

69

DE BEPERKTE PLAATS VAN GENEESMIDDELEN BIJ ENURESIS NOCTURNA EN URINE-INCONTINENTIE

PRIKBORD

73

NIEUWE GENEESMIDDELEN

Mirtazapine (Remeron[®]) antidepressivum

73

VARIATIES

Ergotaminetartraat/coffeïne (Ergocoffeïne PCH) gewijzigde samenstelling

74

Granisetron (Kytril[®]) tablet

74

LET OPI!

Beschadiging van condooms door vetten in vaginale toedieningsvormen

Gynaecomastie in samenhang met finasteride (Proscar[®])

74

ALLERLEI

Morfinofobie

75

Zidovudine (Retrovir[®]): vroeg behandelen of niet?

76

EPIDEMIOLOGIE

Absoluut relatief

76

PROEFSCHRIFT

De geneesmiddelenkeuze van de arts

77

FTO

Modellen voor terugkoppeling prescriptie

77

BOEKENPLANK

Synoniemen van geneesmiddelenamen

De beperkte plaats van geneesmiddelen bij enuresis nocturna en urine-incontinentie*

Inleiding

Ongewild urineverlies is een omvangrijk probleem. Ongeveer 6 à 700.000 Nederlanders boven de 15 jaar, naar verhouding meer vrouwen en ouderen, lijden aan ernstige, geregeld optredende urine-incontinentie. Bij benadering plassen 100.000 kinderen tussen 5 en 15 jaar 's nachts in bed. Bij kinderen wordt een onderscheid gemaakt tussen enuresis en incontinentie. Enuresis is een onwillekeurige blaasontleding volgens het patroon van een normale mictie op een ongewenst moment en op een onjuiste plaats. Alle andere vormen van ongewenst urineverlies worden als incontinentie aangeduid. De prevalentie van urine-incontinentie bij volwassenen neemt toe met het vorderen van de leeftijd, en stijgt met name sterk boven de 75 jaar. In die laatste leeftijdsgroep is de incontinentie vaak ernstig, en een factor die meespeelt bij een opname in een bejaardenoord of verpleeghuis. Ongeveer 7% van alle vrouwen jonger dan 65 jaar, oplopend tot 14% van de oudere vrouwen, verliest dagelijks ongewild urine. In meer dan de helft van de gevallen betreft het stress-incontinentie. Aandrangsincontinentie en een mengvorm van beide komen veel minder frequent voor, elk in minder dan een vijfde van de gevallen. Oudere vrouwen hebben meestal een combinatie van stress- en aandrangsincontinentie, waarbij de aandrangsc component meer invloed heeft.

Na een korte verklaring van de pathofysiologische achtergrond, gaat dit artikel in op de mogelijkheden en de plaats van de medicamenteuze behandeling. Deze zijn afhankelijk van het type, de oorzaak en de ernst van het urineverlies. Verder spelen de leeftijd en de motivatie van de patiënt een rol.

Pathofysiologische basis

Een gezonde blaas trekt alleen samen tijdens een willekeurige mictie, waarbij de sluitspiers synchroon ontspannen om het legen van de blaas te vergemakkelijken. Normaal is de blaasdruk vrij laag, en blijft dat ook tijdens de vullingsfase tot een willekeurige mictie plaatsvindt. Wanneer door overactiviteit of overprikkelbaarheid, bijvoorbeeld ten gevolge van medicatie of neurologische problematiek, de m. detrusor voortijdig onwillekeurig contracteert spreekt men van een 'instabiele blaas'.

Behoudens de aanwezigheid van fistels of een ectopische ureter, ontsnapt urine alleen uit de blaas als de intravesicale druk de urethrale overstijgt. De kans op urineverlies neemt dus toe door factoren die de druk in de blaas verhogen of de weerstand in de urethra verlagen. Zo draagt bijvoorbeeld bij stress-incontinentie een verhoogde abdominale druk bij aan urineverlies. De m. detrusor is in hoofdzaak parasympathisch geïnnerveerd. Activering van de parasympathicus leidt tot verhoging van de tonus van de m. detrusor of tot contractie van de blaas. Parasympatholytica zullen derhalve de intravesicale druk verlagen, de overprikkelbaarheid van de blaas doen afnemen en zodoende de continentie bevorderen. Van de urethrale weerstand komt 30% passief tot stand met behulp van peri-urethrale elastische, collagene en vasculaire

weefsels. De resterende 70% wordt opgebouwd door de gladde en de dwarsgestreepte spierdelen van de m. sphincter. De dwarsgestreepte bekkenbodemspieren spelen hierbij ook een grote rol. Het gladde spierweefsel van de m. sphincter internus en het proximale gedeelte van de urethra heeft een sympathische α -adrenerge innervatie. α -Blokkers kunnen dit spierdeel dus stilleggen en daarmee incontinentie veroorzaken. α -Sympathicomimetica kunnen de tonus van de sfincter verhogen en zodoende, in theorie, de continentie verbeteren. Het spierweefsel van de m. sphincter externus en van het distale gedeelte van de urethra heeft een somatische innervatie. Spierrelaxantia zoals diazepam, baclofen en dantroleen, kunnen in theorie de urethrale weerstand verlagen, maar dit gebeurt zelden zo sterk dat incontinentie optreedt. Medicamenteuze stimulatie van dit peri-urethrale weefsel om de continentie te bevorderen wordt niet toegepast. De urethrawand bevat bovendien nog oestrogene receptoren. Men neemt aan dat deze mede van belang zijn voor de stevigheid van het urethraweefsel.

Een te lage intravesicale of een te hoge urethrale druk, door bijvoorbeeld anatomische obstructie of neurologische aandoeningen, kunnen tot urineretentie leiden. Daardoor raakt de blaas overvuld en stijgt de blaasdruk, met overloopincontinentie tot gevolg.

Typen incontinentie en mogelijke oorzaken

Alvorens tot behandeling over te gaan, dient men anamnestisch het type en de ernst van de incontinentie te bepalen. Deze geven een eerste indicatie voor de meest waarschijnlijke oorzaak (zie tabel 1).

1. Typen incontinentie en vermoedelijke oorzaak		
type	kenmerk	vermoedelijke oorzaak
stress	verlies van urine bij hoesten, niezen, tillen	verzwakking van de sfincter
aandrag (urge)	plotse aandrag tot plassen waarbij meestal geen uitstel mogelijk is	instabiele blaas, door verschillende oorzaken
enuresis diurna	overdag nat	dikwijls instabiele blaas
enuresis nocturna	's nachts nat	veelal onbekend
continue	dag en nacht nat	fistel, ectopische ureter
mengvorm	stress en aandrag	instabiele blaas en verzwakking van de sfincter
overloop	moeijlijk op gang komen mictie, druppelsgewijs urineren, zwakke straal, nadruppelen, blaas niet compleet gelegeerd	obstructie prostaat of acute, chronische retentie door meatusstenose, urethrastructuur of neurologische aandoening

Een goede anamnese is onmisbaar voor het stellen van de diagnose. Een mictiekaart kan hieraan bijdragen. De patiënt kan hierop de tijd en de hoeveelheid van elke mictie en incontinentie aangeven, en de omstandigheden waaronder de incontinentie optreedt. Teneinde een infectie uit te sluiten dient altijd een nitriettest plaats te vinden, eventueel aangevuld met een urinesediment en zonodig een kweek. Wanneer een urineweginfectie bestaat, moet

* Ontleend aan een artikel in Australian Prescriber 1992; 15: 66-69, onder verantwoordelijkheid van de redactiecommissie

die eerst worden behandeld, omdat deze de oorzaak van de incontinentie kan zijn. Bij alleen enuresis nocturna volstaat onderzoek van de urine op albumen, glucose, nitriet en leukocyten. Ook vele geneesmiddelen kunnen incontinentie veroorzaken of verergeren (zie tabel 2). Indien mogelijk, dient de medicamenteuze therapie te worden gewijzigd. ■

2. Geneesmiddelen die incontinentie kunnen veroorzaken of verergeren		
werkzame stof	werkingsmechanisme	type incontinentie
α-Blokkers doxazosine fenoxylbenzamine labetalol prazosine	ontspanning sfincter	stress
Blaasstimulantia parasymphaticomimetica pyridostigmine	verhoging activiteit m. detrusor	o a. aandrang
Psychofarmaca antidepressiva antihistaminica antipsychotica anxiolytica hypnotica	vermindering bewustheid vullingsgevoel blaas en aandrang	o a. aandrang
Parkinson-middelen	contractie blaaspieler ontspanning sfincter	aandrang
Blaasontspanners parasymphaticolytica tricyclische antidepressiva	verlaging blaasdruk, remming ongecontroleerde blaascontracties	overloop
Opioïde analgetica	urineretentie	overloop
Diversen diuretica	verhoging blaasvulling	aandrang
lithium	verhoging dorstgevoel en polyurie	aandrang

(zie ook: Bemt PMLA van den, Kijl P.J.M. Mictiestoornissen door geneesmiddelengebruik REB-Bulletin 1994, 9 (1))

Behandeling

Enuresis nocturna, ofwel bedplassen, wordt wel gedefinieerd als onwillekeurig urineren zonder wakker te worden met als grens minimaal tweemaal per maand voor kinderen ouder dan zes jaar. Het komt bij ongeveer 15% van de vijf- en zesjarigen voor en verdwijnt jaarlijks spontaan bij 12-15% van de kinderen. Van de 13-jarigen heeft 2% hiervan nog last, en van de volwassenen 1%. Het komt vaker voor bij jongens dan bij meisjes. Enuresis is een symptoom, waar verschillende oorzaken aan ten grondslag kunnen liggen. Het betreft onder meer erfelijke factoren, rijping van het zenuwstelsel, te kleine blaascapaciteit, geringe wekbaarheid, tekort aan ADH en psychosociale problemen. In tegenstelling tot enuresis diurna, ofwel incontinentie overdag, blijken bij de nachtelijke vorm van enuresis zelden lichamelijke oorzaken te bestaan.

Enuresis gaat soms samen met aandrangsincontinentie. Dit laatste maskeren kinderen vaak door een lage vochtinname en door de indruk te wekken 'tot de laatste minuut' te hebben gewacht, terwijl feitelijk sprake is van een ongecontroleerde urinelozing. Om het onderscheid tussen functionele enuresis nocturna en incontinentie te maken, is een anamneselijst ontwikkeld. Aan de hand van deze lijst kan worden bepaald bij welke kinderen verder onderzoek nodig is.¹ Psychologische factoren zijn zelden de oorzaak van primaire enuresis. Wel hangen ze nogal eens samen met secundaire enuresis, die optreedt nadat het kind al een langere periode droog is geweest. In dit verband dient ook te worden gedacht aan mishandeling en/of seksueel misbruik.

De behandelwijze is afhankelijk van de leeftijd en van de motivatie van kinderen en ouders, waarbij de voorlichting over het spontane beloop van belang is. Medicamenteuze therapie is, behalve in bijzondere situaties, geen eerste keuze. Bij zes- en zevenjarigen is de kalendermethode, waarbij een lijst van droge

nachten wordt bijgehouden, in ongeveer een vijfde van de gevallen na een maand succesvol. Vanaf de leeftijd van acht jaar kan de plaswekker worden geadviseerd. Deze heeft een succespercentage van 60-70%. Met een cursus droog-bedtraining is nog eens 75% van de resterende bedplassers na een half jaar in staat 's nachts droog te blijven.² Als aandrangsincontinentie mede oorzaak is van bedplassen dient men de blaascapaciteit te vergroten. Dit is mogelijk door het kind te leren de urine langer op te houden. Ouders dienen het kind elke dag veel te laten drinken en niet langer naar het toilet te sturen 'voor het geval dat'.

Medicamenteuze therapie kan effectief zijn, maar de terugvalpercentages na het staken van de medicatie zijn hoog (70-100%). Als aanvulling op de besproken benaderingswijzen kan men bij aandrangsincontinentie trachten met parasymphaticolytica eventuele overactiviteit van de m. detrusor te onderdrukken. Kinderen verdragen weliswaar de voor volwassenen gebruikelijke doseringen parasymphaticolytica, maar van oxybutynine zijn met name bij hen neuropsychiatrische bijwerkingen gemeld, zoals hallucinaties, nachtmerries, visusstoornissen en verwardheid (*Gebu 1994; 28: 22*). De langdurige toediening van parasymphaticolytica moet worden afgewogen tegen de mogelijkheden van andere behandelingen. De voor enuresis nocturna geregistreerde tricyclische antidepressiva imipramine en amitriptyline hebben, naast een parasymphaticolytische, ook een α -sympathicomimetische werking die de sfincterspanning verbetert. Zij hebben een ongunstig bijwerkingsprofiel, waarbij een droge mond en obstipatie vaak vóórkomen. Imipramine kan bij kinderen zelfs in een kleine dosis extreem toxisch zijn. In 1991 werden bij het Nationaal Vergiftigingen Centrum tien kinderen jonger dan 15 jaar gemeld met een imipramine-intoxicatie.

Bij sommige kinderen met enuresis nocturna ontbreekt de normale nachtelijke toename van de aanmaak van het antidiuretisch hormoon (ADH). Bij volwassenen met aanhoudende enuresis klachten is dit in vrijwel alle gevallen vastgesteld. Door het tekort ontstaat polyurie die enuresis tot gevolg kan hebben. Deze vorm van bedplassen kan goed reageren op de toediening van 20-40 μ g desmopressine, een synthetisch analoog van ADH. Het wordt 's avonds gegeven in de vorm van een neusspray. De terugval na uitsluitend medicamenteuze therapie is ook hierbij hoog (60-70%), zodat deze meestal wordt gecombineerd met andere maatregelen, zoals blaasstraining. Bij volwassenen wordt de medicatie doorgaans over langere perioden toegediend (3-6 maanden) met geneesmiddelvrije intervallen van 1-2 weken om na te gaan of de enuresis inmiddels is verdwenen.

Desmopressine wordt momenteel, mede gezien de veiligheid, wel in de eerste lijn aanbevolen als alternatieve, aanvullende medicatie bij wekkertherapie of om in bijzondere situaties enuresis nocturna tijdelijk te onderdrukken. Naar het effect voor deze indicaties is tot nu toe echter weinig vergelijkend onderzoek verricht. In een kortdurend, placebogecontroleerd onderzoek bij 28 kinderen met wekkertherapie werden significant meer droge nachten per week genoteerd met desmopressinetoevoeging (5) dan met placebo (4).³ Er zijn tot nu toe bij de lage doseringen van de neusspray geen ernstige bijwerkingen beschreven. De precieze waarde van desmopressine dient nader te worden bepaald in placebogecontroleerd onderzoek dat vergelijkt met andere geneesmiddelen.

Aandrangsincontinentie ('urgesincontinentie'). De oorzaak hiervan is een 'instabiele' of 'hyperactieve' blaas. Aandrangsincontinentie ziet men op alle leeftijden, maar frequenter bij ouderen. Het komt voor bij voortdurende enuresis en bij het merendeel (80%) van de incontinentieproblemen na een prostatectomie bij mannen. Meestal is de instabiliteit van de blaas idiopathisch, maar ook neurologische stoornissen, diabetische neuropathie en een

obstructie van de urethra kunnen de oorzaak zijn. In die gevallen is vaak een specifieke behandeling nodig.

Uitgaande van de hypothese dat aandrangsincontinentie een gevolg is van slechte mictiegoewoonten die worden geconditioneerd door emotionele invloeden, is blaastraining de behandeling van eerste keuze. In een Nederlands onderzoek onder vrouwen rapporteerde driekwart van hen na drie maanden blaastraining een verbetering, die een jaar aanhield.⁴ Als de blaastraining faalt of de motivatie en/of de cognitieve functies onvoldoende zijn kan men medicatie voorschrijven. Indien binnen 14 dagen geen effect is bereikt, is het beter deze te staken. De reactiepercentages van de toegepaste geneesmiddelen variëren en moeten worden vergeleken met het placebo-effect dat 30-45% bedraagt,⁵⁻⁷ en met het resultaat van blaastraining dat oploopt tot 74%.⁸ Om deze redenen verdient blaastraining de voorkeur alvorens men tot medicatie overgaat.

Bij de medicamenteuze therapie van aandrangsincontinentie worden twee groepen geneesmiddelen gebruikt: de parasympatholytica en de tricyclische antidepressiva. Het doel is de blaascapaciteit te vergroten en de aandrang zodanig te reguleren dat de patiënt tijdig het toilet bereikt. Parasympatholytica, zoals empronium en oxybutynine, zorgen voor vermindering van de onwillekeurige contracties van de m. detrusor, zodat de blaas ontspant en de blaascapaciteit toeneemt. Oxybutynine en het niet voor deze indicatie geregistreerde propantheline hebben zowel een parasympatholytische als een directe spierverslappende werking op de blaasspier.⁹⁻¹⁰ Ze hebben hierdoor ook meer bijwerkingen, zoals cognitieve stoornissen bij ouderen. Flavoxaat werkt eveneens direct op de blaasspier, maar heeft een matige parasympatholytische werking. Gezien de geringere bijwerkingen is dit een middel van eerste keuze (*Gebu 1994; 28: 22*). Tricyclische antidepressiva met parasympatholytische en α -sympathicomimetische werking hebben, gezien hun bijwerkingenpatroon, een relatief kleine plaats in de therapie. Bij overdosering van zowel parasympatholytica als antidepressiva treden accommodatiestoornissen op en kan urineretentie vóórkomen. Dit is met name het geval bij ouderen⁶ en bij patiënten met multiple sclerose. Aan hen moet in eerste instantie een lagere dosis worden voorgeschreven. Adequaat opgezet onderzoek naar de effecten van oestrogenen op urine-incontinentie is schaars. Oestrogenen vergroten de peri-urethrale vascularisatie en elasticiteit. Bovendien maken ze het gladde spierweefsel gevoeliger voor circulerende catecholaminen⁷ en verbeteren zo de sfinctersluiting. Er zijn aanwijzingen dat bij postmenopauzale vrouwen betere resultaten worden verkregen bij aandrangs- dan bij stress-incontinentie.¹¹

Stress-incontinentie. Deze is meestal het gevolg van een ontoereikend sluitmechanisme van de blaas, vaak mede veroorzaakt door verslapping van de bekkenbodemspieren. Het komt zelden voor bij kinderen, mannen en nulliparae. Bij mannen ontstaat stress-incontinentie voornamelijk als zeldzaam gevolg van prostaatresectie. De incidentie bij vrouwen stijgt met het aantal zwangerschappen en is het hoogst rond de menopauze. Bij deze groep vrouwen blijkt dat vaak het gevoel hoe de bekkenbodemspieren te gebruiken is verdwenen. Dit kan met de juiste spieroefeningen in veel gevallen weer terugkeren. De basistherapie bij stress-incontinentie beoogt de positie van het blaas- en urethragebied terug te brengen naar intra-abdominaal. Oefening van de bekkenbodem, met of zonder elektrostimulatie, zijn het eerst aangewezen. In driekwart van de gevallen is dit succesvol.⁴ Ook kan men een pessarium plaatsen. Indien dit de controle niet voldoende herstelt, moet de diagnose worden bevestigd via urodynamisch onderzoek, waarna eventueel chirurgisch ingrijpen volgt.

Bij jongere vrouwen speelt de medicamenteuze therapie met

α -sympathicomimetica alleen een rol bij lichte vormen van urethrale dysfunctie. Vrouwen met stress-incontinentie in de perimenopauze kunnen profijt hebben van oraal of lokaal toegepaste oestrogeensubstitutie, hoewel het effect minder is dan bij aandrangsincontinentie.¹¹ De substitutie dient als aanvulling op bekkenbodemspieroefeningen en niet als vervanging.

Overloopincontinentie. Chronische urineretentie met overloopincontinentie kan te wijten zijn aan een obstructie van de urethra, aan een contractiestoornis van de m. detrusor (blaasfalen) of aan een combinatie van beide. Voor de diagnose kan urodynamisch onderzoek nodig zijn. Obstructies zijn onder te verdelen in vaste en dynamische. Vaste obstructies, zoals stricturen of een prostaatvergroting, moeten operatief worden behandeld. Lichte dynamische obstructies, zoals dyssynergie (het niet meer op elkaar afgestemd zijn van de m. detrusor en de externe sfincter) bij een neuropathische blaas, kunnen reageren op α -blokkers of spierrelaxantia. Sfincterotomie of endoscopische verwijding zijn geïndiceerd bij een ernstige obstructie, zoals bij mannen met een dwarslaesie die dan een condoomcatheter kunnen gebruiken. Periodieke zelfcatheterisatie is in verband met de hierbij bestaande urineretentie aangewezen. In dergelijke gevallen kunnen parasympatholytica worden gebruikt om de hyperreflexie van de m. detrusor te onderdrukken. Op die manier wordt de continentie tussen de catheterisaties verzekerd. Veelvuldig kortdurend gebruik van een verblijfs-catheter kan echter op de lange termijn een urethrastructuur veroorzaken.

Blaasfalen kan te wijten zijn aan geneesmiddelen (zie tabel 2). Maar ook neuropathie, overbelasting of ziekte van de spieren, of psychogene factoren kunnen eraan ten grondslag liggen. Het is niet aangetoond dat een niet-contractiele m. detrusor kan worden gestimuleerd tot een normale fysiologische contractie. Parasympathicomimetica, zoals carbacholine en distigmine, worden wel toegepast, maar zijn meestal niet werkzaam en bovendien gecontraïndiceerd bij een obstructie. De voorkeursbehandeling bij blaasfalen is de patiënt te leren zich drie- tot viermaal daags zelf te catheteriseren. In combinatie met een vochtinname van 1200-1500 ml/dag is deze behandeling effectief tegen overloopincontinentie en tegen infecties die over het algemeen met chronische urineretentie gepaard gaan. ■

Conclusie en samenvatting

Urineverlies is een klacht die op alle leeftijden kan voorkomen. Bij kinderen komt frequent enuresis nocturna voor, bij met name premenopauzale vrouwen stress-incontinentie, terwijl op latere leeftijd vaker de aandrangsincontinentie overheerst. Na nauwkeurige diagnose kan incontinentie over het algemeen met succes extramuraal worden behandeld. Met blaastraining, al dan niet gecombineerd met gedragsverandering, kunnen goede resultaten worden bereikt. Bovendien zijn tegenwoordig programma's voor zelfhulp beschikbaar.¹² Specifieke medicamenteuze therapie heeft een gering effect en neemt slechts een bescheiden plaats in bij de behandeling. ■

Literatuurreferenties

- Hirasing RA. Richtsnoer 'Enuresis nocturna'. Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138: 1360-1366.
- Hirasing RA, Reus H. Droog-bedtraining bij enuresis nocturna. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135 1750-1753.
- Sukhai RN, Mol J, Harris AS. Combined therapy of enuresis alarm and desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. Eur J Pediatr 1989; 148: 465-467.
- Lagro-Janssen ALM. Het beleid bij de klacht urine-incontinentie bij vrouwen in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1992; 35: 220-224.
- Lose G. Medical treatment of female urge incontinence. Ann Med 1990; 22: 449-454.
- Ouslander JG, Sier HC. Drug therapy for geriatric urinary incontinence. Clin Geriatr Med 1986; 2: 789-807.
- Wein AJ. Pharmacologic treatment of incontinence. J Am Geriatr Soc 1990; 38: 317-325.
- Millard RJ. Bladder control: a simple self-help guide. Sydney: Williams and Wilkins, 1987.
- Holmes DM, Montz FJ, Stanton SL. Oxybutinin versus propantheline in the management of detrusor instability. A patient-regulated variable-dose trial. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 607-612.
- Gajewski JB, Awad SA. Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. J Urol 1986; 135: 966-968.
- Cardozo L. Role of estrogens in the treatment of female urinary incontinence. J Am Geriatr Soc 1990; 38: 326-328.
- Hooykaas J, Doormalen JJ van den. Urineverlies, u kunt er iets aan doen. Teleac: Utrecht, 1993.

Trefwoorden:

incontinentie; urine-; stress-; aandrangs-; overloop-

Stofnaam	Merknaam®
amitriptyline	merkloos, div. fabr., Sarotex, Tryptizol
baclofen	merkloos, div. fabr., Lioresal
carbacholine	merkloos, div. fabr.
dantroleen	Dantrium
desmopressine	Minrin
diazepam	merkloos, div. fabr., Diazemuls, Stesolid, Valium
distigmine	Ubretid
doxazosine	Cardura
emeprium	Cetiprin (Novum)
fenoxybenzamine	Dibenyline
flavoxaat	Urispas
imipramine	merkloos, div. fabr., Imipramine caps. FNA, Tofranil
labetalol	merkloos, div. fabr., Trandate
lithium	merkloos, div. fabr., Camcolit, Litarex, Priadel
neostigmine	merkloos, div. fabr., Prostigmin
oxybutynine	merkloos, div. fabr., Dridase
prazosine	merkloos, div. fabr., Minipress
propantheline	Pro-Banthine
pyridostigmine	Mestinon

Geneesmiddelen bulletin

Onafhankelijk informatieblad over geneesmiddelen voor allen die deze voorschrijven of afleveren, onder verantwoordelijkheid van de Stichting Geneesmiddelenbulletin te Utrecht.

Adviesraad: dr H Mattie (voorzitter), internist/Leiden; prof. dr JRB J Brouwers (vice-voorzitter), ziekenhuisapotheker/Heerenveen; S. Flikweert, huisarts/Nijkerk; prof. dr FWJ Gribnau, internist/Nijmegen; prof. dr DE Grobbee, epidemioloog/Rotterdam; prof. dr CJ de Groot, kinderarts/Amsterdam; dr JVTH Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam; dr TJK Havinga, huisarts/Delfzijl; dr MJAJM Hoes, zenuwarts/Tiel; ACJ van der Hoeven, huisarts/Avenhorn; dr ALM Kerremans, internist/Helmond; dr J de Koning, kinderarts/Rijswijk; dr JFF Lekkerkerker, internist/Enschede; mw dr K Meeter, cardioloog/Rotterdam; dr ILD Nauta, cardioloog/Nijmegen; mw dr BCP Polak, oogarts/Rotterdam; prof. dr AJ Porsius, farmacoloog/Utrecht; RW Zaadnoordijk, arts/tandarts/kaakchirurg/Warmond.

Redactiecommissie: prof. dr E van der Does (voorzitter), huisarts/Rotterdam; W Blijleven, arts/Rijswijk; H Buurma, apotheker/Leiden; mw dr LTW de Jong-van den Berg, apotheker/Groningen; dr JWA van Loenhout, internist/Nijmegen; prof. dr JP Nater, dermatoloog/Heerde; mw M Pannevis, apotheker/Rotterdam.

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

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

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

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

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

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

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

ISSN: 0304-4629

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



Geneesmiddelenbulletin

PRIKBORD

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

Mirtazapine

Remeron® (Nourypharma BV)
Tablet 15 en 30 mg
antidepressivum

Ons land is het eerste waarin mirtazapine is geregistreerd, en wel voor depressie in engere zin, vooral die met vitale kenmerken. Het middel behoort niet tot de tricyclische antidepressiva noch tot de serotonine-heropnameremmers, maar is wat chemische structuur en werkingsmechanisme betreft nauw verwant aan het tetracyclische mianserine. Mirtazapine veroorzaakt een sterke blokkade van de presynaptische α_2 -receptoren, waardoor de beschikbaarheid van noradrenaline toeneemt. Verder geeft een onderzoek aanwijzingen voor een indirecte stijging van de afgifte van serotonine en voor een blokkerende werking op de 5-HT₂- en 5-HT₃-receptoren.

Hoewel, gezien de verwantschap in structuur en werkingsmechanisme, vergelijkend onderzoek met mianserine voor de hand ligt, ontbreekt dit. Tot nu toe is slechts één vergelijkend, placebogecontroleerd onderzoek gepubliceerd. De effectiviteit van mirtazapine (gem. 18 mg/dag) verschilde hierin bij ambulante patiënten na zes weken niet significant van amitriptyline (gem. 111 mg/dag). Alleen in de eerste drie weken was volgens sommige depressieschalen amitriptyline werkzaam. Het aantal patiënten dat de behandeling voortijdig staakte was bij mirtazapine

groter (36%) dan bij amitriptyline (26%). Voorts zijn er vier ongepubliceerde, vergelijkende onderzoeken. Eén onderzoek duidde op een overeenkomende werkzaamheid van mirtazapine (gem. 22 mg/dag) en amitriptyline (gem. 133 mg/dag). Twee andere onderzoeken, bij deels gehospitaliseerde patiënten, gaven aanwijzingen voor een even grote effectiviteit van clomipramine (gem. 114 mg/dag) en doxepine (gem. 181 mg/dag) als mirtazapine (resp. gem. 47 en 38 mg/dag). Een vergelijking bij gehospitaliseerde patiënten met trazodon (gem. 382 mg/dag) gaf significante voordelen te zien van mirtazapine (gem. 64,4 mg/dag), maar de dosering was dan ook ruim tweemaal zo hoog als de normale dagdosering (30 mg/dag).

De meest vóórkommende bijwerkingen zijn gewichtstoename en sedatie/sufheid. Deze treden frequenter op dan bij amitriptyline, maar anticholinerge en centrale bijwerkingen komen minder vaak voor. Verder is, tot nu toe in zeldzame gevallen, sprake van (orthostatische) hypotensie, manie, convulsies, tremor, myoclonus, diffuse enzymverhogingen en exantheem. Ook zijn acute beenmergstoornissen gerapporteerd zoals: eosinofilie, granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie en trombocytopenie. Bij gebruik van mianserine zijn tientallen gevallen van agranulocytose gemeld, zodat de plaats hiervan, ook vanwege de diverse alternatieven, nog maar uiterst beperkt is. In welke mate dit ook bij mirtazapine op zal gaan treden is, gezien de zeer beperkte ervaring, nog onduidelijk.

De beginndosering is 15 mg/dag terwijl de werkzame dosis gewoonlijk ligt tussen de 15 en 45 mg/dag. De antidepressieve werking begint in de loop van 2-4 weken.

Plaatsbepaling

Mirtazapine lijkt wat betreft structuur, werkingsmechanisme en bijwerkingenprofiel sterk op mianserine. Er is tot dusver zeer weinig onderzoek gepubliceerd. Zolang vergelijkingen met mianserine ontbreken en de frequentie waarmee agranulocytose op kan treden onduidelijk is, is er geen aanleiding dit middel buiten gecontroleerd onderzoekverband voor te schrijven.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
mirtazapine	Remeron	30 mg	85,94
amitriptyline	merkloos, div. fabr.	75 mg	11,10
	Sarotex	75 mg	28,70
mianserine	Tryptizol merkloos, div. fabr.	75 mg	22,05
	60 mg	60 mg	54,15
trazodon	Tolvon	60 mg	79,95
	Trazolan	300 mg	81,65

VARIATIES

Ergotaminetartraat/coffeïne

Ergocoffeïne PCH (Pharmachemie BV)
Zetpil 2 mg/100 mg
nieuwe samenstelling

In navolging van Cafergot®, Neo-Cranimal® en Ercycop® (Gebu Prikbord 1991; 25: 2-3) is nu ook de samenstelling van de Ergocoffeïne PCH zetpil gewijzigd. Isobutyl-allyl-barbital (100 mg) en belladonna (0,28 mg) zijn eruit verwijderd, zodat deze nu alleen nog 2 mg ergotaminetartraat en 100 mg coffeïne bevat. De merkloze zetpil is vergelijkbaar met Cafergot®, waarvoor binnen het GVS moet worden bijbetaald. Overigens bevatten deze beide zetpillen twee keer zoveel ergotamine als de Ergocoffeïne FNA zetpillen. Het is dus belangrijk om te letten op de juiste sterkte.

Plaatsbepaling

Het is positief dat de ongewenste bestanddelen uit Ergocoffeïne PCH zijn verwijderd. Anders dan bij het gelijkwaardige Cafergot® hoeft de patiënt op dit moment niet bij te betalen, hoewel de prijs bijna drie keer zo hoog is als van het FNA-product.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosering	prijs per week	bijbetaling per week
ergotaminetartraat/coffeïne	Ergocoffeïne PCH	4/200 mg	2,80	
	Cafergot	4/200 mg	3,55	0,15
	Ergocoffeïne zetpil FNA	4/400 mg	1,05	

Granisetron

Kytril® (SmithKline Beecham Farma BV)

Tablet 1 mg

nieuwe toedieningsvorm

De tablet met de 5-HT₃-antagonist granisetron is geregistreerd voor het tegengaan van acute misselijkheid en braken, veroorzaakt door *matig* emetogene, cytostatische therapie. Tot nu toe was het uitsluitend beschikbaar als injectievloeistof voor intraveneuze infusie (*Gebu Prikbord 1992; 26: 19-20*). Met de tablet is er nu ook een orale toedieningsmogelijkheid die overigens voor ondansetron en tropisetron reeds bestond. Er zijn geen aanwijzingen dat er tussen de 5-HT₃-antagonisten onderling klinisch relevante verschillen bestaan.

Plaatsbepaling

Bij het tegengaan van acute misselijkheid en braken bij zowel matig als sterk emetogene, cytostatische therapie gaat de voorkeur uit naar metoclopramide. Pas indien hiermee - ook na toevoeging van dexamethason of methylprednisolon - onvoldoende effect wordt verkregen, komt één van de dure 5-HT₃-antagonisten in aanmerking.

stofnaam	merknaam®	gem. dag-dosis	prijs per week
granisetron	Kytril	2 mg	395,95
ondansetron	Zofran	16 mg	438,50
tropisetron	Novaban (caps.)	5 mg	418,30
metoclopramide	merkloos, div. fabr. Primperan	30 mg	7,20
			8,55

LET OP!

Beschadiging van condooms door vetten in vaginale middelen

In 1988 werd voor het eerst beschreven dat vetten, zoals babyolie, vaseline en maisolie, het rubber van condooms kunnen aantasten.^{1,2} Contact met deze stoffen veroorzaakte reeds na korte tijd (15 min.) een sterke teruggang van de rekbaarheid en het opblaasvolume. Sindsdien is enkele malen beschreven dat glijmiddelen en vaginale geneesmiddelen op vetbasis de kwaliteit van condooms ongunstig kunnen beïnvloeden.^{3,4}

Onlangs is in ons land, onder meer bij Lareb, één geval van zwangerschap ge-

rapporteerd in samenhang met de veronderstelde aantasting van een condoom door de vaginale toediening van Gyno-Daktarin®. De beschikbare informatie wijst erop dat de vetbasis in de vaginale toediening de kwaliteit van rubber condooms achteruit kan doen gaan. Onder bepaalde omstandigheden kan het latex zelfs in sterke mate worden aangetast. Ongewenste zwangerschap en vermindering van de bescherming tegen seksueel overdraagbare ziekten, zoals aids, zijn de mogelijke gevolgen. Er is geen informatie beschikbaar over de vraag hoe vaak glij- of vaginale geneesmiddelen tot beschadiging van condooms hebben geleid. Ook is onbekend na welke contacttijd dit kan optreden.

Vetten die in vaginaal toegepaste geneesmiddelen worden verwerkt zijn onder meer: glycerine, paraffine, vaseline en wipetol. Voorbeelden van dergelijke producten zijn: Canesten®, Flagyl®, Gyno-Daktarin®, Gyno-Terazol®, Metronidazol®, Nystatine®, Ortho-Dienoestrol®, Ortho-Gynest®, Premarin®, Synapause-E³® en Travogen®.

Artsen en apothekers wordt aangeraden om patiënten, aan wie vaginale geneesmiddelen met een vette basis zijn voorgeschreven, te informeren over de mogelijkheid van beschadiging van condooms. Dit onderwerp illustreert overigens eens te meer het belang van het vermelden van alle hulpstoffen van een geneesmiddel in de produktinformatie. Tenslotte verdient het aanbeveling om, naar Duits voorbeeld, in de bijsluiters van alle lokaal toepasbare producten een waarschuwing op te nemen dat de kwaliteit van een condoom kan verminderen door contact met zalven, crèmes, vaseline, babyolie enz..

- White N, Taylor K, Lyszowski A, Tullett J, Morris C. Dangers of lubricants used with condoms. *Nature* 1988; 335: 19.
- Smet PAGM de. Preparaten op vette basis en de betrouwbaarheid van condooms. *Pharm Weekbl* 1988; 123: 1020.
- CSM Condom warning. *Pharm J* 1988; 241: 300.
- Lubricants 'still causing problems'. *Pharm J* 1991; 246: 111.

Gynaecomastie in samenhang met finasteride (Proscar®)

Sinds 1993 kwamen er bij het Zweedse bureau voor toezicht op de geneesmiddelen vijf meldingen binnen van gynaecomastie als vermoedelijke bijwerking van finasteride (*Gebu Prikbord 1992; 26: 53*) tijdens de behandeling van benigne prostaathyperplasie.¹ Totdat de symptomen zich openbaarden, varieerde de

behandelingsduur van zeven dagen tot vijf maanden. In drie gevallen verdween na staken van de behandeling het pijnlijke gevoel en nam de borst weer in omvang af.

Het bijwerkingencentrum van de WHO registreerde 28 meldingen van gynaecomastie bij gebruik van finasteride. Volgens de fabrikant zouden 217 gevallen zijn gemeld op 620.000 patiënten. Spontane meldingen geven echter gebrekkige informatie over de werkelijke frequentie waarmee een bijwerking optreedt.

Het mechanisme achter deze bijwerking is nog onopgehelderd. Finasteride remt het enzym 5- α -reductase, dat de omzetting bevordert van testosteron in dihydrotestosteron. Gynaecomastie treedt bij een aangeboren tekort aan 5- α -reductase echter niet op. Van finasteride werd geen significante invloed vastgesteld op de oestradiolconcentratie en op de verhouding oestrogeen/testosteron. Hoewel de fabrikant twijfelt aan het oorzakelijke verband, wordt de bijwerking in de nieuwe bijsluiters opgenomen.

- Gynekomasti-misstänkt biverkan till finasteridbehandling. *Info fran Läkemedelsverket* 1994; 5: 155-156.

ALLERLEI

Morfinafobie

Er blijken binnen Europa grote verschillen te bestaan in de mate waarin morfinomimetica worden toegepast. Zo draagt de gemiddelde consumptie van morfine in Griekenland 39 ddd's per miljoen inwoners per jaar. Voor Denemarken is dat maar liefst 3048 ddd's! In ons land is het aantal 371 ddd's.¹

Er zijn aanwijzingen dat bij minstens de helft van de patiënten met kankerpijn de pijnstilling inadequaat is.^{1,2} Morfinomimetica worden vaak te laag gedoseerd terwijl ook de doseringsfrequentie niet altijd optimaal is. Het toepassen op 'zo nodig'-basis heeft nadelen: de patiënt kan zich zodanig op de pijnklacht gaan fixeren dat hij of zij psychisch afhankelijk wordt van de pijnstiller. Een vast doseringsregime, bijvoorbeeld elke vier uur morfinedrank of tweemaal daags retardtabletten, heeft doorgaans de voorkeur.²

De belangrijkste oorzaken voor de *morfinafobie* zijn vermoedelijk angst voor ademhalingsdepressie en voor afhankelijkheid. Als gevolg daarvan wordt nogal eens onnodig laat op morfinomimetica overgestapt. Onderdrukking van het

ademhalingscentrum is in de praktijk echter zelden een probleem bij patiënten met chronische pijn. De pijn zelf is namelijk een fysiologische antagonist van de effecten van morfine op het centraal zenuwstelsel. Een voorwaarde hierbij is dat de dosering aan de behoefte van de patiënt is aangepast. Afhankelijkheid is bij een juiste indicatie irrelevant. Bovendien gaat het vaak om patiënten die een slechte prognose hebben. Obstipatie is bij het gebruik van morfinomimetica wel een probleem en dient vanaf het begin, ook preventief, te worden behandeld.

* ddd = 'defined daily dose', hetgeen een uitdrukking vormt voor de gemiddeld per dag gebruikte dosering. De ddd van morfine oraal bedraagt 100 mg.

1. Zenz M, Willweber-Strumpf A. Opiophobia and cancer pain in Europe. *Lancet* 1993; 341: 1075-1076.
2. Anoniem. Stopp der Opioid-Phobie - Morphin gegen starke Schmerzen. *Arznei-Telegramm* 1993 (10): 94-95.

Zidovudine (Retrovir®): vroeg behandelen of niet?

Bij patiënten met aids of 'aids-related complex' (ARC) leidt de behandeling met zidovudine tot een afname van de ziekteprogressie en een toename van de levensverwachting.^{1,2} Over het tijdstip waarop de behandeling moet worden gestart bestaat echter veel discussie. Of en vanaf welk tijdstip ook asymptomatische HIV-geïnfecteerden moeten worden behandeld is onduidelijk.

In diverse onderzoeken is bij asymptomatische patiënten het effect van zidovudine vergeleken met dat van placebo.³⁻⁶ Na 1-1½ jaar bleek dat door zidovudine het aantal CD₄⁺-cellen toenam en de kans op voortschrijding naar aids en ARC verminderde, met name bij patiënten met < 500 CD₄⁺-cellen/μl. Deze onderzoeken gaven echter door de korte observatieduur en het relatief kleine aantal patiënten geen uitsluitend over een eventuele bestending van het effect op de lange termijn noch over het effect op de levensverwachting. Het aantal CD₄⁺-cellen is uiteraard een surrogaatparameter.

In het Concorde-onderzoek⁷ werden twee behandelstrategieën bij asymptomatische HIV-geïnfecteerden vergeleken: na randomisatie startte één groep patiënten direct met zidovudine, terwijl bij de andere patiëntengroep de behandeling pas begon bij voortschrijding naar aids of ARC. Belangrijke aspecten van dit onderzoek waren het grote aantal deelnemers

(n=1749) en de lange observatieduur van gemiddeld drie jaar, waardoor redelijk nauwkeurige effectschattingen mogelijk waren. Conform eerder gepubliceerde onderzoeken bleek na één jaar dat zidovudine bij degenen die direct waren gestart de kans op het optreden van aids, ARC of op overlijden significant verminderde. Na 1½ jaar was dit effect echter al weer verdwenen. Na drie jaar verschilde de kans op overlijden bij degenen die direct waren gestart (8%) niet significant van die bij degenen die laat waren gestart (6%). Het optreden van aids, ARC of overlijden verschilde evenmin significant met respectievelijk 29% en 32%. De directe start van zidovudine leidde tot een toename van het aantal CD₄⁺-cellen dat vervolgens constant bleef. Er bleek echter geen relatie te bestaan tussen het aantal CD₄⁺-cellen bij de start van het onderzoek en het verdere ziektebeloop.

Het eindresultaat kan zijn beïnvloed doordat tijdens het onderzoek een belangrijke onzuiverheid is geïntroduceerd. Patiënten die met placebo waren gestart en die na een jaar nog steeds een laag aantal CD₄⁺-cellen (< 500/μl) hadden, maar nog geen symptomen van aids of ARC vertoonden, mochten namelijk ongeblindeerd overgaan op zidovudine. Van deze mogelijkheid maakte 27% in de placebogroep gebruik. Hoewel de auteurs beargumenteren dat deze afwijking van het protocol niet substantieel van invloed is geweest op de onderzoeksresultaten, wordt dit door anderen betwist.⁸

Concluderend kan worden gesteld dat zidovudine bij asymptomatische HIV-geïnfecteerden een kortdurend (1-1½ jaar) effect heeft, maar dat er grote twijfel bestaat of de behaalde winst, ook na voortzetting van zidovudine, na drie jaar nog aanwezig is. Verder is het de vraag of het aantal CD₄⁺-cellen nog een selectiecriteria moet zijn voor de behandeling bij asymptomatische patiënten.

Voorstanders van vroeg behandelen gebruiken als argument dat bij asymptomatische HIV-geïnfecteerden de toxiciteit van zidovudine geringer is en er minder snel resistentie optreedt dan bij symptomatiche patiënten.⁹ Verder zou voor HIV-geïnfecteerden iedere winst, hoe klein ook, van wezenlijk belang zijn. Deze winst zou dan bestaan uit het iets later ziek worden maar op hetzelfde tijdstip overlijden. Tegenstanders wijzen erop dat een kosten-batenanalyse bij symptomatiche HIV-geïnfecteerden juist tegen een vroege

start pleit.¹⁰ Een eventuele verbetering in de kwaliteit van leven, door uitstel van voortschrijding van de HIV-ziekte, wordt bovendien teniet gedaan door een afname van deze kwaliteit als gevolg van de bijwerkingen van de behandeling.¹¹

De effecten van zidovudine op de lange termijn zullen nog nader moeten worden onderzocht. Deze zijn voor de toepassing van wezenlijk belang omdat de incubatietijd van aids en ARC maar matig voorspelbaar en soms zeer lang is (meer dan 10 jaar). Ook is onderzoek nodig naar de effectiviteit van combinatietherapieën van zidovudine met andere antivirale middelen, zoals didanosine (*Gebu Prikbord 1993; 27: 40-41*) of zalcitabine. Verder is onderzoek gewenst naar het effect van het overschakelen op één van deze middelen bij resistentie-ontwikkeling, intolerantie of ziekteprogressie bij zidovudine. Tenslotte zal beter bekend moeten worden of, en zo ja welke biochemische merkstoffen er zijn om HIV-geïnfecteerden te selecteren, die duidelijk baat hebben bij een vroege medicamenteuze start. Zolang over deze zaken nog geen duidelijkheid bestaat, lijkt het instellen van een behandeling bij alle asymptomatische HIV-geïnfecteerden niet zinvol.

1. Fischl MA, Richmann DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al. The efficacy of zidovudine (ZDV) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1987; 17: 185-191.
2. Vella S, Giuliano M, Pezzotti P, Agresti MG, Tomino C, Florida M et al. Survival of zidovudine-treated patients with AIDS compared with that of contemporary untreated patients. *JAMA* 1992; 267: 1232-1236.
3. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Petinelli C, Myers MW, Booth DK et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990; 322: 941-949.
4. Cooper DA, Gatell JM, Kroon S, Clumeck N, Millard J, Goebel F-D et al. Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1993; 329: 297-303.
5. Mulder JW, Dooper DA, Mathiesen L et al, and the European-Australian Collaborative Group. Zidovudine twice daily in asymptomatic subjects with HIV infection and a high risk of progression to AIDS: a randomised, double-blind placebo-controlled study. *AIDS* 1994; 8: 313-321.
6. Manucci PM, Gringeri A, Savidge G et al, for the European-Australian Haemophilia Collaborative Study Group. Randomised, 1 double-blind, placebo-controlled trial of twice daily zidovudine in asymptomatic haemophiliacs infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Br J Haematol* 1994; 86: 174-179.
7. Aboulker J-P, Babiker AG, Darbyshire JH, Dormont J, Peto TEA, Seligmann M et al. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV-infection. *Lancet* 1994; 343: 871-881.
8. Danner SA and the Dutch Group of AIDS treating internists. The Concorde trial. *Lancet* 1993; 341: 1276.
9. Hirsch MS, D'Aquila RT. Therapy for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 1686-1695.

10. Oddone EZ, Cowper P, Hamilton JD, Matchar DB, Hartigan P, Samsa G et al. Cost effectiveness analysis of early zidovudine treatment of HIV infected patients. *BMJ* 1993; 307: 1322-1325.
11. Lenderking WR, Gelber RD, Cotton DJ, Cole BF, Goldhirsch A, Volberding PA et al. Evaluation of the quality of life associated with zidovudine treatment in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 330: 738-743.

EPIDEMIOLOGIE

Absoluut relatief

In promotionele uitingen wordt vaak gebruik gemaakt van relatieve waarden bij het weergeven van onderzoeksresultaten. In *Gebu* 1993; 27: 51-52 werd de toegenomen loopafstand bij claudicatio intermittens als voorbeeld gegeven. Door placebo neemt de oorspronkelijke loopafstand van 100 m toe met 10 m, door geneesmiddel X met 30 m. In absolute zin hebben deze toenames geen klinische betekenis. In relatieve termen uitgedrukt lijkt het echter al gauw heel wat: 10% toename door placebo, 30% door geneesmiddel X. Nog sterker kan het resultaat worden uitgedrukt als relatieve toename van de relatieve toename: deze bedraagt voor X ten opzichte van placebo $(30-10)/10 \times 100\% = 200\%$. Een relatieve vermelding van resultaten leidt, des te sterker indien deze in de praktijk gering zijn, tot een optische vertekening van het behandelresultaat. Een relatief behandelresultaat van 25% behoort bij een risicovermindering van 40 naar 30% een ander gevolg voor de praktijk te hebben dan een afname van 4 naar 3%.¹

Uit diverse onderzoeken onder artsen blijkt nu dat de wijze waarop onderzoeksresultaten worden gepresenteerd van grote invloed is op hun voorgenomen voorschrijfgedrag. In Italië kregen 148 huisartsen de resultaten van de 'Helsinki Heart Study' voorgelegd, een onderzoek waarin door toepassing van gemfibrozil (Lopid®) weliswaar het aantal cardiovasculaire aandoeningen verminderde, maar de sterfte toenam.² Zonder dat de huisartsen in de gaten hadden dat het steeds hetzelfde onderzoek betrof werden de resultaten op vijf verschillende manieren weergegeven (zie tabel):

De bereidheid om gemfibrozil voor te schrijven was veruit het grootst (77%) wanneer alleen de relatieve vermindering van het risico op cardiovasculaire voorvallen (34%) werd weergegeven. Dit verschilde significant van de andere vier presentatiewijzen.

Voor een gefundeerde beslissing tot voorschrijven is het onvoldoende uitsluitend kennis te nemen van onderzoeksresultaten die zijn uitgedrukt in relatieve termen. Uiteindelijk gaat het om absolute getallen, en met name om de vraag hoeveel patiënten hoe lang moeten worden behandeld om één ongewenst geacht voorval te voorkómen.

1. Rauws AG, Vulto AG. Presentatie onderzoeksresultaten beïnvloedt voorschrijvend arts. *MFM* 1994; 32: 154-156.
2. Bobbio M, Demichellis B, Giustetto G. Completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe. *Lancet* 1994; 343: 1209-1211.

PROEFSCHRIFT

De geneesmiddelenkeuze van de arts

De diverse onderzoeken in dit proefschrift houden zich bezig met de volgende vragen: wat zijn de invloeden op het voorschrijfgedrag van de arts, hoe verloopt het besliskundig proces precies en op welke wijze kan dit worden verbeterd. Interessant is vooral een onderzoek dat naging wat het effect is van het *Geneesmiddelenbulletin* (*Gebu*) op de kennis, de opvattingen en het daadwerkelijke voorschrijfgedrag van de arts.

Het zes maanden durende onderzoek werd op verzoek van het ministerie van WVC in 1987 gehouden onder 186 huisartsen. De opzet ervan was vergelijkbaar met die van een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Na randomisatie ontving de ene helft van de huisartsen een extra uitgave van het *Gebu* (interventiegroep), terwijl de andere helft alleen de normale nummers ontving (controlegroep). De extra uitgave betrof 'De behandeling van spasmen van holle organen - wat is de plaats van spasmolytica?' en ver-

scheen later ook als normale aflevering (*Gebu* 1987; 21: 69-72). Het artikel concludeert dat voor de aanvalsbehandeling van koliekpijnen de voorkeur uitgaat naar diclofenac intramusculair en voor de onderhoudsbehandeling naar diclofenac rectaal. Bij het 'irritable bowel syndrome' (IBS) vormen niet-medicamenteuze maatregelen, zoals geruststelling en een vezelrijk dieet, de eerste keuze. Het gebruik van vaste combinatiepreparaten met metamizol (destijds Baralgin®, Buscopan comp.®) wordt sterk afgeraden.

Door interviews werd vervolgens de eventuele verandering gemeten in kennis en het door de arts gerapporteerde gedrag. De informatie in het *Gebu* over de behandeling van nierkolieken bleek de kennis en het gerapporteerde gedrag significant te beïnvloeden. Het gebruik van combinatiepreparaten met metamizol in de interventiegroep nam significant af ten opzichte van de controlegroep. De toename in het voorschrijven van diclofenac verschilde echter niet-significant. De informatie over de behandeling van darmspasmen bleek geen effect teweeg te brengen. Zelfs de kennis van de artsen nam niet toe. Blijkbaar trok de boodschap onvoldoende de aandacht en is het niet zinvol een bepaalde medicamenteuze therapie af te raden zonder een alternatief aan te bieden. Niet-medicamenteuze maatregelen geven de arts waarschijnlijk te weinig instrumenten in handen om de patiënt, althans bij de indicatie IBS, tijdens het spreekuur tevreden te kunnen stellen.

Het onderzoek concludeert dat een onafhankelijk geneesmiddelenbulletin een relatief goedkope interventie is die grote groepen artsen kan bereiken. Uit de invloed van de informatie over nierkolieken valt op te maken dat artsen rekening houden met gedrukte, professionele informatie. Het gebrek aan invloed van de boodschap over IBS duidt er volgens de onderzoekster op dat informatie die als minder belangrijk wordt ervaren en moeilijker in de praktijk is te brengen, zijn doel kan missen. De resultaten van het onderzoek vormden voor het ministerie van WVC mede de aanleiding om voortzetting van de uitgave van het *Gebu* te garanderen.

behandelresultaat gemfibrozil vs placebo

relatieve vermindering risico cardiovasculair voorval (34%)	77%
absolute vermindering risico cardiovasculair voorval (1,4%)	24%
verschil % patiënten zonder cardiovasculair voorval (1,4%)	37%
aantal te behandelen patiënten om één cardiovasculair voorval te voorkómen (71)	34%
vermindering % cardiovasculaire voorvallen en toename % sterfte (6%)	23%

beredheid tot voorschrijven

77%
24%
37%
34%
23%

Denig P. Drug choice in medical practice: rationales, routines and remedies [proefschrift]. Groningen: Rijksuniversiteit 1994. ISBN 90-9007160-1. Het onderzoek naar het *Gebu* is in uitgebreidere vorm eerder verschenen: Denig P, Haaijer-Ruskamp FM, Zijlsing DH. Arts en geneesmiddelenkeuze. De effecten van voorlichting op therapiekeuzen van huisartsen. Groningen: Styx publications, 1988. ISBN 90-72371-02-X.

FTO

Modellen voor terugkoppeling prescriptie

FTO kan effectiever worden door onderwerpen op verschillende manieren te bespreken. Steeds meer FTO-groepen willen gebruik maken van prescriptiegegevens: objectieve overzichten die inzicht geven in het voorschrijfgedrag (*Gebu 1993; 27: 22-23*). Artsen en apothekers kunnen hiermee het voorschrijf- en afleverpatroon zichtbaar maken en bespreken. Hoeveel schrijft elke afzonderlijke arts voor van bepaalde geneesmiddelen, moet hier verandering in komen en zo ja, hoe dan? En hoe wordt duidelijk, of die verandering ook werkelijk wordt doorgevoerd?

Momenteel zijn twee modellen beschikbaar die terugkoppeling van de prescriptie mogelijk maken: de AFTO (Analyse voor Farmaco Therapie Overleg) en het PTM (Prescriptie Terugkoppelings Model). Beide maken gebruik van de 'defined daily dose' (ddd = dagdosering) en de ATC (Anatomische-Therapeutische-Chemische)-code. Deze ATC-code is een hiërarchische classificatie van geneesmiddelen, die een selectie in de informatie op verschillende niveaus mogelijk maakt. Zo kunnen de modellen gegevens selecteren per werkzame stof (bv. atenolol) of per geneesmiddelengroep (bv. β -blokkers). Ook kan een aantal ATC-niveaus worden gecombineerd. De mogelijkheden van beide systemen en de verschillen ertussen zijn uitvoeriger beschreven in een boekje.¹

Analyse voor Farmaco Therapie Overleg (AFTO)

Het AFTO-model is opgezet door de Werkgroep Sociale Farmacie en Farmaco-epidemiologie van de Rijksuniversiteit Groningen (RUG). Daartoe werkt de universiteit samen met een aantal praktijk-apothekers. AFTO is een computerprogramma waarmee apothekers zelf overzichten van prescriptiecijfers uit hun apotheekcomputer kunnen genereren. Het systeem leest de gegevens uit de computer in en bewerkt die tot inzichtelijke grafische presentaties en tabellen voor het gebruik op FTO-bijeenkomsten. Er zijn diverse selecties uit de apotheekgegevens te maken. Het is mogelijk de totale prescriptie van alle artsen die in de apotheekcomputer vóórkomen in beeld te brengen, of een

selectie van artsen te maken. Ook kan men bijvoorbeeld kiezen voor een bepaalde periode waarin de recepten zijn afgeleverd of alleen patiënten kiezen in een bepaalde leeftijdscategorie of patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken. Bovendien wordt momenteel met behulp van het systeem bij een aantal FTO-groepen onderzoek verricht naar de vraag in hoeverre het gebruik van deze gegevens tijdens FTO daadwerkelijk effect heeft op het voorschrijfgedrag van de arts.

Sinds eind juni 1994 wordt AFTO gedistribueerd door de KNMP. Zij zal tevens de taak van vraagbaak op zich nemen. Bij de programmatuur hoort een technische handleiding en een cursusboekje 'AFTO presenteert ...', dat dient als leidraad bij het selecteren van overzichten die kunnen worden gepresenteerd tijdens FTO.

AFTO wordt geïnstalleerd op een PC die aan de volgende eisen moet voldoen:

- ten minste 386 DX; indien u van plan bent te gaan werken met extreem grote bestanden (bv. gegevens van meerdere apotheken) is het aan te raden om een 486 DX te gebruiken;
- ten minste 4 Mb RAM-geheugen, waarvan 2 Mb vrij;
- ten minste 100 Mb harde schijf. Dit is gebaseerd op 9 Mb voor de programmatuur incl. de KNMP-databank en \pm 1 Mb voor de medicatiegegevens per apotheek per maand. Tenslotte is er geheugenruimte nodig voor tabellen die zijn geproduceerd met AFTO en die als basis dienen voor de gepresenteerde grafieken.

De prijs van AFTO bedraagt f 100,- excl. BTW. Apothekers kunnen het programma bestellen bij de KNMP, Afd. Administratie, Postbus 30.460, 2500 GL Den Haag. Apotheekhoudende huisartsen bij de RU Groningen, Werkgroep Sociale Farmacie en Farmaco-epidemiologie, Ant. Deusinglaan 2, 9713 AW Groningen.

Prescriptie Terugkoppelings Model (PTM)

Omdat de Vereniging Nederlandse Zorgverzekeraars (VNZ) het als taak van de zorgverzekeraars ziet om FTO-groepen 'spiegel'-gegevens ter beschikking te stellen, heeft zij twee jaar geleden het project voor prescriptieterugkoppeling gestart. Hierin werken voorlopig acht zorgverzekeraars samen om tot een goed te integreren systeem te komen. Het doel van dit VNZ-project is FTO-groepen de mogelijkheid te bieden voorschrijfpatronen te vergelijken: het individuele verloop ervan in de tijd per huisarts, die tussen huisartsen onderling en die tussen verschillende regio's. Het PTM biedt niet alleen regionale terugkoppeling, maar ook de mogelijkheid tot een landelijke vergelijking. Inmiddels zijn enkele zorgverzekeraars daadwerkelijk bezig met het leveren van prescriptiegegevens. Zij bieden standaardoverzichten aan of beantwoorden ad hoc vragen van FTO-groepen. De werkwij-

ze is als volgt. Als uw FTO-groep behoefte heeft aan prescriptieterugkoppeling kunt u contact opnemen met de zorgverzekeraar in uw regio. In overleg bekijkt u dan welke grafieken of tabellen mogelijk en nuttig zijn, waarna de verzekeraar deze produceert. Op dit moment wordt er op veel plaatsen nog hard gewerkt aan verbetering van de informatiesystemen. Het is dus mogelijk dat u nog niet meteen de grafieken krijgt die u zou willen hebben. Het PTM kan op elk ATC-niveau informatie verstrekken over onder meer het aantal voorschriften, het aantal ddd's ('defined daily dose'), de kosten en de verhouding tussen deze variabelen. Dit kan gebeuren voor één arts afzonderlijk, alle artsen binnen één FTO-groep, de groepen binnen een regio en de regio's van een zorggebied. Bovendien kan worden vergeleken met de landelijke cijfers. De gegevens kunnen worden gestandaardiseerd voor de praktijkgrootte en de leeftijdsopbouw.

Informatie PTM: Vereniging Nederlandse Zorgverzekeraars. ThJE van Hemert.

1. Landelijke Stuurgroep FTO. Prescriptiegegevens en FTO. 1993.

BOEKENPLANK

Synoniemen van geneesmiddelenamen

Het boekje 'Synoniemen van geneesmiddelenamen' bevat een lijst waarop in de linkerkolom alfabetisch zowel merknamen als merkloze stofnamen zijn opgenomen van in Nederland verkrijgbare geneesmiddelen. De rechterkolom geeft steeds de bijbehorende synoniemen. Zo staat bijvoorbeeld achter 'Atenolol': 'Atenololum®; Tenormin®; Unibloc®'. Omgekeerd vermeldt de lijst achter 'Tenormin®': 'Atenolol'. Het boekje geeft alleen informatie over de stof- en merknamen, niet over toedieningsvormen, sterkten of doseringen. Een verschil met de index van het Farmacotherapeutisch Kompas is, behalve het kleine zakformaat, het bewust noemen van producten die uit de handel zijn, om te laten zien dat deze niet meer leverbaar zijn. Verder zijn nauwelijks FNA-producten opgenomen, maar juist wel iets meer typische intramurale geneesmiddelen. Het boekje is voornamelijk bedoeld voor verpleegkundigen, maar kan ook nuttig zijn voor artsen en apotheekmedewerkers.

Het boekje is verkrijgbaar door storting van f 12,50 op girorekening 11.73.44 t.n.v. Apotheek Haagse Ziekenhuizen Den Haag, o.v.v. 'Synoniemenboekje'.