

53 **INVLOED VAN GENEES- EN GENOTMIDDELEN OP DE SEKSUELE FUNCTIES**

PRIKBORD

57 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**
Azitromycine (Zithromax[®]) macrolide-antibioticum
Fluticason (Flixotide[®]) inhalatiecorticosteroïde

58 **VARIATIES**
Temazepam tabletten

58 **LET OP!**
Eén interactiebestand van de Federatie van Nederlandse Thrombosediensten en de KNMP-Genesmiddelen­databank

59 **ALLERLEI**
Insuline: intensieve behandeling niet voor iedereen

60 **MAGISTRAAL**
Dimethylsulfoxide 50% bij acute reflexdystrofie

60 **GVS IN HET KORT**
Wijzigingen juni 1994

60 **PROMOTIONELE ACTIVITEITEN**
Posttherpetische pijn blijft ook met aciclovir (Zovirax[®]) bestaan

61 **BOEKENPLANK**
Acute pijn bij kinderen
Good Clinical Practice (GCP)

Invloed van genees- en genotmiddelen op de seksuele functies*

Inleiding

In Gebu 1985; 19: 13-18 werd beschreven welke mechanismen mogelijk een rol spelen bij het seksuele functioneren en welke invloed geneesmiddelen hierop kunnen uitoefenen. Sindsdien zijn vele nieuwe geneesmiddelen geïntroduceerd en vele bijwerkingen op de seksualiteit bekend geworden. Verder is de belangstelling van artsen voor de kwaliteit van het leven van zieke mensen toegenomen. Die gestegen interesse heeft onder meer geleid tot het opnemen van vragen over seksuele dysfuncties in enkele gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met antihypertensiva.¹ Bijsluiterteksten vermelden, vaker dan in het verleden, mogelijke seksuele bijwerkingen. Het betreft dan in de regel spontane meldingen van gebruikers, die veelal niet door onderzoek zijn gestaafd, maar eventueel wel zijn te verklaren door het werkingsmechanisme van het geneesmiddel. Nog steeds wordt doorgaans geen systematisch onderzoek gedaan naar seksueel dysfunctioneren ten gevolge van geneesmiddelengebruik. Onderzoeken naar de gevolgen op de lange termijn zijn schaars.

Opvallend is dat de meeste aandacht gericht is op de seksuele dysfuncties van mannen. Mogelijk is de reden hiervoor dat het uitblijven van de erectie of de ejaculatie door het stellen van directe vragen eenvoudiger aan het licht is te brengen dan de lubricatie van de schede of de kwaliteit van het orgasme van de vrouw.¹

Seksuele dysfunctie door geneesmiddelen kan het levensgeluk van patiënten en de relatie met hun partners verstoren en kan een belangrijke oorzaak van slechte therapietrouw zijn. In dit licht bezien is het belangrijk hier tijdens het voorschrijven expliciet bij stil te staan. Stoornissen in de seksualiteit worden nog te vaak omschreven in vage termen, zoals seksuele stoornissen of dysfuncties, en ejaculatiestoornissen. Deze laatste mogen niet gelijk worden gesteld met orgasmestoornissen. Het is van groot belang te beschrijven wat de stoornissen precies inhouden. Artsen dienen hier exact en gedetailleerd naar te vragen, rekening houdend met de verschillende fasen van de seksuele responscyclus.

Gaat het om afname of verlies van libido? Zijn er problemen met de seksuele opwinding: bij mannen moeite met het stijf worden of blijven van de penis, bij vrouwen de zwelling van clitoris en labia, en het minder vochtig worden van de vagina? Of zijn er specifieke orgasme- en/of ejaculatiemoeilijkheden? ■

Factoren die van invloed zijn op het seksuele functioneren

Zowel lichamelijke, psychische, relationele als sociale factoren bepalen het seksueel functioneren van mannen en vrouwen. Dit artikel beperkt zich tot de farmacologische effecten van geneesmiddelen en drugs, en in hoofdzaak de lichamelijke factoren. Voor een uitgebreide beschrijving van de anatomie, de fysiologie en de rol van neurotransmitters wordt verwezen naar het boek 'Seksuologie voor de arts'.²

Seksuele dysfuncties worden doorgaans veroorzaakt door een combinatie van factoren. Ziekten, operaties en geneesmiddelen kunnen de seksuele responscyclus negatief beïnvloeden.

Maar ook leeftijd en leefgewoonten spelen een rol. Het ouder worden vertraagt doorgaans de seksuele reacties en maakt ze minder intens. Alcohol, roken en andere recreatieve drugs kunnen eveneens invloed hebben op het seksuele functioneren. De invloed van recreatieve drugs op het seksuele functioneren hangt onder meer af van de wijze van gebruiken (roken, snuiven, intraveneus) en van de hoogte van de dosis. Bovendien is het niet uitzonderlijk dat er meerdere drugs tegelijk worden gebruikt. Onderzoek onder druggebruikers is moeilijk en berust meestal op retrospectieve rapportage. Vandaar dat de gegevens nogal eens tegengesteld zijn. De lijst van geneesmiddelen aan het einde van dit artikel is bedoeld als een indicatie. In een anamnese bij seksueel dysfunctioneren horen ook vragen over het gebruik van recreatieve drugs.

In de praktijk is de mate waarin elk van de factoren afzonderlijk de seksualiteit beïnvloedt moeilijk te bepalen. Zo heeft bijvoorbeeld een aantal mannen met hypertensie last van erectieproblemen. Deze problemen kunnen verdwijnen als de tensie zich normaliseert door medicamenteuze therapie. Andere mannen krijgen pas erectieproblemen nadat zij zijn gestart met de therapie die hun tensie moet regelen. Het geneesmiddel kan de onderliggende stoornis ook duidelijker maken. Het is daarom niet altijd mogelijk vast te stellen in welke mate de hypertensie en in welke mate het geneesmiddel hier een rol speelt. Dit is in een aantal gevallen wel mogelijk door middel van herhaalde blootstelling. Het seksuele probleem is soms eenvoudig op te lossen door het bewuste middel weg te laten, of door het verlagen van de dosering, of door het kiezen van een ander geneesmiddel met dezelfde werking, maar met een ander werkingsmechanisme.

De belangrijkste lichamelijke systemen die een rol spelen bij het seksuele functioneren zijn het hormonale en het vasculaire, en het centraal en het autonoom zenuwstelsel. De werking van de geneesmiddelen op deze onderdelen wordt kort besproken, waarbij achtereenvolgens het effect op de seksualiteit van mannen en van vrouwen aandacht krijgt.³ ■

Hormonaal systeem

Mannen. Testosteron werkt vermoedelijk in de menselijke hersenen stimulerend op het seksuele verlangen. Het is nog niet bekend welke hersenstructuren hierbij een rol spelen. Ook is er een grote variabiliteit in normaalwaarden van de hoeveelheid testosteron. Voor zover bekend komen duidelijke seksuele problemen eigenlijk alleen bij een ernstige testosterondeficiëntie voor. Afhankelijk van het tekort varieert het probleem van libidoverlies tot eventueel verschromping van de testes.

De rol van *prolactine* is evenmin precies duidelijk. Bij mannen met ernstige hyperprolactinemie komen verminderde libido en erectie- en orgasmeproblemen frequent voor, maar niet alle mannen hebben er last van. Men neemt aan dat een te hoog prolactinegehalte de libido kan verlagen via vermindering van het dopaminegehalte in de hersenen of via de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron, hetgeen leidt tot verlaging van het serumtestosteron. De erectie- en de orgasmeproblemen zouden dan secundair zijn aan het libidoverlies.

Vrouwen. Androgenen spelen bij vrouwen waarschijnlijk een veel kleinere rol dan bij mannen. Er moet een ernstig tekort zijn voordat er libido- en orgasmeproblemen ontstaan. Het syndroom van androgeendeficiëntie is beschreven bij vrouwen met een

* Mw M.C.T. Moors-Mommers, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

mammacarcinoom, die werden behandeld met cytostatica.⁴ Deze vrouwen leden aan libidoverlies, hadden minder seksueel plezier en minder fantasieën, ervoeren geringere clitorissensaties en kwamen moeilijker tot orgasme. Vrouwen met een aangetoond tekort aan testosteron kregen testosteroninjecties, waarna hun seksuele problemen verdwenen.

Oestrogenen zijn belangrijk voor de seksuele opwinding van vrouwen. Een tekort aan oestrogenen, bijvoorbeeld na de menopauze, leidt tot atrofie van de vagina en tot een verminderde lubricatie. Tamoxifen, een anti-oestrogeen toegepast bij hormoongevoelig mammacarcinoom, veroorzaakt bijvoorbeeld een pijnlijke, krimpde vagina, libidoverlies, verminderde lubricatie en maakt het bereiken van een orgasme moeilijker.

Ook bij de vrouwelijke seksualiteit is de rol van *prolactine* nog onduidelijk. Wel is bekend dat hyperprolactinemie ook bij vrouwen een verlaging van de libido kan veroorzaken.

Geneesmiddelen die mogelijk via een inwerking op hormonen seksuele bijwerkingen kunnen veroorzaken zijn: methyl-dopa, fenothiazinen, butyrofenonen, spironolacton, digoxine, tricyclische antidepressiva, benzodiazepinen, cimetidine, opiaten, progestagenen en oestrogenen (zie lijst). Chronisch gebruik van alcohol resulteert in een verstoord oestrogeenmetabolisme en in hyperprolactinemie. ■

Vasculaire factoren

Het is bekend dat vasculaire aandoeningen bij mannen met name erectiestoornissen kunnen veroorzaken. Geneesmiddelen die hierbij worden gebruikt, zoals antihypertensiva, kunnen echter zelf ook seksuele bijwerkingen hebben. Zij verstoren de neurologische regulatie van de bloedstroom. Over de invloed van vasculaire factoren op de seksualiteit van vrouwen is weinig tot niets bekend. Aangezien men veronderstelt dat de zenuw- en bloedvoorziening van de clitoris analoog is aan die van de penis, is het echter waarschijnlijk dat dezelfde invloed optreedt. ■

Neurologische factoren

Libido. Er is nog weinig bekend over de wijze waarop neurologische ziekten en neurotransmitters een rol spelen bij de libido. Bij mannen kan een verminderd libido optreden bij opiaten, alcohol, β -blokkers, methyl-dopa, fenothiazinen, barbituraten, butyrofenonen, tricyclische antidepressiva, benzodiazepinen en lithium. Ook bij het gebruik van serotonine-heropnameremmers worden frequent klachten vernomen. Onder meer fluoxetine kan een verminderd libido geven.⁵ Bij alcohol en andere CZS-dempende middelen (barbituraten, benzodiazepinen) is het effect dosisafhankelijk. In lage hoeveelheden kan de libido toenemen. Levodopa en bromocriptine worden beschouwd als centraal werkende afrodisiaca.

Over de invloed van neurologische factoren op de libido bij vrouwen is vrijwel niets bekend.

Erectie van de penis. Deze wordt veroorzaakt door een toename van de bloedstroom in de corpora cavernosa. Er is een uitgebreide adrenerge innervatie van de bloedvaten die de penis verzorgen. Stimulatie van β_2 -adrenoreceptoren bevordert een erectie en via α -adrenerge banen wordt deze geremd. Het staat vast dat niet-adrenerge en niet-cholinerge verslapping van caverneuze gladde musculatuur, waardoor de corpora cavernosa zich kunnen vullen, een essentiële rol speelt bij de erectie. Waarschijnlijk is hierbij het Vaso-actief Intestinale Peptide (VIP) betrokken.

Omdat zoveel mechanismen een rol kunnen spelen zijn er verschillende geneesmiddelen die een negatieve invloed hebben,

zoals antihypertensiva, calciumantagonisten, β -blokkers, neuroleptica, tricyclische antidepressiva, MAO-remmers, lithium en cytostatica. Ook bij alcohol treden deze stoornissen op.

Lubricatie van de vagina. Over de farmacologische mechanismen van de seksuele (dys)functies ten gevolge van geneesmiddelen bij vrouwen is nog minder bekend. De activering van het sympathische systeem is belangrijk en waarschijnlijk is het VIP betrokken bij de vasodilatatie. Men mag aannemen dat geneesmiddelen die opwindingsproblemen bij mannen veroorzaken dit ook doen bij vrouwen, maar onderzoeksgegevens hierover ontbreken.

Ejaculatie en orgasme bij mannen. De emissie van zaadvocht vindt plaats via sympathische zenuwen die werken op de α -receptoren. De ejaculatie wordt somatisch geïnnerveerd. In het zaadvocht bevindt zich een grote hoeveelheid prostaglandinen die waarschijnlijk zijn betrokken bij de ejaculatie. De gevoelsensatie van klaarkomen zou tot stand komen via de nervus pudendus en het centraal zenuwstelsel. In de literatuur wordt doorgaans alleen gesproken over ejaculatie- of orgasmestoornissen. Men maakt geen onderscheid tussen het gevoel van orgasme, een vertraagd orgasme of een afwezige ejaculatie: het droge orgasme. Hierbij ervaart de man wel de contracties en het gevoel van klaarkomen, maar ontbreekt de antegrade ejaculatie. Dit kan berusten op het feit dat er geen emissie plaatsvindt, omdat de gladde spieren van de prostaat en de vesiculae seminales zijn verlamd door een ernstige verstoring van de adrenerge transmissie, bijvoorbeeld door het gebruik van α -blokkers. Het is ook mogelijk dat deze transmissie is verminderd, waarbij wel een emissie plaatsvindt maar geen sluiting van de blaashals, zoals door thioridazine kan optreden. Het semen komt in de urineblaas terecht: retrograde ejaculatie.

Geneesmiddelen die de intensiteit van het orgasmegevoel kunnen verminderen of uitdoven, zijn tricyclische antidepressiva, MAO-remmers, neuroleptica (m.n. thioridazine), fenoxylbenzamine, trazodon, guanethidine en calciumantagonisten.³ Een vertraagd orgasme kan voorkomen bij het gebruik van guanethidine, tricyclische antidepressiva, MAO-remmers en thioridazine. Een droog orgasme kan optreden bij gebruik van tricyclische antidepressiva, MAO-remmers, neuroleptica, fenoxylbenzamine, guanethidine, calciumantagonisten en chemotherapeutica. Stimulatie van emissie en antegrade ejaculatie kunnen worden bereikt met efedrine en imipramine. Onder meer bij multiple-sclerosepatiënten worden deze als therapeuticum gebruikt.

Orgasme bij vrouwen. Men neemt aan dat bij de vrouw de fysiologie van het orgasme en de verstoring ervan door geneesmiddelen grotendeels analoog verlopen aan die bij de man. Bovendien wijst de literatuur uit dat veel geneesmiddelen die bij de man kunnen leiden tot stoornissen van erectie en ejaculatie, bij de vrouw zijn geassocieerd met anorgasmie. Het is ook mogelijk dat de medicatie allereerst libidoverlies en verminderde seksuele opwinding veroorzaakt en dat anorgasmie een gevolg daarvan is. Het gaat vooral om tricyclische antidepressiva, MAO-remmers en neuroleptica. Trazodon, dat het prolactinegehalte vermindert en de heropname van serotonine voorkomt, zou de libido en de frequentie van het orgasme doen toenemen.

Priapisme is een aanhoudende, pijnlijke erectie als gevolg van belemmerde afvoer van bloed uit de corpora cavernosa. Dit kan bij verschillende geneesmiddelen voorkomen. Als deze toestand te lang aanhoudt kan chirurgisch ingrijpen noodzakelijk zijn om trombose te voorkomen en de erectiele functie te behouden. ■

De lijst met geneesmiddelen

Aan het einde van dit artikel is een lijst geplaatst met geneesmiddelen en drugs die mogelijk seksuele bijwerkingen hebben. De

gegevens zijn gebaseerd op bijsluiterteksten, onderzoeksverslagen,⁶⁻⁹ overzichtsartikelen¹⁵ en een boek.¹⁵

De lijst is bedoeld om snel te kunnen opzoeken of (groepen) geneesmiddelen mogelijkwijs een rol kunnen spelen bij seksueel dysfunctioneren. Een middel dat in de lijst is opgenomen, hoeft niet per se bij iedere gebruiker een seksuele bijwerking te veroorzaken. Chronisch zieken die meerdere geneesmiddelen gebruiken zullen vaker bijwerkingen, dus ook seksuele, ondervinden. Sommige middelen veroorzaken vaker en ernstiger seksuele bijwerkingen dan andere. Vermelding in de lijst is soms gebaseerd op slechts enkele in de literatuur genoemde gevallen, maar het kan desondanks belangrijk zijn om er kennis van te nemen. ■

Trefwoorden: seksualiteit; invloed geneesmiddelen op de -; hormonen; neurologische factoren, vasculaire factoren

Samenvatting en conclusie

Veel geneesmiddelen, zoals antihypertensiva, antidepressiva, anxiolytica en neuroleptica kunnen het seksuele functioneren nadelig beïnvloeden. De gevolgen kunnen onder meer libidoverlies zijn, erectie- of ejaculatieproblemen bij de man en opwindings- of orgasme problemen bij de vrouw. Om hierover een bruikbaar oordeel te kunnen vormen, dient de voorschrijver gerichte vragen te stellen. Een integrale benadering, met name erkenning van de psychosociale problematiek, is belangrijk. De effecten van een geneesmiddel op de seksualiteit zijn soms moeilijk te onderscheiden van het ziektebeeld zelf, zoals bij depressie. De meeste effecten zijn reversibel bij staken van het geneesmiddel of verlaging van de dosering. ■

Literatuurreferenties

1. Fletcher A, Bulpitt CJ. Antihypertensive medication and sexual function. In: Bezemer W, Cohen-Kettenis P, Slob K, Son-Schoones N van, editors. Sex Matters. Amsterdam: Excerpta Medica, 1992. International Congress Series 983.
2. Stoockart R, Slob AK, Moors-Mommers MACT. Fysiologie en anatomie van de seksuele respons. Moors-Mommers MACT. Seksuele bijwerkingen van geneesmiddelen. In: Slob AK, Vink CW, Moors JPC, Everaerd W, redactie. Seksuologie voor de arts. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 1992: 44-89 en 250-257.
3. Schover L, Jensen SB. Sexuality and chronic illness. A comprehensive approach. New York: The Guilford Press, 1988.
4. Kaplan HS. A neglected issue: the sexual side effects of current treatments for breast cancer. J Sex Marital Ther 1992; 18: 3-19.
5. Brock GB, Lue TF. Drug-induced male sexual dysfunction. An update. Drug Safety 1993; 8: 414-426.
6. Chang SW, Fine R, Siegel D, Chesney M, Black D, Hulley SB. The impact of diuretic therapy on reported sexual function [zie commentaren]. Arch Intern Med 1991; 151: 2402-2408. Commentaar in: Arch Intern Med 1992; 152: 1097.
7. Bansal S. Sexual dysfunction in hypertensive men. A critical review of the literature. Hypertension 1988; 12: 1-10.
8. Hull PR, Vismer HF. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. Br J Dermatol 1992; 126 Suppl 39: 51-55.
9. Bulpitt CJ, Beevers DG, Butler A, Coles EC, Hunt D, Munro-Faure AD et al. The effects of anti-hypertensive drugs on sexual function in men and women: a report from the DHSS Hypertension Care Computing Project (DHCCP). J Hum Hypertens 1989; 3: 53-56.
10. Drugs that cause sexual dysfunction: an update. The Medical Letter. 1992; 34: 73-78.
11. Davies MA, D'Mello A. Drugs and sexual function. A pharmacological approach. Herts: Harpenden, 1986.
12. Beeley L. Drug-induced sexual dysfunction and infertility. In: Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions, Oxford: University Press, 1991.
13. Rosen RC. Alcohol and drug effects on sexual response: human experimental and clinical studies. In: Bancroft J, editor. Annual Review of Sex Research 1991; 11: 119-179. Iowa: The Society for the scientific study of sex.
14. Schlatmann TJM. Benigne prostaathyperplasie; aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling anno 1992. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 2414-2417.
15. Dukas MNG. Meyler's side effects of drugs. Amsterdam: Elsevier, 1992.

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 JRBJ Brouwers (vice-voorzitter), ziekenhuisapotheker/Heerenveen; S. Flikwaert, huisarts/Nijkerk; prof. dr FWJ Gribnau, internist/Nijmegen; prof. dr DE Grobbae, epidemioloog/Rotterdam; prof. dr CJ de Groot, kinderarts/Amsterdam; dr JVTH Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam; dr TJK Havinga, huisarts/Delfzijl; dr MJAJM Hoess, 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 Meester, cardioloog/Rotterdam; dr LD 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 Bijllevan, 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 Dukas, arts; mw MH van de Merwe, huisarts; WGM Toenders, apotheker; mw. JJ Doorschodt-van der Steenhoven, mw J Harting, mw M Kloppen. 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. Abonnementsprijs 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.



	Mannen			Vrouwen				Mannen			Vrouwen		
	libido	erectie	ejaculatie	libido	lubricatie	orgasme		libido	erectie	ejaculatie	libido	lubricatie	orgasme
↓	verminderde libido, minder erectie/lubricatie, ejaculatie/orgasmestoornissen						↑ ↓	zowel remming als bevordering gemeld					
⋮	spontane orgasmen/spontane ejaculaties						◀	retrograde ejaculatie					
↑	verhoogde libido, meer seksuele opwinding, verbetering orgasme						♦	priapisme					
ANALGETICA (centraal werkend)													
codeïne	↓						stanozolol	↑	♦				↑
methadon	↓	↓	↓			↓	HYPNOTICA EN SEDATIVA						
morfine	↓	↓	↓				barbituraten	↓	↑	↓			
ANALGETICA (perifeer werkend)							benzodiazepinen (zie anxiolytica)						
diclofenac	↓	↓					LITHIUM	↓	↓	↓			
fenylbutazon	↓	↓					PARKINSONMIDDELEN						
fiurbi profen	↓	↓					bromocriptine	↑	↓	↑			pijnlijke erectie clitoris
ibuprofen	↓	↓					levodopa	↑	♦	↓	↑		
indometacine	↓	↓					pergolide	↑	♦	⋮			
naproxen	↓	↓	↓				PSYCHOFARMACA (antidepressiva)						
piroxicam	↓	↓					tricyclische antidepressiva	↓	↑	↓			↓
ANTICONVULSIVA							(amitriptyline, clomipramine, desipramine, doxepine, imipramine*, maprotiline, nortriptyline, opipramol, trimipramine)						
carbamazepine		↓					* Van imipramine is tevens stimulatie van emissie en antegrade ejaculatie beschreven.						
fenytoïne	↓	↓	♦				serotonine-heropnameremmers						
primidon	↓	↓					fluoxetine	↓	↓	↓	↑		↓
ANTIHYPERTENSIVA (α-receptorblokkerend)							paroxetine				↓		↑
fenoxybenzamine							sertraline				↓		
ANTIHYPERTENSIVA (centraal werkend)							trazodon	↑	♦	↓	◀		pijnlijke erectie clitoris
clonidine	↓	↓	↓	◀		↓	PSYCHOFARMACA (anxiolytica)						
guanethidine	↓	↓	↓	◀		↓	benzodiazepinen	↓		↓			↑
methyl dopa	↓	↓	↓			↓	(alprazolam, brotizolam, chloordiazepoxide, flunitrazepam, clorazepaat, diazepam, flurazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam)						
reserpine	↓	↓	↓			↓	buspiron	↑	↑	♦			
ANTIHYPERTENSIVA (vaatverwijdend)							PSYCHOFARMACA (neuroleptica)						
hydralazine		↓	♦				fenothiazinederivaten						
prazosine		↓	♦				almemazine			↓			
ANTIHYPERTENSIVA (calciumantagonist)							chloorpromazine	↓	↓	♦	↓	◀	↓
nifedipine			♦				flufenazine	↓	↓	♦	↓	◀	↓
verapamil			↓				levomepromazine			↓	◀		
ANTIHYPERTENSIVA (β-receptorblokkerend)							perfenazine	↓	↓	↓			
atenolol	↓	↓					periclazine			↓			
metoprolol	↓	↓					pipotiazine			↓			
plindolol	↓	↓					thloridazine	↓	↓	♦	↓	◀	↓
propranolol	↓	↓				↓	trifluoperazine	↓	↓	↓	↑		↓
timolol (ook oogdruppels)	↓	↓				↓	trifluopromazine	↓	♦	◀			
labetalol (ook α-blokker)	↓	♦	↓			↓	thioxantheenderivaten						
ANTIHYPERTENSIVA (ACE-remmers)							chloorprotxeën	↓	↓	↓			↓
enalapril		↓					tiotxeën			↓	♦	◀	⋮
lisinopril		↓					zuclopentixol			↓	♦	◀	
perindopril		seksuele stoornissen					butyrofenonderivaten						
ANTIMYCOTICA							benperidol	↓	↓				
itraconazol		(impotentie)					broomperidol		↓				
CYTOSTATICA							droperidol	↓	↓				
buserelone	↓	↓				↓	haloperidol	↓	↓				pijnlijke ejaculatie
busulfan		↓					difenylbutylpiperidinderivaten						
oestramustine		↓					pimozide	↓	↓	↓			
goserelone	↓	↓				↓	clozapine		↓	♦			
interferon	↓	↓					flupentixol		↓	↓			
leuprorelone	↓	↓				↓	penfluridol		↓	↓			
megestrolacetaat		↓				↓	SPIERRELAXANTIA						
methotrexaat		↓	↓				baclofen		↓	↓			
nafareline		↓				↓	MIDDELEN TEGEN BENIGNE PROSTAATHYPERPLASIE						
tamoxifen		↓				↓	α-blokkers						
vincristine		↓	↓			↓	alfuzosine						◀
DIGITALISGLYCOSIDEN							fenoxybenzamine						◀
digoxine		↓	↓				prazosine			↓	♦		◀
DIURETICA (thiaziden en verwante verbindingen)							terazosine	↓	↓				◀
bendroflumethiazide		↓	↓				α-reductaseremmer						
chloortalidon		↓	↓				finasteride	↓	↓				minder ejaculaat
cyclopentiazide		↓	↓				DIVERSEN						
hydrochloorthiazide		↓	↓				amlodaron	↓	↓				
indapamide		↓	↓				clofbraat	↓	↓				
DIURETICA (kaliumparend)							disopyramide		↓				
amiloride		↓	↓				gemfibrozil	↓	↓				
spironolacton		↓	↓			↓	itraconazol	↓	↓				
DIURETICA							ketoconazol	↓	↓				
acetazolamide*		↓	↓				metoclopramide	↓	↓				
* Voor andere doeleinden toegepast, o.m. bij oogdrukverhoging; bij voorkeur niet chronisch geven.							mexiletine	↓	↓				
H₂-BLOKKERENDE STOFFEN (en andere maagpreparaten)							papaverine/fentolamine			↑	♦		
cimetidine		↓	↓			↓	propantheline			↓			
famotidine		↓	↓				sulfasalazine			↓			
nizatidine		↓	↓				terbinafine			↓			
omeprazol		pijnlijke nachtelijke erecties					DRUGS						
ranitidine		↓	↓				alcohol, weinig	↑	↑				↑
EETLUSTREMENDE MIDDELEN							alcohol, veel	↓	↓	↓			↓
fenturamine	↑	↓				↓	amfetamine (en verwante verbindingen)	↑	↑	↓	↑	↓	↑
mazindol	↓	↓	⋮			↓	amylnitriet (poppers)			↑			↑
HORMONEN EN SYNTHETISCHE STEROIDEN							anabole steroïden	↑	♦				↑
androgenen (effect bij een deficiëntie)	↑					↑	cantharidine (Spaanse vlieg)		↓				↑
oestrogenen	↓					↑	cocaïne	↑	↓	↑	↓		↑
cyproteronacetaat	↓	↓	↓			↓	heroïne	↓	↓	↑	↓		↑
nandrolon	↑	♦				↑	marihuana	↑	↑	↑	↑		↑
							methadon	↓	↓	↓	↓		↓
							roken			↓	↓		↓

NIEUWE GENEESMIDDELEN

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

De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van juni 1994, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

Azitromycine

Zithromax® (Pfizer BV)
Capsules 250 mg, poeder voor suspensie 40 mg/ml
macrolide-antibioticum

Azitromycine behoort tot de groep van de azaliden, een subklasse van de macrolide-antibiotica. Evenals de andere macroliden, namelijk claritromycine, erytromycine, roxitromycine en spiramycine, is het geregistreerd voor de behandeling van diverse infecties van de bovenste en lagere luchtwegen, van de huid en van de weke delen. Verder is het geregistreerd voor de behandeling van ongecompliceerde urethritis en cervicitis, veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*. Experimenteel wordt het met enig succes toegepast bij de behandeling van *Mycobacterium avium-intracellulair*-infecties bij aids.

Het werkingsspectrum is in grote lijnen vergelijkbaar met dat van de andere macroliden. Vergeleken met erytromycine is het echter iets minder actief tegen Gram-positieve micro-organismen, zoals stafylo- en streptokokken. Daarentegen is het actiever tegen Gram-negatieve micro-organismen, zoals *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* en sommige andere soorten zoals mycoplasma. Het betreft hier echter gegevens uit in-vitro-onderzoek. Vooralsnog blijken er in de praktijk geen

klinisch relevante verschillen te bestaan met de andere macroliden.

Vergeleken met erytromycine heeft azitromycine, evenals claritromycine en roxitromycine, een gunstiger farmacokinetisch profiel. Het is stabiel in zuur milieu, en, vanwege de lange eliminatiehalveringstijd (2-4 dagen), is eenmaal daagse toediening voldoende. In de weefsels, de weefselvloeistoffen en vele typen cellen, waaronder de fagocyten, bereikt azitromycine duidelijk hogere concentraties dan in het plasma.

Er is een aanzienlijk aantal vergelijkende onderzoeken uitgevoerd, met name tussen azitromycine en erytromycine, maar ook met claritromycine en antibiotica uit andere groepen. Bij de behandeling van lagere luchtweginfecties is de effectiviteit van azitromycine vergelijkbaar met die van erytromycine, claritromycine, amoxicilline(-clavulaanzuur) en cefaclor. Ook bij de behandeling van bovenste luchtweginfecties blijkt het resultaat vergelijkbaar met dat van erytromycine en claritromycine. Bij de behandeling van faryngitis en tonsillitis komt het effect overeen met dat van fenoxymethylpenicilline. Azitromycine (1 g eenmalig) is als therapie van urethritis en cervicitis, veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*, zeker zo effectief als een zevendaagse kuur met doxycycline, terwijl het in een enkel onderzoek effectiever was dan ciprofloxacine (500 mg 2 dd, 7 dagen). Bij infecties van de huid en de weke delen blijkt azitromycine wat de effectiviteit betreft gelijkwaardig aan erytromycine, cloxacilline en flucloxacilline.

De aard van de bijwerkingen lijkt overeen te komen met die van de andere macroliden. De meest vóórkommende bijwerkingen zijn maag-darmstoornissen, zoals diarree, misselijkheid, braken en buikpijn of krampen. Evenals de andere, recenter geïntroduceerde macroliden, is de frequentie van het optreden van maag-darmstoornissen wat lager dan bij erytromycine. Verder kunnen effecten op het centraal zenuwstelsel optreden, met name hoofdpijn en duizeligheid, allergische reacties en een reversibele verhoging van levertransaminasen. Tijdens de zwangerschap kan erytromycine, voor zover bekend, veilig worden toegepast. Van azitromycine en de andere macro-

liden zijn hierover onvoldoende gegevens bekend. Voor volwassenen bedraagt de normale dosering 500 mg 1 dd gedurende drie dagen of 500 mg op de eerste dag, gevolgd door 250 mg op dag 2 t/m 5. De suspensie is met name bedoeld voor toepassing bij kinderen.

Plaatsbepaling

Wat betreft indicaties, effectiviteit, bijwerkingenprofiel en contra-indicaties zijn er geen klinisch relevante verschillen tussen azitromycine en de andere macroliden. Het lijkt met name nuttig bij de behandeling van *Chlamydia trachomatis* en heeft verder als voordeel dat het slechts eenmaal per dag en gedurende relatief korte tijd hoeft te worden toegediend. Voor erytromycine zijn, voor zover bekend, korte kuren nauwelijks onderzocht. Door de behandelingsduur zijn de kosten van azitromycinecapsules op dit moment lager dan van de andere macroliden.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdoos	kosten/week
azitromycine	Zithromax caps.	300 mg	29,88*
	susp.	300 mg	44,38*
claritromycine	Klaclad tabl.	500 mg	39,73
	merkloos, div. fabr. tabl.	500 mg	37,91
erytromycine	Erythrocline-ES tabl.	1500 mg	39,73
	Eryc caps.	1500 mg	47,68
roxitromycine	Ruiide tabl.	300 mg	38,43
spiramycine	Rovamycine tabl.	2000 mg	39,74

* kosten per behandeling gedurende drie of vijf dagen

Fluticason

Flixotide® (Glaxo BV)
Rotadisk 100, 250 en 500 µg
inhalatiecorticosteroïde

Indien er bij astmapatiënten regelmatig klachten van benauwdheid optreden, is onderhoudstherapie met anti-inflammatoire middelen, zoals cromoglicinezuur of corticosteroïden, geïndiceerd. Behalve hun anti-inflammatoire werking, kunnen corticosteroïden de bronchiale hyperreactiviteit verminderen. Daarmee leggen ze een grondslag voor een algemene verbetering van astma. Toegediend per inhalatie is de kans

op de voor corticosteroïden zo kenmerkende bijwerkingen ten opzichte van orale toediening sterk verminderd.

Fluticason is een gefluorideerd corticosteroïde, dat is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van astma. Als gevolg van de zeer beperkte gastro-intestinale resorptie en door een intensief metabolisme bij de eerste passage van de lever, is de biologische beschikbaarheid na oraal gebruik nagenoeg nihil. Aangezien altijd een aanzienlijk gedeelte van de geïnhalerde hoeveelheid wordt doorgeslikt, zouden minder systemische bijwerkingen kunnen optreden dan bij beclometason of budesonide. Voor zover bekend, is de biologische beschikbaarheid na inhalatie via absorptie uit de lagere luchtwegen echter niet door onderzoek vastgesteld zodat geen uitspraak kan worden gedaan over de totale biologische beschikbaarheid.

Bij patiënten met matig ernstig astma werd met fluticason een verbetering van de longfunctie gezien die toenam bij oplopende dosering (50-400 µg 2 dd). In vergelijking met beclometason 200 µg 2 dd was fluticason 100 µg 2 dd in diverse onderzoeken even effectief en gaf het even weinig bijwerkingen. In slechts één onderzoek zijn fluticason en beclometason in gelijke, hoge dosering (1500 µg) gedurende een jaar vergeleken bij patiënten met matig tot ernstig astma. Fluticason liet een significant grotere verbetering van de longfunctieparameters tijdens de eerste drie maanden zien en een sterkere afname van het aantal exacerbaties dan beclometason. In de fluticasongroep was 10% echter gedurende de laatste negen maanden genoodzaakt de dosering te verhogen tot 2000 µg. Adequate vergelijkende onderzoeken met budesonide zijn nog niet gepubliceerd, maar alleen in de vorm van een 'abstract' gepresenteerd. Er zijn nog geen onderzoeken bekend naar de effectiviteit bij nachtelijk astma.

Qua bijwerkingen verschilt het niet veel van de andere corticosteroïden. Ook bij fluticason is in hoge dosering (2 mg/dag) onderdrukking van de plasmacortisolspiegel aangetoond. In het algemeen is in de verschillende onderzoeken geen verschil in plasmacortisolspiegels aangetoond tussen fluticason en beclometason. Bij kinderen is na behandeling gedurende een jaar geen groeiremming vastgesteld, maar gegevens over langer gebruik ontbreken nog. Tenslotte kunnen als bijwerkingen vóórkomen para-

doxale bronchospasmen, candidiasis van de mond en keel, en heesheid.

De dosering bedraagt volgens de registratietekst 100-500 µg 2 dd, gemiddeld dus 600 µg, hetgeen overeenkomt met de door de WHO voorgestelde dagdosering. In het GVS is echter merkwaardigerwijs voor fluticason 400 µg vastgesteld. Voor beclometason en budesonide is 800 µg vastgesteld, hetgeen hoog is in relatie tot het doseringsadvies volgens de registratietekst. De dagprijs in de praktijk valt daarom waarschijnlijk hoger uit dan die voor beclometason en budesonide.

Plaatsbepaling

Op grond van de enkele beschikbare onderzoeken lijkt fluticason in heel lage doseringen (< 200 µg) op gewichtsbasis een sterkere werking te hebben dan beclometason of budesonide. Voor normale doseringen is dit echter niet aangetoond. Bovendien houdt dit niet in dat hierdoor bij optimale doseringen de astmasymptomen beter onder controle worden gehouden dan met beclometason. Door het ontbreken van vergelijkende onderzoeken is onduidelijk wat de plaats is ten opzichte van budesonide. De meeste astmapatiënten kunnen goed worden behandeld met conventionele doseringen beclometason of budesonide, waarvan de veiligheid op de lange termijn bekend is. Voor patiënten die inhalatiecorticosteroïden in hoge dosering nodig hebben, dient door middel van langdurende onderzoeken te worden vastgesteld hoe de balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen voor fluticason uitvalt. De dagprijs in de praktijk is waarschijnlijk hoger dan die voor beclometason en budesonide.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
fluticason	Flixotide	400 mg	47,10
beclometason	merkloos	800 mg	35,91
	div. merken	800 mg	40,40-44,75
budesonide	Pulmicort	800 mg	44,75

VARIATIES

Temazepam

Temazepam (Katwijk Farma BV)
Tabletten 10 en 20 mg
nieuwe toedieningsvorm

Van temazepam, dat is geregistreerd voor slapeloosheid, zijn een groot aantal, met vloeistof gevulde, merkloze en 'merk'-capsules verkrijgbaar in de sterkten 10 en 20 mg. Het is nu ook in tabletvorm beschikbaar. De absorptie van temazepam vanuit met vloeistof gevulde capsules verloopt sneller dan vanuit tabletten. Na orale toediening van een vloeistofcapsule bereikt de plasmaconcentratie na 20-40 minuten zijn maximale waarde, met een tablet duurt dat één uur. Dit zou een klein verschil in inslaaptijd kunnen veroorzaken, maar dat is, voor zover bekend, niet onderzocht.

Plaatsbepaling

De maximale plasmaconcentratie temazepam wordt met de tabletvorm iets later bereikt dan met de vloeistofcapsule. Bij inslaapstoornissen zou dat een nadeel kunnen zijn. Sommige patiënten zullen wellicht de tablet prefereren als toedieningsvorm. Een voordeel is dat deze deelbaar is waardoor, bijvoorbeeld bij uitsluipen, ook 5 mg kan worden toegediend. De tablet is goedkoper dan de capsules.

stofnaam	merknaam®	toedieningsvorm	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
temazepam	merkloos	tabl.	20 mg	6,-
		caps.	20 mg	6,75
		caps.	20 mg	10,23
		caps.	20 mg	11,73

LET OP!

Eén interactiebestand van de Federatie van Nederlandse Thrombosediensten en de KNMP-Geneesmiddelen-databank

Inleiding

Het interactiebestand van de KNMP-Geneesmiddelen-databank bevat een verzameling relevante interacties. Om te voorkomen dat essentiële signalen worden vertroebeld door minder belangrijke, worden niet alle bekende interacties hierin opgenomen. Het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP wordt bij de selectie geadviseerd door de Werkgroep voor Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie. Eens per twee tot drie jaar bespreekt een groep deskundigen het interactie-

bestand nog eens in zijn geheel. Deelnemers zijn onder anderen internisten, klinisch farmacologen, huisartsen en ziekenhuisapothekers.

Interacties met cumarinederivaten

Voor de patiënt is het verwarrend wanneer de voorschrijver en de afleveraar van geneesmiddelen gebruik maken van verschillende gegevens en daardoor mogelijk tegenstrijdige adviezen aan de patiënt geven. Om die reden zijn de interacties van cumarinederivaten uit het KNMP-bestand vergeleken met de lijst zoals die is opgesteld door de Federatie van Nederlandse Thrombosediensten. Hoewel de gegevens in grote lijnen overeen kwamen, bestonden er ook kleine verschillen. Aangezien het in ieders belang is deze verschillen tot een minimum te beperken is er uitvoerig overlegd over een consensus tussen de twee organisaties. Dit resulteerde in de hieronder volgende lijst.[§]

I. VERSTERKING EFFECT CUMARINEDERIVAAT	
relevantiegraad 1 (=relevant)	relevantiegraad 2 (=mogelijk relevant)
amidaron androgenen, anabole steroïden azapropazen/fenylbutazon cefamandol cimetidine clotfibrat, gemfibrozil co-trimoxazol danazol disulfiram metronidazol miconazol NSAID's* salicylaten** en** tamoxifen	allopurinol erytromycine fluconazol glucagon*** isoniazide ketoconazol kinidine nalidixinezuur tetracyclinen

- * NSAID's en salicylaten hebben meestal geen invloed op de farmacokinetiek of het directe effect van de cumarinen op de stollingsfactoren. Door remming van de trombocytenaggregatie en hun ulceratief effect blijft de combinatie echter riskant.
- ** Hoge doseringen salicylaten (> 3 g/dag) kunnen een verlenging van de protrombinetijd geven, zodat gebruik hiervan is gecontraïndiceerd.
- *** Alleen relevant bij doses van 25 mg/dag of hoger gedurende twee of meer dagen (bij β -blokkerintoxicatie).

I. VERMINDERING EFFECT CUMARINEDERIVAAT*	
relevantiegraad 1 (=relevant)	relevantiegraad 2 (=mogelijk relevant)
aminoglutethimide barbituraten, glutethimide carbamazepine colestyramine, colestipol** fentyoïne primidon rifampicine	griseofulvine mercaptapurine

- * Pas op bij staken van de inducerende stof.
- ** De kans is te verkleinen door gescheiden toediening (minstens 4 uur tussentijd).

Niet in bestand

Een aantal in het Vademecum¹ genoemde stoffen is verwijderd uit het interactiebestand: aminoglycosiden, penicillinen en schildklierhormoon. (NB. De problematiek van de instelling van cumarinen bij gebruik van thyreostatica en -mimetica is in de KNMP-databank verwerkt als contra-indicatie 'Schildklieraandoening').

Afhandeling

De afhandeling van een interactiesignaal kan van geval tot geval verschillen. Soms wordt de voorschrijvend arts geïnformeerd, in andere gevallen de trombosedienst. Het verdient aanbeveling bij het afleveren van een mogelijk interactief middel in ieder geval de patiënt te informeren.

1. Federatie van Nederlandse Thrombosediensten. Vademecum voor poliklinische behandeling met orale anticoagulantia. 's Gravenhage, 1987.

§. Alle automatiseringssystemen met interactiebestanden, die worden toegepast in de apotheek en de huisartsenpraktijk, maken gebruik van deze interactielijst. Een uitzondering wordt gevormd door Pharmacom en Medicom die beide een iets afwijkende lijst hanteren, welke overigens in overleg met de Federatie van Nederlandse Thrombosediensten tot stand is gekomen.

ALLERLEI

Insuline: intensieve behandeling niet voor iedereen

De resultaten van het grote DCCT-onderzoek¹ lieten zien dat een zo goed mogelijke bloedglucoseregulatie, door intensieve therapie met meer dan drie insuline-injecties per dag, het risico op diabetische retinopathie, nefropathie en neuropathie significant verlaagt (Gebu 1993; 27: 93-96). Helaas trad hierbij wel drie keer zo vaak een ernstige hypoglykemie op. Andere onderzoeken bevestigen dit verhoogde risico bij zo'n intensieve behandeling. Mede daarom dienen patiënten hiervoor nauwkeurig te worden geselecteerd. Intensieve therapie dient in ieder geval met grote terughoudendheid te worden toegepast bij kinderen beneden 13 jaar en bij volwassenen met vergevorderde diabetische complicaties. Verder dient men voorzichtig te zijn bij patiënten van wie bekend is dat zij herhaaldelijk een ernstige

hypoglykemie doormaakten of zich niet of te laat van hun hypoglykemie bewust worden. De patiënt dient tenslotte goed gemotiveerd te zijn.¹ De intensieve behandeling is daarentegen in het bijzonder geschikt voor vrouwen die zwanger zijn of dat willen worden. Een goede bloedsuikercontrole tijdens de zwangerschap biedt onmiddellijk voordeel voor de foetus.

Voor diegenen die wél voor intensieve behandeling in aanmerking komen, is het van nog groter belang dan voorheen dat zij een hypoglykemie tijdig herkennen en weten hoe in dat geval te handelen. Sommige patiënten ontwikkelen ernstige hypoglykemie zonder de gebruikelijke waarschuwingssignalen vooraf. Een groter risico hierop bestaat, behalve door de verbeterde bloedsuikerregulatie zelf, tijdens de zwangerschap, bij een lang bestaande diabetes, na eerdere hypoglykemieën, en bij gebruik van β -blokkers, sedativa en alcohol.²

Om hypoglykemie te voorkómen is het van belang om de juiste insuline en injectietechnieken toe te passen en wel degelijk te zorgen voor een afgestemd dieet. Het overslaan van maaltijden, een ongewone inspanning en een verhoogde dosering insuline vergroten het risico op ernstige hypoglykemie.¹ Het gebruik van meer dan drie alcoholische consumpties per dag doet het risico op hypoglykemie eveneens toenemen. Het vermindert bovendien de kans op tijdige herkenning ervan. De patiënt dient instructies te krijgen over het gebruik van glucagon om een acuut optredende, ernstige hypoglykemie te bestrijden. Voorlichting over al deze aspecten aan de patiënt en, in het bijzonder bij kinderen, aan huisgenoten en verzorgers, is noodzakelijk.

Ook een aantal geneesmiddelen moet met voorzichtigheid worden toegepast omdat deze de bloedglucosespiegel beïnvloeden.² MAO-remmers, β -blokkers (m.n. niet-selectieve) en clonidine versterken het effect van insuline. Adrenaline, levothyroxine, corticosteroiden, oestrogenen, thiazidediuretica, isoniazide, chloorpromazine en cyclofosfamide zwakken het effect af. Bij deze geneesmiddelen kan het nodig zijn om het dieet of de dosering insuline aan te passen.

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-

term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.

2. A spoonful of sugar: essential in the medicine cabinet of patients with IDDM. *Drugs Ther Perspect* 1994; 3: 12-14.

MAGISTRAAL

Dimethylsulfoxide (DMSO) 50% bij acute reflexdystrofie

Posttraumatische dystrofie ofwel acute reflexdystrofie is een moeilijk te standaardiseren syndroom. De etiologie ervan is niet volledig opgehelderd en een correcte diagnosestelling is problematisch. Het syndroom wordt veelal toegeschreven aan een abnormale reflex van het sympathische zenuwstelsel, maar dit is nooit precies bewezen. Recente gegevens wijzen op een abnormale ontstekings(re)actie van het lichaam, waarbij zuurstofradicalen een rol zouden spelen. Daarom worden hierbij experimenteel radicalenvangers, zoals DMSO, mannitol en acetylcysteïne, toegepast. Uit een onderzoek met DMSO-crème bij de behandeling van acute reflexdystrofie in combinatie met fysiotherapie, bleek dat geen van de patiënten een subacuut of chronisch stadium ontwikkelde.¹ Dubbelblind onderzoek zal de precieze waarde van deze bevinding nog moeten bevestigen.

Overigens is het gebruik van DMSO als wrijfmiddel af te raden vanwege de ongunstige balans tussen de bijwerkingen en de ernst van de indicatie, alsmede de beschikbaarheid van alternatieven (Gebu 1993; 27: 42).

Lokale behandeling met DMSO 50%

Bij applicatie op de huid geniet de vette vaseline-cetomacrogolcrème de voorkeur. Toediening in andere bases, zoals carbomeer- of carboxymethylcellulosegel of in een spray op waterbasis is minder geschikt.² De crème veroorzaakte minder huidirritatie en bleek gebruiksvriendelijker te zijn. Een ander voordeel is dat het DMSO beter doseerbaar is, dat de huid minder uitdroogt en de omliggende huid beter is beschermd. Pas als de huid te pijnlijk is om de crème op te brengen, kan het nodig zijn een 50%-oplossing in water op de huid te verstuiven. Er moet wel rekening worden gehouden met een aanzienlijk hogere blootstelling van de omgeving.

De crème wordt, gedurende gemiddeld drie tot vier maanden, 5 dd dun aangebracht. De spray even vaak, met be-

hulp van een sprayflacon of plantespuit, waarbij na 10 minuten inwerken het restant wordt verwijderd door deppen of douchen. Bij lage doseringen (< 5-10 g/dag) bleken de bijwerkingen acceptabel. Deze bestaan onder meer uit een lichte huidirritatie, die zich uit in schilfering, en een naar knoflook ruikende huid en adem. Bij gebruik van grotere hoeveelheden kunnen ook systemische bijwerkingen optreden. Het betreft effecten op het centrale zenuwstelsel, zoals sedatie, duizeligheid en hoofdpijn. Verder kunnen gastro-intestinale, respiratoire en hematologische (eosinofilie) bijwerkingen vóórkomen.

Bereiding: dimethylsulfoxide 50% in vaseline-cetomacrogolcrème FNA bevat per g: dimethylsulfoxide 500 mg, cetomacrogolwas 75 mg, vloeibare paraffine 62,5 mg, propyleenglycol 50 mg, witte vaseline 112,5 mg en water 200 mg.²

1. Langendijk PNJ, Zuurmond WWA, Apeldoorn HAC van, Loenen AC van, Lange JJ de. Goede resultaten van behandeling van acute reflectoïr-sympathische dystrofie met een 50%-dimethylsulfoxidecrème. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 500-503.

2. Boer Y. Dimethylsulfoxide 50% in dermatica. LNA-mededeling nr 276.

GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 juli 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 in de handel is.

Ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Vagifem® vaginaal tablet 25 µg, met als werkzame stof 17β-estradiol, is geplaatst in de groep waarin al reeds preparaten met diënestrol, estriol en geconjugeerde oestrogenen voorkomen.

Furabid® capsules met gereguleerde afgifte 100 mg, met als werkzame stof nitrofurantoïne is geplaatst in een groep waarin reeds preparaten voorkomen met nifurtoïnool en macrokristallijne nitrofurantoïne.

Mp-Beclometason® neusspray 50 µg/dosis is de eerste generieke presentatievorm, die in de groep met nasaal toegepaste corticosteroiden is geplaatst.

Flixotide® Inhalatiecorticosteroïde met als werkzame stof fluticason, is geplaatst in diverse groepen inhalatiecorticosteroiden met verschillende toedieningsvormen. Elders in dit Gebu

Prikbord wordt aandacht besteed aan de plaatsbepaling van deze stof.

In de komende tijd wordt een aantal niet-ingedeelde geneesmiddelen, die nu nog voorkomen op bijlage 6, in groepen ingedeeld en geplaatst op bijlage 5. Voor deze groepen zal derhalve een vergoedingslimiet gaan gelden. Met ingang van 1 juli is dit het geval met een aantal oogdruppels (waaronder β-blokkers).

PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

Postherpetische pijn blijft ook met aciclovir (Zovirax®) bestaan

In een brochure stelt de firma Wellcome Pharmaceuticals BV: '*Alleen door tijdig ingrijpen met Zovirax Forte in een dosering van 800 mg 5 dd gedurende 7 dagen kan (sic!, red.) niet alleen postherpetische pijn, maar ook andere complicaties zoals herpes zoster ophthalmicus, encefalitis en herpes zoster oticus in belangrijke mate voorkomen worden.*' In Gebu 1993; 27: 26-28 stond echter over aciclovir te lezen: 'Het is discutabel personen met normale weerstand met ongecompliceerde vormen van gordelroos te behandelen, omdat weliswaar de totale duur van de laesies enigszins wordt bekort, maar de postherpetische pijn die als het meest invaliderend wordt ervaren, niet significant wordt beïnvloed.' Een recent onderzoek onder 400 patiënten met acute herpes zoster vergeleek het effect van een 7- en een 21-daagse behandeling met aciclovir 800 mg 5 dd oraal. Beide regimes werden gecombineerd met prednisolon in een afbouwschema of met placebo.¹ Omdat het nut van aciclovir volgens de auteurs in andere onderzoeken reeds zou zijn vastgesteld, werd het door hen niet direct met placebo vergeleken. De aangehaalde onderzoeken zijn echter lang geleden gepubliceerd, of in een ontoegankelijk blad, maar vooral in gesponsorde supplementen van tijdschriften.

De extra behandelingsduur van 14 dagen met aciclovir had geen enkel additioneel effect. Door toevoeging van prednisolon nam de intensiteit van de acute pijn alleen gedurende de eerste 14 dagen af. Daar stond echter tegenover dat de bijwerkingen, met name dyspepsie en oedeem, flink in frequentie toenamen. In geen enkele behande-

lingsgroep werd enig effect vastgesteld op de duur van de postherpetische neuralgie.¹ Ook aciclovir laat de pijn en frustratie dus voortduren.²

Nog afgezien van de kosten, valt er genoeg te zeggen voor een uiterst terughoudend gebruik van aciclovir bij relatief onschuldige kwalen, zoals herpes labialis en ongecompliceerde vormen van gordelroos. Het staat nog niet vast in welke mate resistentie voor aciclovir kan ontstaan, waardoor dit potentieel levensreddende geneesmiddel wel eens onwerkzaam zou kunnen worden.³

1. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994; 330: 896-900.
2. Gildea DH. Herpes zoster with postherpetic neuralgia-persistent pain and frustration. *N Engl J Med* 1994; 330: 932-934.
3. Leibovici L. Oral acyclovir for recurrent herpes labialis. *ACP Journal Club* July/August 1993: 14.

BOEKENPLANK

Acute pijn bij kinderen

Onder auspiciën van het Centraal Begeleidingsorgaan voor Intercollegiale toetsing (CBO) heeft een werkgroep met vertegenwoordigers uit onder meer de kindergeneeskunde, de anesthesiologie en de verpleging, richtlijnen gepubliceerd voor de preventie en behandeling van acute pijn bij kinderen. Volgens de werkgroep is deze speciale aandacht gewenst omdat kinderen veel minder specifiek aangeven dat zij pijn hebben en minder snel om pijnstilling vragen. Veel aspecten van pijn bij deze groep zijn nog onvoldoende onderzocht. Zo is er voor kinderen tot vier jaar nog geen gevalideerde pijnschaal ontwikkeld en is er maar weinig klinisch onderzoek verricht naar de effecten van pijnmedicatie.

De brochure gaat eerst in op het pijnbesef bij kinderen, vervolgens op het beoordelen en registreren van de pijn. Kort wordt ingegaan op de functie van de direct betrokkenen, zoals de ouders en hulpverleners. Na een overzicht van de mogelijkheden voor niet-medicamenteuze pijnbestrijding, volgt een uitgebreider advies over de medicamenteuze therapie. Aparte aandacht besteedt de brochure aan de beoordeling en bestrijding van pijn bij pasgeborenen. Hoewel de titel anders doet vermoeden, komt de preventie van acute pijn nauwelijks aan bod.

Centraal Begeleidingsorgaan voor Intercollegiale toetsing (CBO). Preventie en behandeling van acute pijn bij kinderen. ISBN 90-6910-151-3, 1993, 36 pagina's, f 15,-. De brochure is te bestellen bij het CBO: Postbus 20.064, 3502 LB Utrecht (030-96.06.47).

Good Clinical Practice (GCP)

Artsen, zowel specialisten als huisartsen, en ziekenhuisapothekers worden steeds vaker geconfronteerd met klinische onderzoeken, waarbij het sponsorend farmaceutisch bedrijf verplicht is om de regels voor Good Clinical Practice (GCP) te volgen. Dat is een serie voorschriften voor klinisch onderzoek met geneesmiddelen: hoe dient het te worden uitgevoerd om aanvaardbaar te zijn voor de autoriteiten die beslissen over de registratie van geneesmiddelen? De FDA formuleerde zo'n serie voorschriften reeds meer dan tien jaar geleden. Inmiddels hebben ook andere landen dergelijke regels opgesteld, en onlangs zijn ze voor de gehele Europese Unie verschenen.

De ontwikkeling van GCP-regels vindt zijn oorsprong in de voortgang van de methodologie van het klinisch onderzoek en de nadruk die men, nog meer dan vroeger, legt op de ethische verantwoordelijkheid van alle betrokkenen. Daarnaast zijn er ook hier en daar gevallen van fraude en van accidenten bij dergelijke onderzoeken bekend geworden. Verder bestaat de wens om de onderzoeksresultaten die zijn verkregen in het ene land, ook geldig te laten zijn in een ander land. Een korte beschrijving van de inhoud van de Europese GCP-regels, maakt veel duidelijk.

Hoofdstuk 1 gaat over de bescherming van de deelnemers aan het onderzoek. Daartoe is het essentieel dat een medisch-ethische commissie het onderzoeksprotocol op aanvaardbaarheid en uitvoerbaarheid evalueert. Ook moeten de deelnemers voldoende zijn geïnformeerd alvorens zij toestemmen in deelname, het zogeheten 'informed consent'.

Hoofdstuk 2 beschrijft de verantwoordelijkheden van de opdrachtgever (meestal een farmaceutisch bedrijf) en van de onderzoeker. De opdrachtgever dient bijvoorbeeld bij grotere onderzoeken een commissie in te stellen die zich onder meer bezig houdt met het toezicht, de gegevensverwerking en de rapportage van het onderzoek. De onderzoeker dient er onder meer voor te

zorgen dat er voldoende tijd en personeel is voor de uitvoering van het onderzoek. Ook moet deze erop toezien dat alle voorzorgen zijn genomen in verband met de veiligheid van de deelnemers (patiënten of vrijwilligers).

Hoofdstuk 3 geeft gedetailleerd aan hoe de data dienen te worden verzameld en bewaard, met de verantwoordelijkheden van zowel de onderzoeker als van de sponsor. Essentieel is dat alle observaties tijdens het onderzoek per afzonderlijke deelnemer exact worden vastgelegd in een 'case report form'.

Hoofdstuk 4 bespreekt de manier waarop een protocol zo duidelijk mogelijk dient te worden opgesteld, onder meer wat betreft randomisatie en statistiek.

Hoofdstuk 5 behandelt de kwaliteitscontrole van het onderzoek. Zeer belangrijk is dat op elk ogenblik van het onderzoek controleerbaar is of de data in de 'case report forms' correct zijn overgenomen uit de patiëntendossiers. Een dergelijke controle door de sponsor en/of de autoriteiten kan overigens ook na het onderzoek plaatsvinden.

Nogal wat onderzoekers zien de GCP-regels aanvankelijk als een onnodige belasting, onder meer vanwege de administratieve rompslomp. Men mag echter niet vergeten dat overal ter wereld klinisch onderzoek vaak problemen geeft, bijvoorbeeld in verband met onvolledige, incorrecte of niet te interpreteren data. Bovendien komen, naast de (waarschijnlijk) zeldzame gevallen van fraude, zeer veel protocolafwijkingen voor, zoals het niet respecteren van het 'informed consent' en het afwijken van de criteria voor deelname.

Verschillende gezaghebbende tijdschriften verwachten dat de GCP-regels, hoe zwaar ze ook zijn, de kwaliteit van het klinisch geneesmiddelenonderzoek zullen verbeteren. Ook zijn problemen zoals de bescherming van de privacy van de patiënt binnen deze regels oplosbaar.

Naar een artikel in ons Belgische zusterblad *Folia Pharmacotherapeutica* 1994; 21: 4-5.

GCP-voorbereidingscommissie. Good Clinical Practice voor het onderzoek met geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap. Utrecht: Stichting MFR, 1993. ISBN 90-72890-04-3.