; 327: 1591-1592.
28. Speelman JD. Parkinson's disease and stereotaxic neurosurgery. [Proefschrift]. Universiteit van Amsterdam, 1991.
29. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao GM, Hommel et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet 1991; 337: 403-406.

Geneesmiddelenbulletin

Onafhankelijk informatieblad voor 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 JRBJ 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 JVT Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam; dr TJK Havinga, huisarts/Delfzijl; dr MJAJM Hoes, zenuwarts/Tiel; ACJ van der Hooven, huisarts/Avenhorn; dr ALM Kerremans, internist/Helmond; dr J de Koning, kinderarts/Rijswijk; dr JFF Lekkerkerker, internist/Enschede; mw dr K Meester, 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.

Redactie bureau: prof. dr MNG Dukas, 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., Vandenbusschestrat 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.



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 april 1994, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

Nabumeton

Mebutan® (SmithKline Beecham Farma BV)

Dispergeerbare tablet 1 g

prostaglandinesynthetaseremmer

Het NSAID nabumeton is een niet-zure stof, die werkzaam wordt na omzetting in de zure metaboliet 6-methoxy-naftylazijnzuur (6-MNA). Deze metaboliet onderscheidt zich chemisch van naproxen slechts doordat een methylgroep ontbreekt. 6-MNA remt, evenals de andere NSAID's, de prostaglandinesynthese. Dit kan, behalve een ontstekingsremmende werking, ook slijmvlieslaesies in het maag-darmkanaal tot gevolg hebben. Onlangs is uit in-vitro-onderzoek bij muizen gebleken dat er van prostaglandinesynthetase twee farmacologisch verschillende iso-enzymen bestaan, namelijk PGHS-1 en PGHS-2. PGHS-1 wordt verondersteld betrokken te zijn bij de productie van prostaglandinen die de cellulaire huishouding reguleren, PGHS-2 bij die welke ontstekingsprocessen reguleren. 6-MNA heeft een duidelijke voorkeur voor binding aan PGHS-2, maar de klinische betekenis hiervan is onduidelijk. Nabumeton is geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis en van artrose met een ontstekingscomponent. De dosering bedraagt 1 g 1 dd voor het slapen gaan. Bij ernstige of aanhoudende symptomen of tijdens acute exacerbaties kan 's ochtends voor het ontbijt een aanvullende dosering van 500 mg-1 g worden ingenomen. De eliminatiehalveringstijd

van de metaboliet bedraagt 20-30 uur.

In vergelijkende onderzoeken bij reumatoïde artritis en artrose bleek nabumeton 1-2 g 1 dd in de regel even effectief als standaarddoseringen diclofenac, ibuprofen, naproxen, indometacine, sulindac en acetylsalicylzuur.

Het profiel van de bijwerkingen is vergelijkbaar met dat van andere NSAID's. De meest vóórkommende bijwerkingen zijn dyspepsie, misselijkheid, braken, diarree en huiduitslag. Verder kunnen verhoogde lichtgevoeligheid, hoofdpijn, duizeligheid en nachtmerries optreden. Gastro-intestinale bloedingen en maag-darmulcera kunnen vóórkomen. Ernstige gastro-intestinale bijwerkingen vormen een relatief groot risico bij de onderhoudsbehandeling met NSAID's van reumatoïde artritis en degeneratieve gewrichtsaandoeningen. Uit de verschillende onderzoeken die de laatste jaren zijn uitgevoerd, komt nog onvoldoende duidelijk naar voren of nabumeton een 'veiliger' NSAID is dan andere. Het leidt minder vaak tot gastro-intestinale bijwerkingen dan indometacine, diclofenac en acetylsalicylzuur, maar ongeveer even vaak als naproxen. In een Nederlands onderzoek werd nabumeton 1 g 1 dd iets beter verdragen dan piroxicam 20 mg 1 dd, maar het leek ook minder effectief te zijn. Uit enkele andere onderzoeken komen aanwijzingen dat ernstige, endoscopisch vastgestelde, gastro-intestinale effecten, zoals ulcus ventriculi, bloedingen en perforaties, minder frequent vóórkomen.

Plaatsbepaling

Nabumeton is een NSAID waarvan de werkzame metaboliet, qua structuur, sterk lijkt op naproxen. De werking en het profiel van de bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van andere NSAID's. Ook bij nabumeton komen gastro-intestinale bijwerkingen het meest voor. Of het inderdaad minder maagulcera veroorzaakt, zal moeten worden bewezen door vergelijkende onderzoeken met even werkzame doseringen van andere NSAID's, zoals piroxicam, naproxen en diclofenac.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
nabumeton	Mebutan	1 g	43,50
andere NSAID's		20-1200mg	21,60-43,50

VARIATIES

Papaverine/fentolamine

Androskat® (Byk Nederland BV)

Injectievloeistof ampul 2 ml; papaverinehydrochloride 15 mg/ml, fentolaminemesylaat 0,5 mg/ml

diagnostiek erectiestoornissen

Androskat® bevat een combinatie van twee vasoactieve stoffen, namelijk papaverine en fentolamine, die na intracaverneuze injectie een erectie van de penis induceren. Het middel is geregistreerd voor het gebruik bij vasculair onderzoek van erectiestoornissen, waarbij een kunstmatige erectie noodzakelijk is. Voorbeelden daarvan zijn de Doppler/duplex-scan, een angiografie van de penisvaten en een cavernosografie of -metrie ter opsporing van veno-occlusieve dysfunctie van het corpus cavernosum. Indien na intracaverneuze toediening geen goede erectie optreedt, wijst dit sterk op een vasculaire oorzaak van de erectiestoornis. Hoewel het middel niet is geregistreerd voor therapeutische doeleinden, wordt het in de thuissituatie wel toegepast. Het merendeel van de patiënten beëindigt het auto-injectieprogramma na enkele maanden. Zowel spontaan herstel als vermindering van de werkzaamheid van de injecties is een reden om de toediening te staken.

Beide stoffen hebben een verschillend aangrijpingspunt en werken synergistisch. Papaverine werkt spasmolytisch op de gladde spieren van het corpus cavernosum en in mindere mate op die van de arteriolen. Fentolamine blokkeert de α_1 -adrenoreceptoren die zich met name in de arteriolen bevinden. De blokkade van de α_1 -adrenoreceptoren leidt tot afname van de perifere weerstand en vaatverwijding. De dilatatie van de arteriolen en de relaxatie van de sinusvormige ruimte bevorderen in sterke mate de instroom van bloed in het corpus cavernosum. Door de zwelling van het corpus cavernosum raken de afvoerende vaten tussen het caverneuze weefsel en de tunica albuginea beknelde, waardoor een erectie tot stand komt.

Bij de combinatie met fentolamine treedt vaker een goede erectie op dan bij

injecties van alleen papaverine, dat hier-voor overigens niet is geregistreerd. Door het synergistisch effect van het combinatiepreparaat volstaat een lagere dosis papaverine dan bij toepassing van papaverine alleen. Daardoor treden minder bijwerkingen op. De toevoeging van fentolamine kan bovendien de eventuele vasoconstrictie verminderen, die het gevolg is van een verhoogde catecholamineconcentratie door spanningen tijdens het onderzoek.

Bij het gebruik kunnen verlengde erecties optreden. Indien de erectie niet binnen zes tot acht uur wordt gecoupeerd, kan hypoxie in de penis ontstaan. Dat kan weefselbeschadiging veroorzaken, die leidt tot misvorming van de penis en uiteindelijk impotentie. Indien de erectie langer dan drie uur aanhoudt moet de patiënt dit melden, zodat behandeling kan plaatsvinden in de vorm van het laten aflopen van bloed uit de corpora cavernosa en zodoende intracaverneuze toediening van adrenaline of fenylefrine. Andere mogelijke bijwerkingen zijn oppervlakkige bloedingen op de injectieplaats, een gevoel van verdoving, en een voorbijgaande pijn en zwelling van de voorhuid. Grote voorzichtigheid is geboden bij patiënten die worden behandeld met anticoagulantia, bij glaucoom en bij aandoeningen waarbij acute bloeddrukval ongewenst is, zoals hypotensie, een recent hartinfarct en angina pectoris. Bij toepassing van alleen papaverine treden vaker fibrose en priapisme op dan bij de combinatie met fentolamine.

Plaatsbepaling

Androskat[®] bevat de twee vasoactieve stoffen papaverine en fentolamine, die effectief zijn in het opwekken van een erectie. Het middel is alleen geregistreerd voor diagnostisch onderzoek van erectiestoornissen. De combinatie staat een dosisreductie van papaverine toe, waardoor het risico van fibrose en priapisme afneemt.

stofnaam	merknaam [®]	gem. dosis per keer	gem. prijs per keer
papaverine/fentolamine	Androskat	30 mg/1 mg	7,95

Busereline

Suprefact Depot[®] (Hoechst Holland NV) Implantatiestift (voor subcutane toediening) 6,3 mg

nieuwe toedieningsvorm

Busereline is een sterkwerkend, synthetisch analogon van het hypothalamushormoon LHRH (gonadoreline). Het is reeds enkele jaren geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd testosterongevoelig prostaatacarcinoom. Naast de neusspray (1 mg/ml) en de injectievloeistof (1 mg/ml) wordt nu ook een implantaatiestift op de markt gebracht. Hierbij zit de actieve substantie in een implantaat dat via subcutane injectie wordt toegediend en van waaruit busereline langzaam vrijkomt. Op de eerste dag na implantatie is de afgifte het hoogst. Gemiddeld komt gedurende het doseringsinterval van twee maanden 50 µg/dag busereline vrij. Na twee maanden is de afgifte nog duidelijk boven het minimale niveau dat nodig is om de testosteroonsuppressie in stand te houden. Bij toediening elke twee maanden wordt geen cumulatie waargenomen. Het dragermateriaal van het implantaat, een polymeer, wordt in het lichaam langzaam afgebroken tot de monomeren melkzuur en glycolzuur. De implantaatiestift heeft ten opzichte van de andere toedieningsvormen als voordeel dat deze slechts eenmaal in de twee maanden hoeft te worden toegediend. Vergelijkend onderzoek met andere toedieningsvormen van busereline of met depotvormen van andere LHRH-analogen is niet beschikbaar. De injectie kan, indien gewenst, onder lokale anesthesie worden gegeven. Het implantaat wordt over het algemeen goed verdragen. Lokale reacties op de injectieplaats, zoals pijn, irritatie en bloedingen, zijn gemeld. De overige bijwerkingen van busereline berusten op het onderdrukken van de synthese van geslachtshormonen en lijken vergelijkbaar voor de verschillende toedieningsvormen.

Plaatsbepaling

De implantaatiestift met busereline kan eenmaal per twee maanden in de thuissituatie worden toegediend. Vergelijkend onderzoek met andere depot-LHRH's is niet beschikbaar. Het is iets minder (10%) duur dan de overige depotvormen.

stofnaam	merknaam [®]	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
busereline	Suprefact Depot	0,11 mg	381,-
gosereline	Zoladex	0,12 mg	427,-
leuproreline	Lucrin Depot	0,125 mg	427,-

LET OP!

Tendinitis en achillespeesruptuur door pefloxacin (Peflacin[®]) en andere fluorochinolonen

De stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (Lareb) vestigt de aandacht op het vóórkomen van tendinitis en achillespeesruptuur als bijwerking van fluorochinolonen.¹ Aanleiding hiervoor zijn vier meldingen aan Lareb van een ontsteking aan de achillespees in vermoede samenhang met pefloxacin. In de literatuur zijn tot dusver ruim 20 meldingen beschreven van peesafwijkingen die vermoedelijk samenhangen met de toepassing van fluorochinolonen. Wereldwijd ontving de WHO 85 van dergelijke meldingen (zie tabel). Met 33 gevallen lijkt pefloxacin hierbij op de voorgrond te treden. Mogelijk is dit het gevolg van de bekendheid die vanaf één van de eerste meldingen aan deze bijwerking is gegeven.

Hoewel de pathogenese nog onduidelijk is, blijkt tendinitis een karakteristieke bijwerking te zijn van de groep van de fluorochinolonen. Een ruptuur van de achillespees is een ernstige complicatie. De frequentie waarmee deze bijwerking bij de verschillende fluorochinolonen vóórkomt is echter nog onbekend. Bij klachten over pijn in de kuit of de hiel, of in andere pezen zoals die van de duim, moet aan deze bijwerking worden gedacht. Het is dan aan te raden het gebruik te staken en volledige rust te adviseren.

verdacht geneesmiddel	aantal gemelde peesafwijkingen	als % van totale gemelde vermoedelijke bijwerkingen
ciprofloxacine	21	0,2%
enoxacine	1	0,2%
norfloxacine	12	0,3%
ofloxacine	16	0,2%
pefloxacine	33	2,7%
temafloxacine	2	0,05%
totaal fluorochinolonen	85	0,3%
penicillinen	5	0,003%
tetracyclinen	1	0,0025%

1. Dekens-Konter JAM, Knol A, Olsson S, Meyboom RHB, Koning GHP de. Achillespeesontsteking door pefloxacin en andere fluorochinolonderivaten. Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138: 528-531.

ALLERLEI

Preëclampsie en acetylsalicylzuur: nieuwe onderzoeksresultaten

Zwangerschapshypertensie, ook wel aangeduid met de term zwangerschapstoxicose, treedt bij 5-10% van alle zwangeren op, vooral tijdens de eerste zwangerschap. In ongeveer een derde van de gevallen gaat de hypertensie gepaard met proteïnurie en wordt dan preëclampsie genoemd. Preëclampsie kan leiden tot ernstige ziekteverschijnselen bij de moeder en tot vermindering van de groei van de foetus met uiteindelijk zuurstoftekort en foetale sterfte. In Gebu Prikbord 1991; 25: 54-55 en Gebu 1994; 28: 11 werd geconcludeerd dat de resultaten van enkele grote onderzoeken moesten worden afgewacht, voordat er meer duidelijkheid zou bestaan over het nut van de toepassing van laaggedoseerd acetylsalicylzuur ter preventie van preëclampsie.

Recent verschenen de resultaten van het grote CLASP-onderzoek.¹ Hieraan werd over een periode van vijf jaar deelgenomen door 9364 vrouwen met een verhoogd risico op preëclampsie en intra-uteriene groeivertraging. Ons land was vertegenwoordigd met 486 vrouwen in 20 ziekenhuizen. In het onderzoek kregen alle vrouwen na randomisatie acetylsalicylzuur 60 mg/dag of een placebo. Bij 74% van hen betrof het profylaxe en bij 11% behandeling van preëclampsie. Bij 12% was sprake van profylaxe en bij 3% van behandeling van intra-uteriene groeivertraging. De profylactische toediening begon gemiddeld in de 19^e zwangerschapsweek, de behandeling tussen de 24^e en de 28^e week. Het profylactische gebruik van acetylsalicylzuur ging samen met het optreden van preëclampsie met proteïnurie bij 6,7% van de vrouwen, het gebruik van placebo bij 7,6%. Deze vermindering van de incidentie met 13% was niet significant. Ook de vermindering van 11% in het optreden van foetale groeivertraging en van 21% in die van doodgeboorte en neonatale sterfte was niet significant. Acetylsalicylzuur verminderde wel significant de kans op vroeggeboorte (vóór 37 weken), namelijk van 22,2 naar 19,7 per 100 vrouwen. Zwangeren die profylactisch acetylsalicylzuur gebruikten toonden, in vergelijking met hen die placebo kregen, een significante trend om preëclampsie later in de zwangerschap te ontwikkelen. Het optreden van doodgeboorte en neonatale sterfte vóór de 32^e zwangerschapsweek

was 5,3% bij vrouwen die profylactisch acetylsalicylzuur gebruikten en 10,6% bij de placebogroep. Er kon geen effect van de therapeutische toepassing van acetylsalicylzuur op de bovengenoemde uitkomsten worden aangetoond.

Het gebruik van acetylsalicylzuur gaf geen aanleiding tot een significante toename van placentaire bloedingen of van bloedingen tijdens het voorbereiden van epidurale anesthesie. Wel nam de noodzaak toe om na de bevalling bloedtransfusie toe te dienen. Het laaggedoseerde acetylsalicylzuur was in het algemeen veilig voor de foetus en de baby, zonder dat er een toegenomen kans op bloedingen werd geconstateerd.

De bevindingen pleiten tegen het routinematig profylactisch of therapeutisch gebruik van acetylsalicylzuur bij alle vrouwen die een risico hebben op preëclampsie of intra-uteriene groeivertraging. Profylactische toepassing van laaggedoseerd acetylsalicylzuur lijkt wel gerechtvaardigd bij vrouwen met een hoog risico op het vroeg in de zwangerschap, vóór de 32^e week, optreden van preëclampsie. Tot de vrouwen met een dergelijk hoog risico kan men hen rekenen, die bij een eerdere zwangerschap in een vroeg stadium preëclampsie ontwikkelden, en vrouwen met een ernstige hypertensie of nierziekte voorafgaande aan de zwangerschap. Bij hen is het aangewezen om de profylactische toepassing aan het begin van het tweede trimester te starten.

Voor het feit dat deze resultaten duidelijk minder positief zijn dan die van een aantal eerdere onderzoeken, zijn diverse verklaringen mogelijk.² In de eerste plaats is het huidige onderzoek vele malen groter, zodat de vraagstelling uitgebreider kon worden beantwoord. Verder bestaat er een neiging om positieve resultaten eerder te publiceren dan negatieve. In vele andere onderzoeken zijn voorts patiënten met een verhoogd risico geselecteerd met behulp van voorspellende tests, zoals de angiotensine II- en uteroplacentaire Doppler-test.² Tenslotte zijn in de loop van het onderzoek steeds meer vrouwen met een betrekkelijk laag risico op preëclampsie en/of foetale groeivertraging opgenomen. Dit blijkt onder meer uit het feit dat de perinatale sterfte bij de eerste 4000 vrouwen 40 per 1000 bedroeg, bij de laatste 5000 zwangeren 18 per 1000. Op grond van andere publikaties zijn tijdens het onderzoek veel artsen overtuigd geraakt van het nut van profylactische toepassing van een lage dosis acetylsalicylzuur. Zij heb-

ben daarom aan de zwangeren met een sterk verhoogd risico acetylsalicylzuur voorgeschreven in plaats van ze aan te melden voor het placebogecontroleerde CLASP-onderzoek.³

1. Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-629.
2. Darling M, Higgins J. CLASP: millstone or milestone? *Lancet* 1994; 343: 616-617.
3. Bremer HA, Wallenburg HCS. Low-dose aspirin in pregnancy: changes in patterns of prescription in the Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 52: 29-33.

Prozac®: antidepressivum of kruid van Polydamna?

De oude Egyptenaren haalden uit Cyprus een papaverextract om hun pijn te stillen. Wij hanteren tegenwoordig niet alleen nog steeds deze toepassing van opiaten, maar lijken ook een ander antiek gebruik over te nemen. Homerus beschrijft in de *Odyssee* (IV: 219-233) hoe Helena van Sparta de vermoeide en, vanwege de verloren gewaande Odysseus, bedroefde helden van Troje troost. Zij doet dit door het opiaat bevattende kruid van de Egyptische Polydamna door de wijn te mengen. Het is namelijk '... een geneesmiddel om alle pijn en wrok te stillen en om alles wat verdriet doet te vergeten. Iemand die hiervan een slok neemt zal geen traan laten, ook al sterft zijn eigen vader en moeder ...'. Afgaande op recente berichten in de media lijkt fluoxetine (Prozac®) deze dubbelrol van papaver te hebben overgenomen.

Het middel is geregistreerd als antidepressivum (Gebu Prikbord 1992; 26: 29-32) en onlangs is de indicatie officieel uitgebreid met boulimia nervosa (Gebu 1993; 27: 98-99). De meest recente slagzin over fluoxetine luidt echter: 'De wetenschap laat u uw persoonlijkheid veranderen met een pil.'¹ In een Amerikaanse best-seller schrijft een psychiater aan het middel 'transformerende krachten' toe.² Ook zou fluoxetine 'verder gaan dan een ziekte genezen door de persoonlijkheid te veranderen' en zou het een middel zijn 'in de strijd om zichzelf te begrijpen'.² Wat is het wetenschappelijk gehalte van deze voorstellingen?

Farmacotherapie van echte persoonlijkheidsstoornissen heeft een beperkt resultaat.³ Als klein onderdeel van een onderzoek naar de relatie tussen depressie en persoonlijkheid, wordt gemeld dat bepaalde persoonlijkheidsaspecten, namelijk extraversie, somatisering en negativisme door fluoxetine verbeteren.⁴ In de me-

diaberichten betreft het in feite ook geen stoornissen, maar polijstwerk van schoonheidsfoutjes, met andere woorden cosmetische psychofarmacologie. Terwijl onze voorvaders zich bezorgd afvroegen waar hun volgende maaltijd vandaan moest komen, piekeren wij over ons uiterlijk en onze levensstijl.⁵ Zo'n 30 jaar geleden, in het tijdperk van de benzodiazepinen, werd reeds gewaarschuwd voor de keerzijde van nieuwe farmacologische methoden: 'we zullen worden 'genezen' door ongevoelig te worden voor conflicten in plaats van ze onder ogen te zien en te begrijpen wat er verkeerd is aan onze levensstijl. In plaats van ons te realiseren dat er omstandigheden zijn die een houding van schuld, berouw, schaamte, angst of onrechtvaardigheid rechtvaardigen, behandelen we ze voortaan als ongelegen komende symptomen die moeten worden verdreven met een tranquillizer, of nu fluoxetine'⁵

De vraag rijst welke indicatie de betrokken voorschrijvers hanteren in deze tijd, waarin elk onderzoek vooraf dient te worden onderworpen aan het oordeel van een medisch-ethische commissie? Hoe zijn de bijwerkingen ethisch te verantwoorden bij niet-geregistreerde en mogelijk dubieus pathologische of oneigenlijke indicaties? Geneesmiddelen zijn geïndiceerd bij stoornissen. Bepalen de media of gedegen onderzoek de indicatie tot prescriptie?

Het eerste protest is er al.⁶ De State Board of Psychology van de staat Washington heeft een klinisch psycholoog aangeklaagd, die huisartsen in een stadje van 21.000 inwoners had weten te overtuigen om aan maar liefst 600 personen fluoxetine voor te schrijven.

1. Beyond Prozac. Shy? Forgetful? Anxious? Fearful? Obsessed? Newsweek February 7, 1994.
2. Kramer PD. Listening to Prozac. London: Fourth Estate, 1994.
3. Gilin MJ. Pharmacotherapy of personality disorders: conceptual framework and clinical strategies. J Clin Psychopharmacol 1993; 13: 343-354.
4. Dekker W, Dekker J, Jonghe F de. Persoonlijkheid en depressie. Tijdschr Psychiat 1994; 36: 118-130.
5. Artificial paradise encapsulated. Lancet 1994; 343: 865-866.
6. McBride G. America goes crazy for 'the happy pill'. Br Med J 1994; 308: 665.

FTO

Voorschrijfgedrag bij urineweginfecties

FTO-groep 'Maasland' bestaat uit twee apothekers en zes huisartsen. De sfeer in de groep is goed en men is bereid het eigen voorschrijfgedrag ter discussie te stellen. Voor de bijeenkomst met het onderwerp uri-

neweginfecties wordt daarom gebruik gemaakt van prescriptiecijfers. Men betreft een FTO-adviseur van Stichting O&O bij de voorbereiding. Deze adviseert hoe het onderwerp het beste kan worden besproken.

De voorbereiding

De apotheker heeft de relevante passages van het Farmacotherapeutisch Kompas en de huisarts de NHG-Standaard doorgenomen. Vooraf heeft de adviseur aan iedereen de brochure over antimicrobiële middelen bij urineweginfecties uit de reeks van de onafhankelijke 'Adviezen voor Farmacotherapie' toegestuurd. Tijdens de voorbereiding wordt het onderwerp afgebakend en het doel van de FTO-bijeenkomst vastgesteld: het gezamenlijk bepalen van de voorkeursmedicatie en het maken van afspraken over de kuurlengte van de therapie bij urineweginfecties. De adviseur brengt algemene aandachtspunten in bij het voorschrijven van de middelen bij urineweginfecties. De punten bevatten de ervaring van andere FTO-groepen:

1. Er kunnen tussen huisartsen onderling veel verschillen zijn in de aard van de middelen die zij voorschrijven.
2. Er wordt nogal eens tweede-lijnsmedicatie voorgeschreven en dit gebeurt menigmaal zonder dat de vereiste diagnostiek is verricht.
3. De in de NHG-Standaard aangegeven kuurlengte van drie dagen wordt niet altijd gehanteerd.
4. Niet iedere huisarts houdt zich aan de aanbevolen dosering.
5. Er worden relatief veel specialités voorgeschreven.

Vervolgens licht de adviseur toe welke punten aan de hand van prescriptiecijfers, zichtbaar gemaakt kunnen worden. Dit kunnen cijfers zijn over:

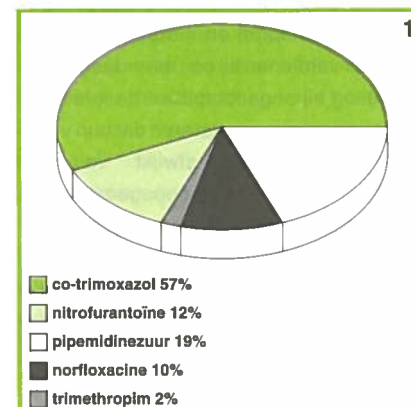
- preparaatkeuze en assortimentbreedte, uitgedrukt in aantal voorschriften per 1000 patiënten (deze geven inzicht in 1 en 2);
- kuurlengte, uitgedrukt in aantal dagen (inzicht in 3);
- dosering, uitgedrukt in 'defined daily dose' (DDD) (inzicht in 4);
- kosten, uitgedrukt in guldens per DDD (inzicht in 5).

De apotheker heeft een eerste uitdraai gemaakt van alle gegevens die betrekking hebben op de prescriptie bij dit onderwerp. Omdat de computer met de beschikbare programmatuur de gemiddelde dagdosering (DDD) nog niet kan berekenen, moet deze buiten de discussie blijven. Uit het ruwe materiaal valt te concluderen

dat de medicatie verschilt van hetgeen de Standaard adviseert. Niemand schrijft sulfamethizol voor, terwijl dat volgens de Standaard wel een voorkeurspreparaat is. Van de sulfonamiden is bekend dat er, hoewel dit per regio kan verschillen, nogal eens resistentie wordt gezien. Opvallend is verder het hoge aandeel van de chinolonen, namelijk pipemidinezuur en norfloxacin. Aangezien deze middelen pas dienen te worden voorgeschreven na een kweek en bij gecompliceerde infecties, is het zinvol om na te gaan of dit ook daadwerkelijk is gebeurd. Ook blijkt dat co-trimoxazol veel wordt voorgeschreven. Helaas is in het bestand van de apotheker geen koppeling mogelijk met de indicatie. Co-trimoxazol wordt voornamelijk toegepast bij luchtweginfecties maar heeft ook een plaats bij gecompliceerde urineweginfecties, met name bij de kleine groep van bejaarde mannen met verminderde weerstand. Omdat gecompliceerde urineweginfecties in de huisartsenpraktijk weinig vóórkomen, besluit men deze niet in het FTO aan de orde te stellen. De centrale vraag tijdens de bijeenkomst wordt als volgt bepaald: 'Kent men de NHG-Standaard op het vlak van de ongecompliceerde urineweginfecties, en zo ja, waarom wijkt men af van de voorkeursmedicatie die hierin is opgenomen?'

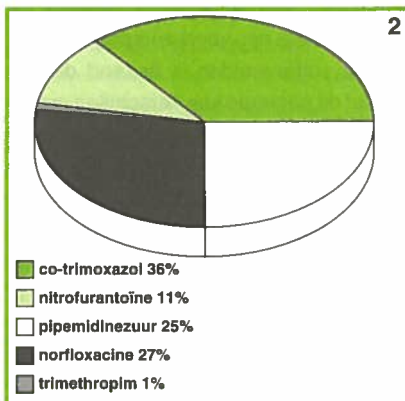
De FTO-bijeenkomst

Tijdens de FTO-bijeenkomst wordt onder leiding van de huisarts-voorbereider aan elke huisarts gevraagd om een schatting te maken van de hoeveelheid verschillende door hem voorgeschreven antibiotica en het aandeel trimethoprim en nitrofurantoïne op het totale aantal. De apotheker presenteert daarna het groepsoverzicht over de werkelijke preparaatkeuze (grafiek 1).

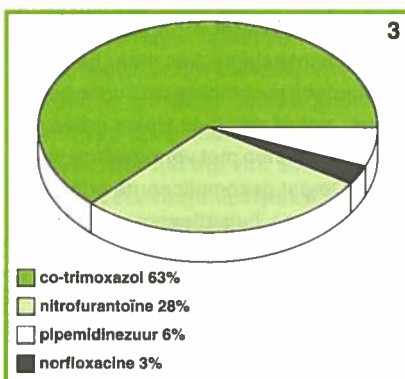


Antimicrobiële middelen bij urineweginfecties in %
Totaal huisartsengroep Maasland 1993

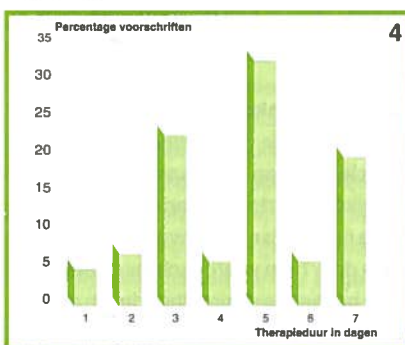
Elke huisarts krijgt separaat zijn eigen overzicht (grafiek 2 en 3).



Antimicrobiële middelen bij urineweginfecties in %
Huisarts 1 1993



Antimicrobiële middelen bij urineweginfecties in %
Huisarts 2 1993



Kuurlengte trimethoprim
FTO-Maasland, Jan-mrt 1993

Vervolgens wordt de kennis van de Standaard opgefrist. Zo brengt de huisarts-voorbereider in dat, gezien de effectiviteit en resistentie-ontwikkeling, sulfamethizol, trimethoprim en nitrofurantoïne de voorkeur verdienen bij een meerdaagse behandeling bij ongecompliceerde infecties. Twee huisartsen constateren dat hun voorschrijfgedrag sterk afwijkt van de Standaard en van het groeps gemiddelde. Met name nitrofurantoïne schrijven zij in verband met de bijwerkingen nauwelijks voor. In de discussie concludeert men dat de bijwerkingen verband moeten houden met de hoge dosering van 4 dd 100 mg, waar de Standaard 4 dd 50 mg aanbeveelt. De twee huisartsen zeggen toe hun prescriptiebeleid te herzien.

Het blijkt dat met name bij trimethoprim wordt afgeweken van de aanbevolen kuurlengte. Om dit zichtbaar te maken presenteert de apotheker een staafdiagram waarin het percentage voorschriften is afgezet tegen de therapieduur (grafiek 4). Er is in de loop der jaren een verschuiving waar te nemen van vijfdaagse naar drie-daagse kuren. Naar aanleiding hiervan worden ervaringen uitgewisseld over het effect van de drie-daagse kuur. Verder wordt er doorgevraagd naar het motief van het afwijken van de drie-daagse kuur naar beneden en naar boven. Bij de één- en tweedaagse kuren blijkt het om herhalingsrecepten te gaan voor aanvullende behandeling. Als argument voor een vijfdaagse kuur wordt onder meer de druk die de patiënt tijdens het consult uitoefent, genoemd. Omdat blijkt dat het hanteren van verschillende kuurlengtes verwarrend kan werken voor de patiënten in deze kleine dorpsgemeenschap, wordt besloten zoveel mogelijk één lijn te trekken in de behandeling. Bovendien zal bij de patiëntenvoorlichting in het vervolg meer aandacht worden besteed aan het najffect van de infectie, dat, ongeacht de lengte van de kuur, drie tot vier dagen aanhoudt. De groep besluit om alleen nog maar drie-, en bij uitzondering vijfdaagse kuren voor te schrijven. Aangezien sommige huisartsen behoefte hebben uit te kunnen wijken naar een vijfdaagse kuur, wordt gezamenlijk bepaald onder welke condities dat aan de orde kan zijn. Bij zwangere vrouwen wordt amoxicilline voorgeschreven met een kuurlengte van vijf dagen. Twee artsen bedingen bij hardnekkige recidieven een uitwijkmogelijkheid naar een vijfdaagse kuur.

De apotheker licht aan de hand van het overzicht uit het Farmacotherapeutisch Kompas toe dat er een substantieel bedrag te besparen is als er generiek kan worden afgeleverd. Omdat dit als gelijkwaardig is te beschouwen en de besparing een aanzienlijk bedrag betreft, besluiten de aanwezigen tot generieke aflevering.

Omdat de geneesmiddelen bij urineweginfecties relatief veel worden voorgeschreven, besluit men reeds over een half jaar de afspraken te evalueren.

Besproken geneesmiddelen[®] bij urineweginfecties

Foliumzuurantagonisten
sulfamethizol (merkloos, div. fabr.)
trimethoprim (merkloos, div. fabr., Monotrim, Wellcoprim)
trimethoprim/sulfomethoxazol = co-trimoxazol (merkloos, div. fabr., Bactrimel, Eusaprim, Sulfitrim, Trimoxol)
Chinolonen
norfloxacin (Noroxin)
pipemidinezuur (Pipram)
Overige middelen
nitrofurantoïne (merkloos, div. fabr., Furadantine (MC)

GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 mei 1994 weer een aantal zaken veranderd. In deze rubriek noemen we enkele interessante wijzigingen. Plaatsing in het GVS hoeft niet automatisch te betekenen dat het produkt al in de handel is.

Ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Loprox[®] hydrofiele crème 10 mg/g met als werkzame stof het antimycoticum ciclopirox, is geplaatst in de groep van de imidazolen. De wijze en het spectrum van werking zijn vergelijkbaar met die van de andere stoffen in deze groep.

Procyt[®], tablet 200 µg met als werkzame stof misoprostol, is geplaatst in een nieuw gevormde groep tezamen met Cytotec[®] tablet 200 µg, dat eveneens misoprostol bevat. Misoprostol wordt toegepast om de bijwerkingen van NSAID's op de maag tegen te gaan.

BOEKENPLANK

Advisering bij eenvoudige kwalen

De onafhankelijke Stichting Apothekers in Loondienst en de Werkgroep Farmacie Nederland hebben een herziene balieklapper uitgegeven. Deze is bestemd om huisartsassistenten en apotheekmedewerkers behulpzaam te zijn bij het beantwoorden van vragen over veel voorkomende, eenvoudige kwalen. In een overzichtelijke vaste pagina-indeling wordt bij elke kwaal eerst kort ingegaan op de mogelijke oorzaken, de achtergronden, en op de verschillende klachten die zich erbij kunnen voordoen. Vervolgens geeft de klapper adviezen voor niet-medicamenteuze therapie. Tenslotte volgt welke zonder recept verkrijgbare geneesmiddelen zijn af te raden en welke zijn aan te raden. Meestal zijn de adviezen goed van inhoud en worden ze met redenen omkleed. In totaal behandelt de klapper zo'n 100 kwalen, variërend van aambeien tot nervositeit en schaafwonden. Apart wordt ruim aandacht besteed aan de volgende onderwerpen: cara-inhalatietherapie, zwangerschapstests, het kraampakket, baby en voeding, urinewegcatheters, insuline, vergiftigingen, verre reizen, de verbandtrommel en sportletsels.

De balieklapper kan worden besteld bij: SAL, Stationsplein 9, 2801 AK Gouda (01820-82800). Kosten: f 58,75.