

Antidepressiva: is nieuw beter?*

Inleiding

Sinds de ontdekking van de antidepressieve eigenschappen van imipramine in 1957, beschikt men over vele varianten op de tricyclische structuur. Vanaf het begin van de jaren tachtig bestaan er bovendien zo'n tien middelen met een andere chemische structuur. Antidepressiva zijn werkzaam tegen een (vitale) depressie, die tegenwoordig wordt gedefinieerd als een depressie in engere zin met vitale kenmerken, respectievelijk matige depressieve episode met vitale kenmerken.

Antidepressiva worden in toenemende mate voorgeschreven, ook in de huisartsenpraktijk. Het is niet waarschijnlijk dat de prevalentie van de vitale depressie is toegenomen, maar wel dat de diagnostiek is verbeterd. Steeds vaker schrijft men in ons land bij depressies de recenter geïntroduceerde antidepressiva voor en het is de vraag of deze wezenlijk beter zijn dan de klassieke middelen. Op grond van een andere interpretatie van dezelfde feiten komen de NHG-Standaard¹ en de CBO-Consensus² op sommige punten tot verschillende conclusies. Rond de voor- en nadelen van de recentere antidepressiva ten opzichte van de klassieke is een controverse ontstaan tussen uitgesproken voor- en tegenstanders. Het doel van dit artikel is de lezer nog eens te confronteren met de diverse argumenten.

Diagnostiek

Het syndroom. Het kernsyndroom 'vitale depressie' bestaat uit een sombere stemming, lustverlies, eetstoornissen, vroeg ontwaken, 's ochtends niet op gang kunnen komen en zich 's avonds beter voelen. Hierop zijn vele varianten bekend.

Eenzijds betreft het de lichtere vormen: de depressie zonder vitale kenmerken (depressie in engere zin), de chronische en fluctuerende dysthymie, vroeger de neurotische depressie genoemd,³ en de gemengde angstig-depressieve stoornis die frequent voorkomt in de huisartsenpraktijk. Anderzijds zijn er ernstiger varianten, namelijk de melancholische of psychotische depressie (depressie in engere zin met melancholie en/of psychotische kenmerken) en de depressie die gepaard gaat met ernstige suïcidale neigingen.⁴

* Dr MJAJM Hoes, onder medeverantwoordelijkheid van de redactie-commissie

Naar het *verloop* onderscheidt men de unipolaire depressie met uitsluitend depressieve episoden, en de bipolaire depressie, ofwel de manisch-depressieve psychose. Verder komt de cyclothymie, een lichtere vorm van de bipolaire stoornis, voor, terwijl ook een beeld met psychotische symptomen bekend is, de schizo-affectieve psychose.

Farmacologie

Een ideaal antidepressivum dient, zoals elk geneesmiddel, aan een aantal eisen te voldoen. Het moet werkzaam zijn en blijven, hetgeen betekent dat de ernst van de symptomen bij een hoog percentage patiënten vermindert. Verder mag het zo min mogelijk actieve metaboliëten en eiwitbinding hebben, omdat anders bijvoorbeeld de kans op interacties toeneemt. Het dient zo weinig mogelijk bijwerkingen te veroorzaken en zo veilig mogelijk te zijn. Naast de tricyclische middelen zijn diverse andere antidepressiva ontwikkeld, in de hoop op een snellere werking en minder bijwerkingen. Het liefst zou men een antidepressivum wensen dat binnen een dag werkzaam is, maar dit is een uto-

PRIKBORD

VARIATIES

Clindamycine (Dalacin®) bij bacteriële vaginose109
Formoterol (Foradil®) capsules met poeder voor inhalatie109

LET OPI!

Inperking indicatie ibopamine (Inopamil®)110

ALLERLEI

Verlaagt foliumzuur ook het risico van schisis?110
Oordruppels bij otitis media met trommelvliesperforatie en in operatieholten111

GVS IN HET KORT

Recente wijzigingen111

BOEKENPLANK

Heroïne op recept111

pie gebleken. De tweede hoop op minder bijwerkingen is evenmin vervuld, zij het dat deze wel van een andere aard zijn (zie verderop).

Wat er precies mis is in de hersenen van de depressieve mens en hoe antidepressiva hierop aangrijpen is nog onduidelijk. Uit onderzoek bij proefdieren zijn wel enkele verschillen naar voren gekomen in de mate waarin de afzonderlijke antidepressiva zich binden aan bepaalde receptoren, waarvan men aanneemt dat deze een rol spelen bij een depressie. De meeste tricyclische antidepressiva remmen zowel de heropname van noradrenaline als van serotonine. Daarentegen zijn fluvoxamine, fluoxetine (*Gebu* 1992; 26: 29-32), paroxetine (*Gebu Prikbord* 1991; 25: 41), sertraline (*Gebu* 1994; 28: 83-84) en het niet-geregistreerde citalopram selectieve serotonine-heropnameremmers. Therapeutisch gezien mag men deze laatste echter niet als een uniforme groep beschouwen. Bij overzetting van de ene serotonine-heropnameremmer op een andere, wordt het therapeutische effect niet obligaat gehandhaafd.⁵ Bij staken van een serotonine-heropnameremmer op grond van bijwerkingen kan een andere wel goed worden verdragen.⁶ Venlafaxine (*Gebu* 1995; 29: 5) remt even sterk de opname van serotonine als van noradrenaline. Een enigszins ander werkingsmechanisme hebben mianserine, mirtazapine (*Gebu* 1994; 28: 73) en trazodon. De eerste twee blokkeren presynaptisch de α_2 -receptoren waardoor de beschikbaarheid van serotonine en/of noradrenaline toeneemt. De selectieve mono-amino-oxydase (MAO)-remmer moclobemide (*Gebu Prikbord* 1992; 26: 7-8) remt reversibel het enzym MAO-A af en vermindert daarmee de afbraak van onder meer serotonine. De klassieke MAO-remmers, zoals tranylcypromine, remmen niet-selectief en irreversibel MAO-A en -B en kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken in combinatie met tyraminehoudende voedingsmiddelen.

Farmacokinetiek

Enkele farmacokinetische variabelen worden weergegeven in tabel 1.

Vanuit farmacokinetisch opzicht gaat de voorkeur uit naar stoffen zonder actieve metabolieten, zoals fluvoxamine en paroxetine. De tricyclische antidepressiva, fluoxetine, sertraline en venlafaxine hebben, soms vele, metabolieten, waarvan er diverse farmacologisch eveneens actief zijn.

Een voordeel van actieve metabolieten is dat deze kunnen bijdragen aan het therapeutisch effect. Een nadeel is echter dat dit mogelijk meer bijwerkingen geeft, het risico op interacties verhoogt, en meer problemen veroorzaakt bij onverwachte intoxicaties.

Voorts is een lage eiwitbinding gewenst, hetgeen een hoge vrije en dus actieve fractie betekent.⁷ In dit opzicht steken venlafaxine en, in mindere mate, citalopram en moclobemide gunstig af. Verder is er bij een lage eiwitbinding minder kans op interacties met andere sterk eiwitgebonden geneesmiddelen, zoals de anticoagulantia.⁷

De eliminatiehalveringstijd van de moederstof en van de actieve metabolieten is voor fluoxetine erg lang. Dit kan problemen veroorzaken bij overschakeling op bijvoorbeeld een tricyclisch middel of een MAO-remmer.

Werkzaamheid

In het algemeen geldt dat alleen de ernstige of vitale depressie voor farmacotherapie in aanmerking komt. De lichtere vormen kunnen gebaat zijn bij psychotherapeutische maatregelen, hoewel, indien deze onvoldoende werkzaam zijn, hierbij antidepressiva een overweging verdienen.⁸⁻⁹ Van de interpersoonlijke therapie en de cognitieve gedragstherapie is bewezen dat deze effectief zijn bij de behandeling van milde depressies en depressies in engere zin.² Dit geldt met name bij ambulante patiënten. Ook bij duidelijke moeilijkheden in de aanpassing, in het omgaan met problemen thuis, met zichzelf of op het werk is psychotherapeutische begeleiding geïndiceerd.¹⁰ Psychotherapie in het algemeen bevordert de communicatie, de relatie met de behandelaar en de compliantie (therapietrouw).⁹

Het is zinvol onderscheid te maken in een acute behandeling, een voortgezette behandeling (> 6 maanden) en een onderhoudsbehandeling. De farmacotherapie dient ten minste zes maanden te worden voortgezet, anders is bij staken een terugval te vrezen omdat de patiënt nog onvoldoende is hersteld. Indien een terugval tijdens de medicamenteuze behandeling optreedt, berustte het aanvankelijke effect waarschijnlijk op een placeboreactie.¹¹

Recidiefpreventie. Als na een klachtenvrij interval na minimaal zes maanden weer depressieve klachten ontstaan, dan spreekt men van een recidief. Soms is daarom een jarenlange onderhoudsbehandeling nodig. Dit is doorgaans het geval bij meerdere recidieven binnen enkele ja-

1. Farmacokinetische variabelen

	absorptie (%)	eiwitbinding (%)	t _{max} (uren)	t _{1/2} (uren) moederstof	t _{1/2} (uren) actieve metaboliet(en)
citalopram	100	50	2 - 4	33	?
fluoxetine	80	95	6 - 8	46	168
fluvoxamine	94	77	5	15	-
mirtazapine	95	85	2	20 - 40	20 - 40
moclobemide	95	50	1 - 2	1 - 2	?
paroxetine	64	95	5	10 - 16	-
sertraline	44	99	6 - 8	26	62 - 104
tricyclische antidepressiva	95	95	1 - 2*	24	24 - 36
venlafaxine	85	27	4 - 8**	5	11

* tertiaire aminen
** secundaire aminen

ren, namelijk bij de unipolaire depressie na het derde recidief in vijf jaar en bij de bipolaire depressie na het tweede recidief in drie jaar.¹² Recidiefpreventie is ook van belang omdat het functioneren van de patiënt omgekeerd evenredig is met het aantal depressieve episoden dat is doorge- maakt.^{8 12}

Antidepressiva worden tegenwoordig, conform de eisen van de registratie-autoriteiten, in toenemende mate beoordeeld op de werkzaamheid gedurende ten minste één jaar.

Acute episoden. De kans op herstel hangt vooral af van niet aan de medicatie gebonden factoren, zoals de ernst van de depressie, het bestaan van (depressieve) wanen en de mate van neuroticisme en persoonlijkheidsstoornissen. Ook co-morbiditeit in de vorm van somatische stoornissen (bv. myocardinfarct, CVA of m. Parkinson) is in dit opzicht van belang. Verder reageren depressieve personen onder de 18 jaar doorgaans niet op tricyclische antidepressiva,¹³ terwijl bij hen gecontroleerd onderzoek met recentere antidepressiva ontbreekt.¹⁴ De leeftijdscategorie boven de 75 lijkt tamelijk therapieresistent te zijn,¹⁵ maar bij hen is nauwelijks vergelijkend onderzoek verricht.

Bij een juiste indicatiestelling is 60-70% van de patiënten gebaat bij de behandeling van een niet-ernstige depressie (<18 op de Hamilton-schaal), onafhankelijk van het type antidepressivum. Uit twee meta-analysen blijkt dat er geen therapeutische voordelen zijn verbonden aan het voorschrijven van de recentere, al dan niet serotoninerge antidepressiva, in plaats van de tricyclische.^{16 17} Bij één van deze meta-analysen¹⁶ dient men zich te realiseren dat hierin ook enkele onderzoeken met trazodon, mianserine en maprotiline in de beschouwing zijn betrokken. Het betrof echter slechts 11% van de patiënten, terwijl de overige 89% een tricyclisch middel gebruikte.¹⁶ Moclobemide is even effectief,^{18 19} hoewel sommigen daaraan twijfelen.^{20 21} Mogelijk speelt de gehanteerde dosering hierbij een rol. Met uitzondering van fluvoxamine zijn de recentere antidepressiva vooral bij ambulante patiënten onderzocht.¹⁷ Fluoxetine lijkt vooral werkzaam bij patiënten die bij aanvang relatief weinig depressief zijn, een hoog angstniveau hebben en gedurende de eerste week al een reactie vertonen.²² Bij ernstige depressies bij opgenomen patiënten, waarbij men adviseert om juist langer dan zes weken te doseren alvorens de effectiviteit te beoordelen, lijkt fluoxetine minder effectief te zijn dan nortriptyline²³ en imipramine.²⁴ Voorts bleek in drie onderzoeken bij opgenomen patiënten met veelal vitale kenmerken clomipramine effectiever te zijn dan citalopram,²⁵ paroxetine²⁶ en moclobemide.²⁰ Tricyclische antidepressiva blijven bij opgenomen patiënten met een ernstige depressie eerste keuze.^{2 27} Voor de therapieresistente depressie, die niet heeft gereageerd op twee verschillende antidepressiva met een adequate dosering en behandelingsduur, en evenmin op de toevoeging van lithium,² is het niet-geregistreerde tranylcypromine middel van eerste keuze.²⁸

Onderhoudsbehandeling. Omdat 75-80% van de (vitale) depressies recideert,²⁹ is doorgaans een onderhoudsbehandeling geïndiceerd.³⁰ Hierbij zijn vooral amitriptyline en imipramine onderzocht en is aangetoond dat deze de re-

cidiefkans verminderen. De therapeutische dosis dient zeker gehandhaafd te blijven.³¹ Omdat co-morbiditeit in het algemeen, zeker met persoonlijkheidsstoornissen, de prognose verslechtert door onder meer een daling van de therapietrouw, is aandacht voor de verfijnde diagnostiek hiervan gewenst.³² Lithium is nog steeds een goede keuze voor de profylaxe van bipolaire stemmingsstoornissen (*Gebu 1984; 18: 19-24*). Het vermindert het suïciderisico aanzienlijk.³³ Ook is het mogelijk carbamazepine, in plaats van of in combinatie met lithium, toe te passen.³⁴

Andere indicaties. Antidepressiva worden steeds vaker onderzocht op hun werkzaamheid tegen andere stoornissen: bij paniek- en dwangstoornissen, boulimie, alcoholisme, slaapstoornissen en bepaalde vormen van chronische pijn. Zo is clomipramine ook geregistreerd voor de behandeling van paniekstoornissen, fobieën, obsessies en dwangneurosen (obsessief-compulsieve stoornissen). Fluvoxamine is eveneens geregistreerd voor de behandeling van obsessief-compulsieve stoornissen (*Gebu 1995; 29: 41*) en fluoxetine (*Gebu 1993; 27: 98-99*) voor die van boulimie.

Dit overzicht beperkt zich echter tot de indicatie depressie, omdat die het meeste is onderzocht en een vergelijking tussen de antidepressiva het beste mogelijk maakt.

Dosering

De tricyclische antidepressiva worden toegepast in een dosering van gemiddeld 100-150 mg per dag, verdeeld over 2-3 giften. Bij recentere antidepressiva wordt vaak een eenmaal daagse dosering gepropageerd. Wanneer een patiënt op de juiste onderhoudsdosering is ingesteld, is farmacokinetisch gezien echter doorgaans meer dan eenmaal daags doseren gewenst. Een gemiste dosis heeft dan relatief minder invloed dan bij eenmaal daags doseren³⁵ en geeft minder vaak aanleiding tot bijwerkingen.³⁶ Voor moclobemide is meermaals daags doseren absoluut noodzakelijk. Voor fluoxetine zijn enkele jaren geleden doseringsvoorschriften gegeven, die waarschijnlijk ook voor de andere serotoninerge middelen gelden:³³ begin met een lage dosis; staak bij rusteloosheid, agitatie of acathisie; wacht na het gebruik van een niet-selectieve MAO-remmer tenminste twee en liefst vier weken alvorens met een serotoninerge middel te beginnen; wees voorzichtig met de toevoeging van andere serotoninerge werkzame geneesmiddelen, zoals lithium; geef bij therapieresistentie voor tricyclische middelen extra supervisie bij de aanvang met een serotoninerge middel, zeker bij prominente angst of bij een co-syndromale paniekstoornis.

Bijwerkingen

Gezonde vrijwilligers tonen bij eenmalige toediening van een placebo in 19% van de gevallen bijwerkingen, met als belangrijkste: hoofdpijn (7%), sufheid (5%) en asthenie (4%). De incidentie is hoger bij herhaald doseren (28%) en bij bejaarden (26%).³⁷

Bijwerkingen in de beginfase zijn bij de tricyclische middelen vooral van anticholinerge aard: droge mond, obstipa-

tie, accommodatiestoornissen, verwardheid, concentratiestoornissen, oogdrukverhoging, orthostatische hypotensie, en hypnosedatie. Bij de serotoninerge middelen zijn de bijwerkingen anders van aard: hoofdpijn, misselijkheid, braken, angst, gespannenheid en slapeloosheid. Deze zijn vaak erg storend, zeker bij een depressieve patiënt. Trazodon heeft vergelijkbare bijwerkingen, terwijl mianserine en mirtazapine vooral initiële hypnosedatie kunnen geven. Gewichtstoename wordt vaak bij de tricyclische middelen gemeld in tegenstelling tot bij de serotoninerge. Dit zou eventueel echter ook kunnen wijzen op een normalisatie van de lustbeleving die de recentere middelen niet zouden bewerkstelligen.

Na de beginfase treden andere, voor de patiënt vaak zeer storende bijwerkingen op. Het betreft met name seksuele dysfuncties van allerlei aard, zoals libidoverlies, anorgasmie en impotentie. Hoewel vergelijkend onderzoek ontbreekt, worden deze stoornissen in de lustbeleving bij de serotonine-heropnameremmers frequent gemeld (10-30%), maar ze komen ook bij de tricyclische middelen voor (5-10%).^{38 39}

Verder is van fluoxetine,⁴⁰ fluvoxamine⁴⁰ en paroxetine (*Gebu 1993; 27: 31*) een verhoogd bloedingsrisico gemeld, dat ook serotoninerge kan worden verklaard. Van fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline is gerapporteerd dat ze de productie van antidiuretisch hormoon doen toenemen, hetgeen kan leiden tot waterintoxicatie.⁴¹ Vooral van mianserine zijn bloeddyscrasieën beschreven.³¹ De incidentie van deze, soms fatale, bloeddyscrasieën schat men op 1:10.000-100.000.⁴² De bijwerking treedt doorgaans alleen gedurende de eerste drie maanden van de behandeling op en is meestal reversibel. Hoe vaak dit voorkomt bij het nauw verwante mirtazapine is nog onbekend omdat het onvoldoende is onderzocht. Bij de tricyclische middelen komt het zeer zelden voor (< 1:100.000). Ook van paroxetine is het optreden van bloeddyscrasieën gemeld,³¹ maar over de frequentie van vóórkomen valt nog weinig te zeggen. Bij de WHO zijn 35 gemelde gevallen bekend in mogelijke samenhang met paroxetine: trombocytopenie (12), granulocytopenie (8), leukopenie (12) en pancytopenie (3).⁴³ Van fluoxetine zijn trombocytopenie, aplastische anemie en pancytopenie gemeld. Insulten kunnen door alle antidepressiva worden bevorderd, maar waarschijnlijk minder vaak door de recentere middelen.⁴⁴ Meestal betreft het personen met een epileptische predispositie, terwijl ook de dosis en het gebruik van andere medicatie van belang zijn. Bij venlafaxine, dat een gemiddelde dagdosis van 100 mg kent, treedt met hogere doses (vanaf 200 mg/dag) een significante stijging van de diastolische bloeddruk met 5-6 mm Hg op.⁴⁵ Eén onderzoek met een dosis van 375 mg/dag meldde bij 20% van de patiënten een diastolische bloeddruk van meer dan 100 mm Hg.⁴⁶ Acatisie wordt meer bij de serotonine-heropnameremmers gemeld dan bij de tricyclische middelen⁴⁷ en ook dyskinesie is beschreven.⁴⁸

In één van de al genoemde meta-analysen bleek de ernst en de frequentie van de bijwerkingen, gemeten aan het aantal patiënten dat de behandeling staakte, niet significant te verschillen tussen de tricyclische middelen, maprotiline, mianserine en trazodon enerzijds (15,4%) en de

serotonine-heropnameremmers anderzijds (18,8%).¹⁶ Twee andere meta-analysen vergeleken alleen de tricyclische middelen met de serotonine-heropnameremmers.^{49 50} De ene meta-analyse vond dat het aantal patiënten dat, op grond van ondervonden bijwerkingen, de behandeling staakte significant verschilde tussen de tricyclische antidepressiva (19,0%) en de serotonine-heropnameremmers (14,9%).⁴⁹ Het is echter de vraag of het gevonden verschil ook klinisch relevant is.¹ In de andere meta-analyse verschilde het percentage patiënten dat de behandeling met de tricyclische middelen (33,4%) staakte echter niet significant van dat met de selectieve serotonine-heropnameremmers (30,8%).⁵⁰ Wel verschilde het percentage patiënten met tricyclische middelen (18,8%), dat op grond van ondervonden bijwerkingen de behandeling staakte, significant van dat met serotonine-heropnameremmers (14,4%). Volgens de onderzoekers is het de vraag of het gevonden kleine verschil klinisch relevant is.⁵⁰ Bedacht dient verder te worden dat het hier steeds kortdurende onderzoeken betreft die geen uitsluitel geven over de bijwerkingen op de langere termijn. Tenslotte zouden de bijwerkingen in de (huisartsen)praktijk anders uit kunnen vallen dan onder de gecontroleerde omstandigheden van het klinisch onderzoek.

Interacties

Door onder andere de interactie van MAO-remmers met serotoninerge middelen kan het potentieel letale serotoninesyndroom optreden. De belangrijkste symptomen zijn: hyperthermie, verwardheid, rusteloosheid, myoclonus, hyperreflexie, transpiratie, rillen en tremoren.⁵¹ Het kan niet alleen optreden bij de niet-selectieve MAO-remmers, maar ook bij een combinatie van de selectieve MAO-A-remmer moclobemide met de serotonine-agonisten citalopram, clomipramine⁵² en imipramine.⁵³ Ook bij de combinatie van lithium en fluvoxamine is het beschreven.⁵⁴ Na staken van fluoxetine dient men vijf weken te wachten voordat een MAO-remmer kan worden toegepast.

De 'kaasreactie', die berust op de remming van de afbraak van tyramine en noradrenaline, is beschreven bij de combinatie van selegiline met fluoxetine⁵⁵ en met tricyclische middelen.⁵⁶

Door remming van één of meerdere iso-enzymen van het cytochroom P-450 in de lever kunnen recentere antidepressiva, zoals fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine of citalopram, de afbraak van tricyclische middelen, carbamazepine, antipsychotica en benzodiazepinen vertragen. Hierdoor kunnen ze een intoxicatiebeeld van deze laatstgenoemde middelen provoceren.⁵⁷ Voor zover tot nu toe bekend is, doen sertraline en venlafaxine dit slechts in geringe mate.^{57 58} Bij patiënten die zijn ingesteld op anticoagulantia is het raadzaam terughoudend te zijn met de toepassing van serotonine-heropnameremmers. De tricyclische antidepressiva versterken het effect van de direct werkende sympathicomimetica en verzwakken die van de indirect werkende. Voorts versterken ze de sedatie door alcoholgebruik.

Veiligheid

Verkeer. Veiligheid in het verkeer wordt wel als argument gebruikt ten gunste van de recentere antidepressiva.⁵⁹ Van paroxetine 40 mg/dag is echter een verstoring van psychomotorische tests gemeld.⁶⁰ Bij een vergelijking van 13 antidepressiva, waaronder alle recentere behalve citalopram, bleek de verstoring van de psychomotorische tests niet door één type receptorblokkade, maar door specifieke effecten van de antidepressiva te kunnen worden verklaard.⁶¹ Sederling correleert er wel mee, maar hiervoor treedt adaptatie op. Alle patiënten tonen, vanwege hun depressie, gedurende de eerste weken van een (succesvolle) behandeling psychomotorische stoornissen.⁶¹ Patiënten die met tricyclische middelen werden behandeld, liepen geen groter risico om verkeersslachtoffer te worden dan gezonde proefpersonen. Voor patiënten die niet werden behandeld was het risico echter viermaal verhoogd. De enige uitzondering vormde amitriptyline met een verdubbeling van het risico, waarbij de verstoring dosisgebonden is.⁶²

Overdosering. Over de veiligheid van antidepressiva is veel discussie geweest sinds de publikatie van de zogenaamde 'fatal toxicity index'.⁶³ De recentere antidepressiva hebben bij overdosering veel minder cardiovasculaire effecten dan de tricyclische. Men heeft echter een groot, goed georganiseerd gegevensbestand nodig, waarvan de opbouw vele jaren vergt. Pas dan kan men de recentere middelen, wat de 'fatal toxicity index' betreft, vergelijken met de oudere.⁶⁴

Meer dan de helft van de suïciden wordt gepleegd door depressieve patiënten.⁶⁵ Vooral de combinatie met alcoholmisbruik verhoogt dit risico.⁶⁶ Ten aanzien van suïcidepreventie bieden de nieuwe middelen vooralsnog geen voordeel (*Gebu 1994; 28: 104-105*). Terwijl bijvoorbeeld de helft van de suïcideslachtoffers in Zweden een depressie heeft, blijkt maar 16% met antidepressiva te zijn behandeld. Slechts 6% had dermate hoge bloedplasmaconcentraties dat deze waarschijnlijk de doodsoorzaak waren.⁶⁷ Tussen tien antidepressiva, namelijk fluoxetine, mianserine, trazodon en zeven tricyclische middelen bleek geen verschil in suïciderisico te bestaan.⁶⁸

Conclusie en samenvatting

De behandeling van een depressieve patiënt vraagt veel inzet en het slagen ervan is ook aan de persoon van de behandelaar gebonden. Het is daarbij de vraag of de recentere antidepressiva wezenlijk beter zijn dan de klassieke. Op grond van een andere interpretatie van dezelfde feiten komen de NHG-Standaard en de CBO-Consensus op sommige punten tot verschillende conclusies. Rond de voor- en nadelen van beide groepen antidepressiva is een controversie ontstaan tussen uitgesproken voor- en tegenstanders. De vermeende en soms echte voordelen van de recentere middelen worden vaak nogal overdreven weergegeven. Bij een depressie in engere zin is er geen verschil in effectiviteit tussen de tricyclische en de recentere middelen. Voor een vitale depressie, en

eens te meer wanneer deze gepaard gaat met melancholische of psychotische trekken, gaat de voorkeur uit naar de tricyclische middelen. Bijwerkingen komen bij de recentere middelen niet zozeer minder vaak voor, maar zijn van een andere aard. Dit kan een voordeel zijn bij patiënten na een hartinfarct, met hartritmestoornissen, decompensatio cordis, bemoeilijkte mictie en nauwe kamerhoekglaucoom. De serotonine-heropnameremmers en moclobemide vertonen, wat de bijwerkingen en interacties betreft, onderling alleen accentverschillen. Met venlafaxine en mirtazapine is de ervaring nog te gering om al een duidelijke plaats te kunnen vaststellen. De bijwerkingen van de tricyclische antidepressiva zijn goed bekend, van de recentere middelen verschijnen er steeds meer, met name op het gebied van de lustbeleving. Deze bijwerkingen kunnen na verloop van tijd zeer storend zijn. Wat de verkeersveiligheid betreft, doen de tricyclische niet onder voor de recentere middelen. Op zich zijn de tricyclische middelen bij een eventuele overdosering minder veilig. De belangrijke vraag of patiënten die met de tricyclische antidepressiva worden behandeld vaker een geslaagde suïcide volbrengen dan zij die met de recentere middelen worden behandeld, moet vooralsnog echter ontkennend worden beantwoord. Waarschijnlijk speelt hierbij juist het risico van onderdosering van antidepressiva en een hieruit resulterend onvoldoende therapeutisch effect een belangrijker rol.

De conclusie ten aanzien van fluoxetine (*Gebu 1992; 26: 29-32*) dat vooralsnog de tricyclische antidepressiva in de meeste gevallen de voorkeur verdienen, lijkt thans tot alle recentere antidepressiva te kunnen worden uitgebreid.

Trefwoorden: antidepressiva; tricyclische -; serotonine-heropnameremmers

2. Antidepressiva

stofnaam	merknaam*	gem. dag-dosis	prijs 30 dagen
imipramine	merkloos, div. fabr., Tofranil	100 mg	11,25 - 17,25
amitriptyline	merkloos, div. fabr., Sarotex (Retard), Tryptizol	75 mg	14,75 - 34,20
doxepine	Sinequan	100 mg	29,40
maprotiline	merkloos, div. fabr., Ludiomil	100 mg	29,50 - 32,50
clomipramine	Anafranil (Retard)	100 mg	29,50 - 32,50
desipramine	Pertofran	100 mg	32,50
dosulepine	Prothiaden (Mitis)	150 mg	32,50 - 45,50
nortriptyline	Nortrilen	75 mg	34,10
trimipramine	Surmontil	150 mg	52,00
trazodon	Trazolan	300 mg	53,30 - 81,65
mianserine	merkloos, div. fabr., Tolvon	60 mg	54,15 - 79,95
fluoxetine	Prozac	20 mg	57,70 - 59,40
paroxetine	Seroxat	20 mg	60,20 - 62,05
moclobemide	Aurorix	300 mg	85,20 - 100,60
mirtazapine	Remeron	30 mg	85,95
fluvoxamine	Fevarin	150 mg	90,00 - 120,70
sertraline	Zoloft	75 mg	105,75
venlafaxine	Efexor	100 mg	105,90

Overige stof- en merknamen*

carbamazepine	merkloos, div. fabr., Carbymal, Tegretol
lithium	merkloos, div. fabr., Lithiumcarbonaat caps. FNA, Camcolit, Litarex, Priadel
selegiline	Eldepryl
tranylcypromine	Parnate

Literatuurreferenties

1. Marwijk HWJ van, Grundmeijer HGLM, Brueren MM, Sigling HO, Stolk J, Gelderen MG van et al. NHG-Standaard Depressie. Huisarts Wet 1994; 37: 482-490.
2. Groot PA de. Consensus depressie bij volwassenen. Ned Tijdschr Geneesk 1995; 139: 1237-1241.
3. Tsuang DW, Winokur G. Testing the validity of the neurotic depression concept. J Nerv Ment Dis 1992; 180: 446-450.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC: APA, 1994.
5. Sacchetti E, Conte G, Guameri L. Are SSRI antidepressants a clinically homogeneous class of compounds? Lancet 1994; 344: 126-127.
6. Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? J Clin Psychiatr 1995; 56: 30-35.
7. Moltke LL von, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Psychotropic drug metabolism in old age: principles and problems of assessment. In: Bloom FE, Kupfer DH, eds. Psychopharmacology, the fourth generation of progress. New York: Raven Press, 1995: 1461-1471.
8. American Psychiatric Association. Practice guidelines for major depressive disorder in adults. Am J Psychiatr 1993; 150 (suppl. 4): 1-26.
9. Paykel ES. Psychotherapy, medication combinations, and compliance. J Clin Psychiatry 1995; 56 (suppl. 1): 24-30.
10. Burg W van den. De werkzaamheid van antidepressiva. MGv 1994; 11: 1195-1210.
11. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Nunes E, Okepe-Welikson K, Tricamo E et al. Loss of drug effects during continuation therapy. Am J Psychiatry 1993; 150: 562-565.
12. Paykel ES. Historical overview of outcome of depression. Br J Psychiatry 1994; 165 (suppl. 165): 6-8.
13. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. BMJ 1995; 310: 897-901.
14. Greenhill LL, Setterberg S. Pharmacotherapy of disorders of adolescents. Psychiatr Clin North Am 1993; 16: 793-814.
15. Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI. Desipramine treatment of major depression in patients over 75 years of age. J Clin Psychopharmacol 1995; 15: 99-105.
16. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. BMJ 1993; 306: 683-687 [commentaar: BMJ 1993; 306: 1124-1127].
17. Möller H-J, Fuger J, Kasper S. Efficacy of new generation antidepressants: meta-analysis of imipramine-controlled studies. Pharmacopsychiat 1994; 27: 215-223.
18. Angst J, Johnson N. Moclobemide in special subgroups of depression. Rev Contemp Pharmacother 1994; 5: 45-53.
19. Freeman H. Moclobemide. Lancet 1993; 342: 1528-1532.
20. Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. J Affect Disord 1993; 28: 105-116.
21. Fahy TJ. Efficacy and adverse effects of moclobemide. Lancet 1994; 343: 475-476.
22. Klieser E, Lehmann E, Heinrich K. Fluoxetine in patients with major depressive disorder - a responder analysis. Pharmacopsychiatry 1995; 28: 14-19.
23. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. Am J Psychiatry 1994; 151: 1735-1739.
24. Reimherr FW, Wood DR, Byerley B, Brainard J, Grosser BI. Characteristics of responders to fluoxetine. Psychopharmacol Bull 1994; 20: 70-72.
25. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. Psychopharmacology 1986; 90: 131-138.
26. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. J Affect Disord 1990; 18: 289-299.
27. Schmauss M, Erfürth A. Prädiktion des antidepressiven Behandlungserfolgs - kritische Übersicht und Perspektiven. Fortschr Neurol Psychiatr 1993; 61: 274-283.
28. Nolen WA, Haffmans PMJ, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. J Affect Disord 1993; 28: 189-197.
29. Angst J. How recurrent and predictable is depressive illness? In: Montgomery S, Rouillon F. Long-term treatment of depression. New York: Wiley, 1992: 1-5.
30. Kupfer DJ, Frank E. The minimum length of treatment for recovery. In: Montgomery S, Rouillon F. Long-term treatment of depression. New York: Wiley, 1992: 33-53.
31. Peppinkhuizen L, Moes RW de. Onderhoudsbehandeling van stemmingsstoornissen. In: Hoes MJAJM, Nijdam SJ, Hekster YA, red. Praktische keuze-criteria voor psychofarmaca. Hfstk 12. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications, 1995.
32. Blashfield R, Blum N, Pfohl B. The effects of changing axis II diagnostic criteria. Compr Psychiatry 1992; 33: 245-252.
33. Coppen A. Depression as a lethal disease: prevention strategies. J Clin Psychiatry 1994; 55 (suppl): 37-45.
34. Fritze J, Beneke M, Lanczik M, Schneider B, Walden J. Carbamazepine as adjunct or alternative to lithium in the prophylaxis of recurrent affective disorders. Pharmacopsychiatry 1994; 27: 181-185.
35. Levy GA. A pharmacokinetic perspective on medication non-compliance. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 242-244.
36. Preskom SH. Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. J Clin Psychiatry 1993; 54 (suppl): 14-34.
37. Rosenzweig P, Brohier S, Zipfel A. The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 578-583.
38. Balon R, Yeragani VK, Pohl R, Ramesh C. Sexual dysfunction during antidepressant treatment. J Clin Psychiatry 1993; 54: 209-212.
39. Baier D, Philipp M. Die Beeinflussung sexueller Funktionen durch Antidepressiva. Fortschr Neurol Psychiatr 1994; 62: 14-21.
40. Ottervanger J, Bemt PMLA van den, Koning GHP de, Stricker BHCh. Bloedingsrisico bij gebruik van fluoxetine (Prozac) of fluvoxamine (Fevarin). Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 259-261.
41. Thomson SH, Resch DS. SIADH associated with sertraline therapy. Am J Psychiatry 1995; 152: 809.
42. Luijn JCF van. Antidepressiva: nieuw is niet altijd beter. Patient Care 1995; 22: 19-26.
43. WHO Collaborating centre for international drug monitoring. Analyses of adverse reaction reports new to the WHO-system: paroxetine blood disorders, October 1994.
44. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. J Clin Psychiatr 1993; 54: 289-299.
45. Danjou P, Hackett D. Safety and tolerance profile of venlafaxine. Int Clin Psychopharmacol 1995; 10 (suppl. 2): 15-21.
46. Chow MSS. Focus on venlafaxine. Hosp Formul 1994; 29: 25-33.
47. Blaisdell GD. Akathisia: a comprehensive review and treatment summary. Pharmacopsychiatry 1994; 27: 139-146.
48. Arva DK, Szabadi E. Dyskinesia associated with fluvoxamine. J Clin Psychopharmacol 1993; 13: 365-366.
49. Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. Int Clin Psychopharmacol 1994; 9: 47-53.
50. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. BMJ 1995; 310: 1433-1438.
51. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991; 148: 705-713.
52. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, Vuori E. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. Lancet 1993; 342: 1419.
53. Brodribb TR, Downey M, Gilbar PJ. Efficacy and adverse effects of moclobemide. Lancet 1994; 343: 475.
54. Öhman R, Spigset O. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine-lithium interaction. Pharmacopsychiatry 1993; 26: 263-264.
55. Montastruc JL, Chamontin B, Senard JM, Tran MA, Rascol O, Llaou ME et al. Pseudophaeochromocytoma in parkinsonian patient treated with fluoxetine plus selegiline. Lancet 1993; 341: 555.
56. Editorial. Interactions with selective MAO's. Lancet 1995; 345: 533-534.
57. Jarvis MR. Clinical pharmacokinetics of tricyclic antidepressant overdose. Psychopharmacol Bull 1991; 27: 541-550.
58. Preskom SH. Antidepressant drug selection: criteria and options. J Clin Psychiatry 1994; 55 (9 suppl A): 6-22.
59. McKenzie K. Medicine and the Media. Accidents and antidepressants. BMJ 1994; 309: 1167.
60. Robbe HWJ, O'Hanlon JF. Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on actual, driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers. Eur Neuropsychopharmacol 1995; 5: 35-42.
61. Volz H-P, Sturm Y. Antidepressant drugs and psychomotor performance. A review. Neuropsychobiol 1995; 31: 146-155.
62. O'Hanlon JF, Freeman H. Categorising the behavioural toxicities of antidepressants. Proposals and requirements. Br J Psychiatry 1995; 166: 421-424.
63. Cassidy S, Henry J. Fatal toxicity of antidepressant drugs in overdose. BMJ 1987; 295: 1021-1024.
64. Henry J. The safety of antidepressants. Br J Psychiatry 1992; 160: 439-441.
65. Isometsä E, Hendriksson M, Marttunen M, Heikkinen M, Aro H, Kuoppasalmi K et al. Mental disorders in young and middle aged men who commit suicide. BMJ 1995; 310: 1366-1367.
66. Comelius JR, Salloum IM, Mezzich J, Comelius MD, Fabrega E, Ehler JG et al. Disproportionate suicidality in patients with comorbid depression and alcoholism. Am J Psychiatry 1995; 152: 358-364.
67. Isacson G, Holmgren P, Wasseman D, Bergman U. Use of antidepressants among people committing suicide in Sweden. BMJ 1994; 308: 506-509.
68. Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. BMJ 1995; 310: 215-218.

VARIATIES

De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van september 1995, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

Clindamycine

Dalacin V® (Upjohn-Nederland)
Vaginale crème 20 mg/g
bacteriële vaginose

Clindamycine is recent op de markt gebracht in de vorm van een vaginale crème voor de behandeling van bacteriële vaginose. Bij deze aandoening is het bacteriële evenwicht in de vagina verstoord, omdat de gebruikelijke overmaat van Lactobacilli is vervangen door een gemengde flora. De klachten zijn weinig specifiek en kunnen bestaan uit jeuk, branderigheid, pollakisurie, dyspareunie en een toegenomen afscheiding met een onaangename geur. Van een ontstekingsreactie van de vagina of de cervix is geen sprake. Diverse onderzoeken toonden bij zwangeren een duidelijk verband aan tussen bacteriële vaginose en vroegtijdige geboorte, voortijdig breken van de vliezen en endometritis postpartum. Niet aangetoond is echter dat behandeling tijdens de zwangerschap leidt tot een afname van deze zwangerschapscomplicaties. De volgende bacteriën, die gewoonlijk in verband staan met bacteriële vaginose, zijn gevoelig voor clindamycine: *Gardnerella vaginalis*, en de anaëroben: *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mycoplasma hominis* en *Peptostreptococcus spp.*

Medicamenteuze therapie is alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten, daar de aandoening doorgaans spontaan verdwijnt. De standaardbehandeling is metronidazol in een eenmalige orale dosering van 2 g. Deze is

even effectief (85%) als langer durende kuren, terwijl het risico op bijwerkingen kleiner is. Bij onvoldoende resultaat of bij optreden van een recidief behandelt men met metronidazol 500 mg 2 dd gedurende zeven dagen. Metronidazol is in dierproeven teratogeen gebleken, maar bij de mens lijkt dit in de praktijk niet het geval te zijn (*Gebu 1995; 29: 77-78*).

In een vergelijkend, dubbelblind onderzoek met een beperkte opzet werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden tussen clindamycine vaginale crème 5 g 1 dd (72%) en metronidazol oraal 500 mg 2 dd (87%), beide gedurende zeven dagen. Clindamycinecrème is niet vergeleken met metronidazoltabletten in een eenmalige dosering.

De belangrijkste bijwerking van de clindamycinecrème is cervicitis of vaginitis, die meestal door overgroei van schimmels of gisten ontstaat. Verder kunnen systemische bijwerkingen optreden, zoals diarree en misselijkheid, allergische reacties op de huid, duizeligheid en hoofdpijn. De componenten op oliebasis uit de crème kunnen het rubber van condooms of pessaria aantasten. Bij metronidazol komen maag-darmstoornissen het meest voor, terwijl als ernstige bijwerking soms neurologische stoornissen kunnen optreden.

Clindamycinecrème is bij een beperkt aantal vrouwen met bacteriële vaginose in het tweede trimester van de zwangerschap zonder nadelige gevolgen toegepast. Over het gebruik tijdens het eerste of derde trimester zijn echter geen gegevens bekend. In principe wordt toepassing van clindamycinecrème tijdens de zwangerschap ontraden in de officiële registratietekst, omdat onvoldoende gegevens bekend zijn om een mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen. Volgens de Zweedse classificatie is clindamycine oraal overigens veilig tijdens de zwangerschap.

Plaatsbepaling

De effectiviteit van clindamycine vaginale crème (5 g 1 dd) en van metronidazoltabletten (500 mg 2 dd), beide gedurende zeven dagen, bleek vergelijkbaar te zijn. De clindamycinecrème is echter niet vergeleken met een eenmalige dosering metronidazol (2 g) die even effectief is als de zevendaagse kuur, maar minder aanleiding geeft tot bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerking van clindamycinecrème is cervicitis of vaginitis, en van metronidazoltabletten maag-darmstoornissen. Een kuur met clindamycine kost ongeveer het tienvoudige van die met metronidazol.

stofnaam	merknaam®	kuurdosis	kuurprijs
metronidazol tabl.	merkloos, div. fabr. Flagyl	1 x 2 g	3,10
clindamycine vag. crème	Dalacin V	7 x 5 g	2,60* - 3,75 31,60

* parallel geïmporteerd

Formoterol

Foradil® (Ciba-Geigy BV)
Capsules met poeder voor inhalatie
12 µg
nieuwe toedieningsvorm

Formoterol is, evenals salmeterol (Serevent®), een langwerkend β_2 -sympathicomimeticum. In tegenstelling tot salmeterol heeft het een snel intredende (3 min.) werking. Beide komen in aanmerking, indien nachtelijke astma-aanvallen ondanks een optimaal ingestelde therapie met corticosteroiden en een kortwerkend β_2 -sympathicomimeticum, een probleem vormen. Tot nu toe was formoterol alleen in de vorm van een dosisaërosol beschikbaar (*Gebu Prikbord 1992; 26: 42*). Deze is kort houdbaar en moet door de apotheek in de koelkast worden be-

waard. De poedercapsules voor inhalatie kennen dit nadeel niet.

Plaatsbepaling

De poedercapsules voor inhalatie met formoterol zijn als nieuwe toedieningsvorm te prefereren boven de dosisaërosol die slechts beperkt houdbaar is.

stofnaam	merknaam*	gem. dag-dosis	prijs 30 dagen
formoterol	Foradil caps. inh.	24 µg	78,20
salmeterol	Serevent Rotadisk	100 µg	90,00* - 94,75

* parallel geïmporteerd

LET OP!

Inperking indicatie ibopamine (Inopamil®)

Het College ter beoordeling van geneesmiddelen heeft medegedeeld dat met ingang van 31 augustus 1995 de indicatie van ibopamine (Inopamil®) is ingeperkt. Ibopamine (*Gebu Prikbord 1992; 26: 38*) is een oraal actief dopaminergicum dat wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met chronisch hartfalen. Het is sinds 1991 geregistreerd met als indicaties: 1. licht hartfalen, in combinatie met diuretica; 2. matig ernstig tot ernstig hartfalen, in combinatie met diuretica, ACE-remmers en/of digoxine.

In 1992 is in verschillende Europese landen een placebogecontroleerd onderzoek begonnen naar het effect van ibopamine op de mortaliteit bij patiënten met matig ernstig en ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV). Op 21 augustus 1995 is besloten om dit onderzoek stop te zetten. Op dat moment namen aan het onderzoek 1840 patiënten deel, die gemiddeld 18 maanden waren gevolgd. Uit een interimanalyse was gebleken dat een verhoogde sterfte optrad in de groep patiënten die met ibopamine werd behandeld. Het verschil trad vooral op bij patiënten met ernstig hartfalen.

Na de beoordeling van deze voorlopige resultaten, heeft het College, in overleg met de Inspectie voor de Gezondheidszorg, besloten om het indicatiegebied van ibopamine voortaan te beperken tot de behandeling van

patiënten met licht hartfalen (NYHA klasse II), in combinatie met diuretica. Het doseringsadvies is ongewijzigd. De behandeling is nu gecontraïndiceerd bij patiënten met NYHA klasse III en IV. Tevens dient de toediening van ibopamine te worden gestaakt, indien tijdens de behandeling het hartfalen verslechtert. Aangezien onduidelijk is wat de klinische gevolgen zijn van het plotseling staken van de medicatie, wordt geadviseerd dit geleidelijk te doen op basis van de symptomen.

ALLERLEI

Verlaagt foliumzuur ook het risico van schisis?

Reeds eerder werd uit verschillende onderzoeken duidelijk dat de toepassing van foliumzuur rond de conceptie het risico om een kind met een neuraal-buisdefect te krijgen, sterk vermindert. In Nederland werd in november 1993 door het Staatstoezicht op de Volksgezondheid een advies uitgebracht om aan alle vrouwen met een kinderwens naast adequate voeding, dagelijks een foliumzuurtablet 0,5 mg voor te schrijven vier weken voor de conceptie tot tenminste acht weken daarna (*Gebu 1994; 28: 5*). In september 1995 is een publiciteitscampagne begonnen om vrouwen met een kinderwens op de hoogte te brengen van het belang van foliumzuur-suppletie.

Tot nu toe hebben weinig onderzoekers gekeken of foliumzuur, dat een rol speelt bij de DNA-replicatie, ook het risico van andere aangeboren afwijkingen dan neurale-buisdefecten kan verminderen. Een recent patiëntcontrole-onderzoek beschreef de relatie tussen het gebruik van multivitaminepreparaten met foliumzuur en het optreden van schisis (spleten van de lip en/of het gehemelte).¹ Hierbij werd gebruik gemaakt van gegevens van een geboortecohort uit 1987-1989 in Californië (VS). Via een uitgebreid telefonisch interview werd van 731 moeders van kinderen met schisis (gevallen) en van 734 moeders van gezonde kinderen (controles) informatie verkregen over het gebruik van vitaminen, graanproducten (bv. cornflakes)

en dergelijke rond de conceptie. Daarnaast werd de anamnese zorgvuldig vastgelegd. Van de 731 gevallen hadden 348 een geïsoleerde lipspleet met of zonder gehemeltepleet, terwijl dit zelfde bij 100 anderen bovendien gepaard ging met andere afwijkingen. Bij 141 was alleen sprake van een gehemeltepleet, bij 74 ging dit zelfde gepaard met andere afwijkingen en 68 hadden schisis met een bekende etiologie.

Uit het onderzoek kwam naar voren dat vrouwen die gedurende één maand vóór de conceptie tot twee maanden daarna multivitaminen met foliumzuur hadden gebruikt, 25-50% minder kans hadden op een kind met een lipspleet met of zonder gehemeltepleet dan moeders die dat niet hadden gedaan. Men constateerde een significante vermindering van de gevallen van geïsoleerde lipspleet, met of zonder gehemeltepleet (odds ratio = 0,50 [95% BI = 0,36-0,68]). Ook vrouwen die gedurende de periode rond de conceptie dagelijks met foliumzuur verrijkte graanproducten hadden gebruikt, bleken een verminderd risico te hebben om een kind met schisis te krijgen. Deze uitkomsten veranderden niet na correctie voor etnische afkomst, scholing, leeftijd, graviditeit, roken en alcoholgebruik. De onderzoekers kunnen niet met zekerheid zeggen of foliumzuur dan wel één van de andere componenten uit de multivitaminepreparaten of een, met het gebruik van multivitaminen samenhangende, gezonde levensstijl verantwoordelijk zijn voor het verminderde risico.

In ons land worden jaarlijks zo'n 400 kinderen met schisis geboren. Vooral geïsoleerde lipspleet met of zonder gehemeltepleet lijkt vaak voor te komen en juist hiervan was in dit onderzoek de risicovermindering significant. Wanneer de samenhang tussen foliumzuur en schisis wordt bevestigd en de risicofactoren in ons land dezelfde zijn als in de Verenigde Staten, dan is te verwachten dat na een geslaagde foliumzuurcampagne het optreden van schisis in Nederland aanzienlijk zal dalen.

1. Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally. *Lancet* 1995; 346: 393-396.

Oordruppels bij otitis media met trommelvliesperforatie en in operatieholten

De Nederlandse Vereniging van KNO-artsen heeft een standpuntnota gepubliceerd over het gebruik van oordruppels met (aminoglycoside-)antibiotica en corticosteroïden.¹ Het betreft de toepassing bij otitis media met trommelvliesperforatie en in operatieholten.

Volgens de Vereniging zullen bij het voorschrijven van oordruppels bij otitis media, zoals bij iedere therapie, steeds de voor- en nadelen tegen elkaar moeten worden afgewogen. Bij acute otitis media is het gebruik van oordruppels slechts in enkele gevallen geïndiceerd. In het algemeen kan men volstaan met een kortdurende behandeling. Dit kan het geval zijn indien otorroe blijft bestaan en chronische otitis dreigt, en wanneer na het plaatsen van trommelvliesbuisjes een loopoor ontstaat. Het routinematig toedienen van oordruppels na het plaatsen van een trommelvliesbuisje is niet geïndiceerd.

Bij chronische otitis media en ontstoken operatieholten is lokale behandeling, volgens de Vereniging, meestal onmisbaar. Doordat de flora bij chronische otitis media dikwijls Gram-negatieve bacteriën bevat, zal men vaak gebruik moeten maken van druppels met aminoglycosiden. De toevoeging van corticosteroïden heeft een bewezen gunstig effect doordat het de hyperplasie, granulatie- en poliepvorming van het slijmvlies remt.

Het gebruik van oordruppels, in het bijzonder die met aminoglycosiden, draagt het risico in zich van ototoxische beschadiging (*Gebu* 1993; 27: 67). Indien deze stoffen via het ronde en eventueel het ovale venster in de cochlea doordringen, kan haarcelbeschadiging optreden. De hoge tonen zullen het eerst/meest worden aangetast. In de praktijk is het risico van binnenoorbeschadiging volgens de Vereniging echter zeer gering ge-

bleken, vooral wanneer het middenoorslijmvlies door de ontsteking gezwollen is.

Er wordt op gewezen dat chronische otitis media op zich uiteraard ook kan leiden tot perceptief gehoorverlies voor de hoge tonen. Toxinen en ontstekingsproducten kunnen immers via het ronde en ovale venster in de cochlea doordringen. Daarnaast bestaat het risico van doorbraak van de ontsteking naar het labrynt met kans op totale doofheid en evenwichtsuitval. Tenslotte zijn facialis-paralyse en endocraniële complicaties mogelijk indien een chronische otitis media blijft bestaan.

Bij het gebruik van oordruppels, met name met neomycine, dient men verder rekening te houden met de kans op sensibilisatie.

Concluderend stelt de Vereniging dat men bij het voorschrijven van oordruppels, in het bijzonder die met aminoglycosiden, rekening dient te houden met potentiële ototoxiciteit en sensibilisatie. Zij meent dat ook (chronische) otitis een risico van binnenoorbeschadiging met zich meebrengt, dat volgens de Vereniging in het algemeen groter is dan dat bij het gebruik van oordruppels, afgezien van de kans op andere complicaties.

Met dit standpunt blijven er de nodige vragen over, zoals wat precies een 'kortdurende behandeling' is en wanneer sprake is van een otorroe die 'blijft bestaan'. Omdat het standpunt bovendien meer lijkt te berusten op empirie dan wetenschappelijk onderzoek, is het verheugend dat in een begeleidend artikel wordt geconstateerd dat meer onderzoek naar het gebruik en de bijwerkingen van deze druppels gewenst is.²

1. Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- Oorheeskunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. Standpuntnota nr 2: Gebruik van oordruppels met (aminoglycoside-)antibiotica en corticosteroïden bij otitis media met trommelvliesperforatie en in operatieholtes. *Ned Tijdschr KNO heelkunde* 1995; 1: 51.
2. Tange RA, Boumans LJJM, Hulst RJAM van der. Oordruppels en ototoxiciteit. *Ned Tijdschr KNO heelkunde* 1995; 1: 46-49.

GVS IN HET KORT

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

NB. Plaatsing van een produkt in het GVS hoeft niet automatisch te betekenen dat het al in de handel is.

Pulmozyme® inhalatievloeistof 1 mg/ml, met als werkzame stof dornase alfa, voor toepassing bij kystische fibrose is onlangs opgenomen op bijlage 6.

Ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Gynomyk® vaginale crème 20 mg/g en **Gynomyk ovules 100 mg**, met als werkzame stof butoconazolnitraat, zijn opgenomen in de groep waarin reeds zijn geplaatst een aantal andere imidazoolderivaten met antimycotische werking.

Allergodil Nevel® neusspray 1 mg/ml, met als werkzame stof azelastine, is opgenomen in een nieuwe groep antihistaminica waarin binnenkort ook zal worden opgenomen **Livocab® neusspray 0,5 mg/ml**, met als werkzame stof levocabastine.

Lescol® capsules 20 en 40 mg, met als werkzame stof fluvastatine, zijn geplaatst in de groep van de cholesterol-syntheseremmers waarin reeds zijn opgenomen simvastatine en pravastatine.

Pantozol® maagsapresistente tabletten 40 mg, met als werkzame stof pantoprazol, zijn geplaatst in de groep van de protonpompremmers waarin reeds zijn opgenomen omeprazol en lansoprazol.

BOEKENPLANK

Heroïne op recept

Volgens een recent advies van een commissie van de Gezondheidsraad telt ons land naar schatting 21.000-25.000 heroïneverslaafden. Ongeveer 17.000 van hen maken gebruik van enige vorm van specifieke hulpverlening en 12.500 hiervan gebruiken met een zekere regelmaat methadon. Hoewel heroïne op zich geen

ernstige ziekten veroorzaakt, verkeren vele verslaafden in een slechte lichamelijke, psychische en sociale toestand. Meestal behandelt men met een relatief lage onderhoudsdosering methadon en accepteert men dat daarnaast heroïne of andere middelen worden gebruikt. Het doel hiervan is te zorgen dat de toestand verbetert, althans niet verslechtert en om de integratie in de maatschappij te bevorderen. De Nederlandse methadonprogramma's zijn nooit wetenschappelijk geëvalueerd. Wel bestaat de indruk dat deze programma's beschermen tegen sterfte aan een overdosis heroïne.

Omdat bij een aanzienlijk deel van de verslaafden het resultaat van de hulpverlening echter tekortschiet en een ander deel hiermee geen contact heeft, is er volgens de commissie behoefte aan aanvullende behandelingsmogelijkheden. Daarom stelt zij een gecontroleerd wetenschappelijk experiment voor om te onderzoeken of het zinvol is op medische indicatie heroïne aan verslaafden voor te schrijven. Hiervoor zouden uitsluitend ernstig verslaafden in aanmerking kunnen komen, die bij herhaling zonder resultaat hebben deelgenomen aan gangbare programma's voor medicamenteuze behandeling. Zowel injecteerbare als niet-injecteerbare heroïne zou moeten worden onderzocht. Het doel van een dergelijk experiment is 'na te gaan of deze categorie verslaafden via het voorschrijven van heroïne kan worden

gestabiliseerd, of hun biopsychosociale welbevinden kan worden bevorderd, hun bijgebruik kan worden verminderd en of zij, wellicht, kunnen worden gemotiveerd hun verslaving te beëindigen.'

Eenmaal eerder is, aan het einde van de jaren zeventig, in Londen een gecontroleerd experiment met ongeveer vergelijkbare doelstellingen uitgevoerd. Het resultaat was niet eenduidig positief en alleen op onderdelen was er verschil in effect tussen de toediening van methadon oraal en heroïne i.v. Extrapolatie naar de huidige tijd is echter niet zonder meer mogelijk. Het aantal verslaafden en de duur van de verslaving zijn inmiddels toegenomen, alsmede het bijgebruik van andere psychotrope stoffen, zoals cocaïne, benzodiazepinen en alcohol. Bovendien zijn de maatschappelijke omstandigheden inmiddels gewijzigd. Op (zeer) beperkte schaal wordt ook nu nog in Groot-Brittannië heroïne aan verslaafden voorgeschreven, maar dit is tot op heden niet wetenschappelijk geëvalueerd.

In Zwitserland is in 1994 een experiment van start gegaan waarin het effect van heroïne (i.v. en rookbaar) wordt vergeleken met dat van morfine (i.v. en oraal) en van methadon (i.v.). Desgewenst kan oraal methadon worden bijgebruikt. De controlegroepen krijgen alleen methadon oraal. De eerste ervaringen duiden erop dat een dubbelblinde opzet moeilijk blijkt te realiseren omdat de toegediende vloe-

stoffen in kleur verschillen. Voorts vormt de weigering van de verslaafden om zich te laten randomiseren een complicatie. Het bijgebruik, vooral van benzodiazepinen, blijkt ook tijdens de heroïnemedicatie hoog te zijn. Wel gaat de lichamelijke conditie reeds binnen enkele dagen zichtbaar vooruit. De verslaafden gaan zichzelf en hun kleren wassen en laten zich voor bijkomende aandoeningen, zoals infecties, behandelen. Voor een definitief oordeel is het echter nog te vroeg.

De uit het buitenland beschikbare wetenschappelijke gegevens over de resultaten van een behandeling met heroïne zijn volgens de commissie weliswaar summier, maar duiden er niet op dat deze schade berokkent. Een gecontroleerd onderzoek lijkt daarom verantwoord.

Gezondheidsraad: Commissie Medicamenteuze Interventies bij Drugverslaving. Het voorschrijven van heroïne aan verslaafden aan heroïne. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995; publikatie nr 1995/12.

PRECISERING

In *Gebu 1995; 29: 81* is sprake van povidon-jood 0,03%-oogdruppels. Bedoeld worden de oogdruppels die een concentratie povidon-jood van 0,3% bevatten, hetgeen overeenkomt met 0,03% jood.

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
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 prof dr BCP Polak, oogarts/Rotterdam
prof dr AJ Porsius, farmacoloog/Utrecht

Redactiecommissie

prof dr E van der Does (voorzitter), huisarts/Rotterdam
W Blijleven, arts/Utrecht
H Buurma, apotheker/Leiden
prof dr MNG Dukes, adviseur/Washington (VS)
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

WGM Toenders, apotheker/eindredacteur
mw JJ Doorschodt-van der Steenhoven, redactie-assistente
mw J Harting, redactie-assistente
mw M Klopper, redactie-assistente

Redactie-adres

Lomanlaan 85
3526 XC Utrecht
Telefoon: 030 - 280 26 60
Telefax: 030 - 280 23 88

Druk: Drukkerij De Boer Cuperus/Utrecht

Abonnementen/adreswijzigingen

Het abonnement kan elk gewenst moment ingaan en wordt automatisch verlengd, tenzij twee maanden voor de vervaldatum schriftelijk is opgezegd. Abonnementprijs voor Nederland f 75,- per jaar. Extra nummer f 6,50 (excl. verzendkosten). Opgave abonnementen en adreswijzigingen aan het redactie-adres.

Opbergbanden

Opbergbanden met opdruk f 22,50 (incl. verzendkosten binnenland). ABN-Amro-rekening: 45.07.11.552 (giro ABN-Amro: 2900), t.n.v. Stichting Geneesmiddelenbulletin Utrecht. Tevens vermelden: naam en adres.

Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

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



ISSN: 0304-4629