

Mogelijke aanzetten voor de farmacotherapie van de ziekte van Alzheimer*

Inleiding

De ziekte van Alzheimer (ZvA) is de meest voorkomende vorm van dementie. De prevalentie bedraagt bij personen van 65 jaar en ouder 5%, met een stijging boven het 90ste levensjaar tot 40%. Het aantal patiënten met deze vorm van dementie schat men in ons land op 50.000-100.000. De ZvA begint doorgaans sluipend en wordt gekenmerkt door stoornissen van het geheugen en de corticale functies. Later volgen psychiatrische stoornissen, zoals angst en paranoia. Neuropathologisch wordt de ziekte gekarakteriseerd door de aanwezigheid van seniele amyloïde plaques en onregelmatige vormsels in de zenuwcel ('neurofibrillaire tangles'). De diagnose wordt gesteld op de klinische symptomen, eventueel aangevuld met beeldvormende technieken.¹⁻⁴ Mogelijk is een stoornis in het cholinerge systeem van het centrale zenuwstelsel van pathogenetische betekenis.

Er zijn drie aangrijpingspunten voor farmacotherapie. Allereerst is er de causale therapie, die is gericht op het voorkómen van de abnormale amyloïde afzettingen en de onregelmatige vormsels in de hersenen. Door onbekendheid van het exacte pathogenetische mechanisme is deze therapie nog geheel experimenteel. De tweede behandelingsvorm richt zich op de bestrijding van de primaire symptomatologie, namelijk de geheugenstoornissen. Ten derde is het mogelijk om de psychiatrische en gedragsstoornissen te behandelen (*Gebu 1992; 26: 48-53*).

Dit artikel besteedt aandacht aan de bestrijding van de primaire symptomatologie met geneesmiddelen waarvan men een effect claimt op de aanvangssymptomen of het beloop van de ZvA. Daarbij is een onderverdeling gemaakt naar het belangrijkste (veronderstelde) werkingsmechanisme. Van de besproken geneesmiddelen is in ons land alleen co-dergocrine voor deze indicatie geregistreerd. De overige zijn (nog) niet of voor andere indicaties geregistreerd, maar wel onderzocht bij de ZvA. Op de verschillende methoden voor effectmeting bij de ZvA gaat dit artikel niet in, maar hiervoor kan worden verwezen naar een overzicht.⁵ Onderzoeksresultaten met betrekking tot vasculaire dementie blijven buiten beschouwing.

* Dr Ph Scheltens, onder medeverantwoordelijkheid van de redactie-commissie

Specifieke beïnvloeding neurotransmissie

Cholinomimetica. Het gebruik van cholinomimetica bij de ZvA is gebaseerd op de zogenaamde cholinerge hypothese. Hierin wordt gesteld dat de geheugensymptomen bij de ZvA zijn gerelateerd aan een tekort aan acetylcholine in bepaalde kerngebieden van de hersenen. De toediening van cholinomimetica zou deze symptomen verbeteren. Recent werd deze bevinding nog eens bevestigd. Hierbij bleek tevens dat van alle neurochemische veranderingen in de hersenen van patiënten met de ZvA alleen de cholinerge veranderingen correleren met de ernst van de dementie.⁶

Uit dierproeven blijkt dat een verhoging van de cerebrale acetylcholineconcentratie op verschillende manieren kan worden bereikt. Ten eerste door remming van het enzym acetylcholinesterase waardoor er minder acetylcholine in de synapsspleet wordt afgebroken. Voorbeelden van lipofiele cholinesteraseremmers zijn fysostigmine en het niet-geregistreerde tacrine.⁷ Ten tweede door verhoging van de

PRIKBORD

NIEUWE GENEESMIDDELEN

Ciprofibrat (Modalim®) lipidenverlagend middel117

VARIATIES

Hydroxyzine (Navicalm®) nieuwe naam en sterkte117

Dydrogesteron/estradiol (Femoston®) nieuwe toedieningsvorm118

LET OPI!

Fluconazol (Diflucan®) en alopecia.....118

Limiet 65 en doorbraakbloedingen119

MAGISTRAAL

Morfine rectaal.....119

KOSTE-WAT-HET-KOST?

Ontwikkelingen in het gebruik van antidepressiva120

GVS IN HET KORT

Wijzigingen per 1 oktober 1995.....121

BOEKENPLANK

Dermatica op recept121

Stoppen met antipsychotica121

Stoppen met lithium.....122

hoeveelheid acetylcholine-'precursor' in het presynaptische deel, bijvoorbeeld door het toedienen van choline en lecithine. Ten derde door middelen toe te passen die de afgifte van acetylcholine in de synapsspleet verhogen, zoals de niet-geregistreerde middelen 4-aminopyridine en linopyridine. Tenslotte kan dit ook via directe stimulatie van de postsynaptische receptor door muscarine- en nicotine-agonisten, die eveneens nog in een experimenteel stadium verkeren.

Tacrine is van de bovengenoemde stoffen het best en meest uitgebreid bestudeerd. De registratie is goedgekeurd in de VS en Frankrijk, maar in Groot-Brittannië en in ons land geweigerd, op grond van een negatieve balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen. Het middel behoort tot de groep van de amino-acridinen en is een centraal werkende, niet-competitieve cholinesteraseremmer. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat het ook, via interferentie met de opslag, een verhoogde afgifte van monoaminerge neurotransmitters bewerkstelligt. Dit kan van belang zijn omdat bij de ZvA steeds meer aanwijzingen worden gevonden voor een aantasting van deze systemen. Verder blijkt tacrine een blokkade van kaliumkanalen te veroorzaken waardoor een verlenging van de duur van de actiepotentiaal optreedt. Tevens is duidelijk geworden dat het middel in vitro de secretie van het β -amyloïde 'precursor'-proteïne verandert. Gezien het belang van dit eiwit bij de pathogenese van de ZvA, zou dit een bijkomend voordeel kunnen zijn.^{8,9}

Een recent overzicht heeft de belangrijkste onderzoeken naar de effectiviteit van tacrine geanalyseerd.¹⁰ Samengevat komt het er op neer dat, afhankelijk van de uitkomstvariabelen en de dosering, 5-40% van de patiënten positief reageert, waarbij het effect toeneemt met het verhogen van de dosering. Hierbij is van belang dat positieve effecten zowel worden gevonden op cognitieve tests als op subjectieve beoordelingsschalen die werden ingevuld door de arts en/of verzorgende.¹⁰ Er zijn nog geen onderzoeken verricht naar de effectiviteit op de lange termijn.

Deze matig positieve bevindingen kunnen echter niet los worden gezien van de bijwerkingen. In de gecontroleerde onderzoeken moest gemiddeld 17% van de patiënten die tacrine kregen de behandeling staken vanwege één of meer bijwerkingen, tegen 5% van hen die placebo ontvingen. De belangrijkste bijwerkingen waren misselijkheid en/of braken (19%), diarree (11%), anorexie (6%) en leverfunctiestoornissen (27%).¹⁰ Deze laatste bestaan uitsluitend uit ALAT-(SGPT-) stijgingen, hetgeen wijst op pure hepatocellulaire toxiciteit. Een toename van de ALAT-waarde komt bij ongeveer de helft van de patiënten voor, van wie 2% een stijging tot 20-maal de normaalwaarde laat zien. De stijging is reversibel na staken, verloopt doorgaans symptomloos en leidt, voor zover tot nu toe bekend, niet tot sterfte. Bij een onderzoek naar hepatotoxiciteit onder de 145 patiënten met een ALAT-toename van 3-10-maal de normaalwaarde, gebruikten er na normalisering van de waarden 127 opnieuw tacrine.¹¹

De perifere cholinerge bijwerkingen kunnen grotendeels worden verholpen door verlaging van de dosering en de orale toediening van glycopyrronium.

Bij experimenteel gebruik dient de patiënt te voldoen aan de klinische criteria voor de ZvA en in een redelijk goe-

de lichamelijke gezondheid te verkeren. Overgevoeligheid voor tacrine en preëxistente leverstoornissen dienen in ieder geval te zijn uitgesloten. Uit enkele onderzoeken kwamen aanwijzingen dat bepaalde kenmerken van patiënten die goed op tacrine reageren vooraf te identificeren zouden zijn. Het betrof onder meer een hoge leeftijd,¹² een verschil in systolische bloeddruk tussen zittend en staand van meer dan 10 mm Hg,¹² en een positieve reactie op tests voor aandacht en geheugen twee uur na de toediening van tacrine.¹³ Deze resultaten zijn sindsdien echter niet bevestigd.

Selegiline is een selectieve mono-amino-oxydase-B- (MAO-B-)remmer die wordt toegepast bij de ziekte van Parkinson, maar ook bij de ZvA is onderzocht. Enkele kortdurende onderzoeken met kleine aantallen patiënten stemden hoopvol.¹⁴ Bij 39 patiënten met een lichte vorm van dementie vond een dubbelblind, gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek plaats.¹⁵ Na 15 maanden was er in de selegilinegroep alleen sprake van een significante verbetering van de oriëntatie. Na 2, 8 en 15 maanden was er geen enkel verschil wat betreft de overige neuropsychologische, gedrags- en ADL-('activities of daily life training') tests. Na 15 maanden kon ook de partner niet aangeven of de patiënt selegiline of placebo had gekregen. Het middel werd overigens goed verdragen.¹⁵ Recent liet een dubbelblind onderzoek een positief aanvullend effect van selegiline op tacrine zien.¹⁶ Deze resultaten moeten nog worden bevestigd in grotere onderzoeken.

Aspecifieke beïnvloeding van de stofwisseling, de neurotransmissie of de doorbloeding

Co-dergocrine is een mengsel van dihydroergo-cornine, -cristine en -criptine, verbindingen die zijn afgeleid van ergotamine. Het middel werkt vaatverwijdend en stimuleert het hersenmetabolisme met als gevolg een toename van het intracellulair cyclisch AMP. Vele onderzoeken hebben het effect van deze stof op de cognitie tot onderwerp gehad. Uit een overzicht bleek echter dat slechts 47 van de 151 onderzoeken met co-dergocrine voldeden aan de vereiste methodologische kwaliteitscriteria, zoals een goede definitie van de patiëntengroepen, een adequate randomisatie, en een dubbelblinde en parallelle opzet.¹⁷ Slechts zeven onderzoeken hadden betrekking op patiënten bij wie, volgens de nu geldende criteria, de diagnose 'mogelijke of waarschijnlijke ZvA' zou kunnen worden gesteld. Uit deze onderzoeken kwamen op enkele neuropsychologische variabelen statistisch significante verschillen naar voren tussen de behandeling met co-dergocrine en placebo. Deze waren vergelijkbaar met die bij tacrine. Voorts werd een positieve relatie gevonden tussen de dosering en het effect. De beste neuropsychologische resultaten werden behaald met doseringen van 4,5-9 mg, hetgeen hoger is dan gebruikelijk. De conclusie uit bovengenoemde meta-analyse luidde dat een werkzaamheid ervan bij patiënten met de ZvA is aangetoond. De omstandigheden waaronder deze werking wordt bereikt, zijn echter, ondanks de ruim 40 jaar dat co-dergocrine beschikbaar is, onvoldoende gedefinieerd.¹⁷

Noötropica. Onder de, van γ -aminoboterzuur afgeleide, noötropica vallen middelen die een onduidelijk werkingsmechanisme hebben, maar waarvan men veronderstelt dat ze een gunstig effect hebben op het metabolisme in de hersenen. Enkele voorbeelden zijn piracetam, en de niet-geregistreerde middelen oxiracetam en pramiracetam.

Piracetam is vaak onderzocht in vaag gedefinieerde groepen demente patiënten met een 'organisch psychosyndroom'. In slechts één goed opgezet, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waren 33 patiënten met de ZvA betrokken, die gedurende één jaar piracetam 8 g/dag of placebo gebruikten.¹⁸ In vergelijking met placebo scoorden de met piracetam behandelde patiënten iets beter op drie geheugentests. Onderzoeken met lagere doseringen en van combinaties met lecithine of choline lieten geen positief resultaat zien.^{14 19}

Oxiracetam was bij met scopolamine behandelde proefdieren effectiever dan piracetam, maar de resultaten van klinische onderzoeken bij de ZvA waren teleurstellend.²⁰ Op grond van dierproeven veronderstelde men dat ook pramiracetam een sterker effect heeft dan piracetam vanwege onder meer een additionele, centrale cholinerge werking. In een placebogecontroleerd dubbelblind onderzoek kon echter geen positief effect van doseringen tot 4 g/dag worden aangetoond.²¹ Geconcludeerd kan worden dat de werkzaamheid van de noötropica bij patiënten met de ZvA niet is aangetoond.

Nicergoline is een, niet-geregistreerd ergolinederivaat met een α -receptorblokkerende en daardoor een vaatverwijdende werking, alsmede met een indirecte dopaminerge werking. Het middel lijkt een activerende invloed te hebben op het hersenmetabolisme en de glucose-utilisatie te verbeteren.²² Recent werd een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek gepubliceerd waarin 56 patiënten met de ZvA participeerden.²³ Na acht weken scoorde de met nicergoline (2 dd 30 mg) behandelde groep statistisch significant beter op een klinische beoordelingsschaal. Als bijwerkingen werden een verstopte neus, tachycardie, hoofdpijn en zweten gezien, maar deze traden nauwelijks op en waren van voorbijgaande aard. Onbekend is vooralsnog hoe lang dit effect aanhoudt en of de resultaten van dit onderzoek kunnen worden bevestigd.²³

Xanthinederivaten, zoals coffeïne, pentoxifylline, theofylline en het niet-geregistreerde propentofylline, remmen het enzym fosfodiësterase en de opname van adenosine ter plekke van de receptor, waardoor de concentratie cyclisch AMP stijgt. In dierproeven is van de xanthinederivaten een gunstig effect beschreven op de uitkomst van cognitieve tests. Uit een onderzoek bij een groep patiënten met onge-specificeerde dementie met het niet-geregistreerde propentofylline kwamen geen significante effecten naar voren.²⁴

Acetyl-levocarnitine is een niet-geregistreerde acetylerester van carnitine. Het werd aanvankelijk aangemerkt als een cholinerge stof, maar recente onderzoeken geven het meer een neuroprotectieve plaats.²⁵ De eerste onderzoeken bij patiënten met de ZvA hadden een positief resultaat.²⁶

Twee recente onderzoeken van respectievelijk 6 en 12 maanden lieten een significante afname van de cognitieve verslechtering in de actief behandelde groep zien.^{27 28} Hetzelfde werd gevonden in een ander onderzoek.²⁹ Deze resultaten lijken een verdere evaluatie van deze stof door middel van een groter opgezet onderzoek te rechtvaardigen.

Neuroprotectie

Calciumantagonisten verminderen de tonus van de door atherosclerose aangetaste vaten. Onderzoeken bij post-ischemische patiënten toonden aan dat deze stoffen de levensvatbaarheid van de weefsels vergroten door het beperken van de calciuminstroom. Vooral nimodipine is bij dementie veel onderzocht, maar de meerderheid van de onderzoeken met calciumantagonisten kan de toets der methodologische kritiek niet doorstaan. Ze bevatten vooral slecht gedefinieerde patiëntengroepen zodat geen uitspraak kan worden gedaan over een eventuele werkzaamheid bij de ZvA. Vooralnog zijn calciumantagonisten hierbij niet geïndiceerd.

Immunomodulatoren

Anti-inflammatoir effect. Uit een retrospectief onderzoek kwam naar voren dat een zeer gering aantal personen met reumatoïde artritis tevens de ZvA had, veel minder dan men op grond van de prevalentie van de ZvA zou verwachten.³⁰ Men veronderstelde dat dit werd veroorzaakt door het gebruik van anti-inflammatoire middelen tegen reumatoïde artritis. Uit een ander retrospectief onderzoek bleek dat patiënten met de ZvA die NSAID's gebruikten, gedurende één jaar significant minder progressie van de ziekte toonden dan degenen die dit niet deden.³¹ Indometacine bleek in een klein dubbelblind onderzoek de progressie van de ZvA te kunnen vertragen.³² Deze resultaten sluiten aan bij de gedachten over het pathogenetisch model van de ZvA waarin ontstekingsfactoren een belangrijke rol spelen.³³ Momenteel worden grote gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken opgezet en uitgevoerd.

Overige werkingsprincipes

Oestrogeen-substitutie. Recent onderzoek laat zien dat onder postmenopauzale vrouwen de incidentie van de ZvA hoger is en dat oestrogeensubstitutie van nut kan zijn om het tijdstip waarop de eerste symptomen zich openbaren uit te stellen.³⁴ Postmenopauzale vrouwen met oestrogeen-substitutie therapie presteerden, volgens een patiëntcontrole-onderzoek, beter op geheugentests dan vrouwen zonder deze therapie.³⁵ Ook bleek hun reactie op tacrine beter te zijn.^{36 37} Het is nog te vroeg om aan deze resultaten consequenties te verbinden, maar er is voldoende reden om deze hypothese nader te toetsen in een groter opgezet prospectief gerandomiseerd onderzoek.

Neuropeptiden. In postmortaal materiaal van patiënten met de ZvA zijn in de hersenen verlaagde concentraties van verschillende neuropeptiden gevonden. Dit heeft geleid tot diverse, vergeefse pogingen om de cognitieve status

van patiënten met de ZvA te verbeteren door een behandeling met deze stoffen. Voorbeelden zijn vasopressine, desmopressine, somatostatine en corticotrofine.²⁶

Conclusie en samenvatting

Dit overzicht van de behandelmogelijkheden bij de ziekte van Alzheimer (ZvA) stemt nog niet optimistisch. Van de onderzoeken met geneesmiddelen die een verbetering van de cognitieve functies claimen, blijken er slechts weinige de toets der methodologische kritiek te kunnen doorstaan. Andere geneesmiddelen dienen nader te worden onderzocht bij grotere patiëntenpopulaties.

Bij een minderheid van de patiënten met een lichte tot matige vorm van de ZvA vermindert tacrine de afname op verschillende testcores. Er zijn nog geen onderzoeken verricht naar de effecten op de langere termijn. Verder is van de toepassing tot nu toe geen wezenlijke functionele verbetering van de ZvA aangetoond. Onderzoek moet uitwijzen of er patiëntengroepen met bepaalde kenmerken zijn te identificeren die gunstig reageren op tacrine. Verder onderzoek naar de combinatie van tacrine met selegiline of met oestrogeensubstitutie lijkt eveneens zeker van belang.

Acetyl-levocarnitine, selegiline en de xanthinederivaten worden momenteel nog nader geëvalueerd. Min of meer bij verrassing blijkt ook co-dergocrine nog enig perspectief te bieden, mits dit hoger wordt gedoseerd dan gebruikelijk. Gezien het relatief gunstige bijwerkingsprofiel kan een prospectief gerandomiseerd onderzoek wellicht waardevol zijn. Vanuit pathogenetisch oogpunt is de therapie met ontstekingsremmers interessant, maar bij het ontbreken van voldoende informatie is het te vroeg om iedere patiënt met de ZvA een NSAID voor te schrijven. Voor de noötropica in de gebruikelijke dosering en de calciumantagonisten lijkt bij de behandeling van de ZvA geen plaats.

Trefwoorden: Alzheimer; cholinesteraseremmers

Stofnaam	Merknaam [®]
cimetidine	merkloos, div. fabr., Tagamet
co-dergocrine	Hydergine
coffeïne	Coffeïne inj.vlst. FNA
fysostigmine	Fysostigmine inj.vlst. FNA
glycopyrronium	Robinul
indometacine	merkloos, div. fabr., Dometin, Indocid
nimodipine	Nimotop
pentoxifylline	merkloos, div. fabr., Trental
piracetam	merkloos, div. fabr., Noötropil
selegiline	Eldepryl
somatostatine	merkloos, div. fabr., Somatofalk, Stilamin
theofylline	merkloos, div. fabr., Euphyllin, Euphylong, Pediahyllin PL, Theo 2, Theolair, Theolin Retard, Unilair

Literatuurreferenties

- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- Derix MMA, Hijdra A, Gool WA van. Dementie: de stand van zaken. Swets & Zeitlinger, 1994.
- Scheltens Ph, Weinstein HC, Leys D. Neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease. I. Computer Tomography (CT) and Magnetic Resonance (MR) Imaging. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: 277-289.
- De Bruyne GA, Meyboom-de Jong B, Muskens JB, Veltman MTM, Weijters JTNM, Wind AW. NHG-Standaard Dementiesyndroom. *Huisarts Wet* 1991; 34: 598-607.
- Teunisse S, Derix MMA, Crevel H van. Het meten van de ernst van dementie: patiënt en verzorgers. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 327-331.
- Bierer LM, Haroutunian V, Gabriel S, Knott PJ, Carlin LS, Purohit DP et al. Neurochemical correlates of dementia severity in Alzheimer's disease: relative importance of the cholinergic deficits. *J Neurochem* 1995; 64: 749-760.
- Siegfried K, Murphy MF. The cholinergic approach to the treatment of Alzheimer's disease. In: Wolters ECh, Scheltens Ph, eds. *Alzheimer's disease: back to the future. Current issues in neurodegenerative diseases*. Dordrecht: ICG Publications, 1994; 2: 97-106.
- Editorial. Anticholinesterases do more than you think. *Neuroreport* 1995; 6: 595.
- Lahiri DK, Lewis S, Farlow MR. Tacrine alters the secretion of the beta-amyloid precursor protein in cell lines. *J Neurosci Res* 1994; 37: 777-787.
- Davis KL, Powchik P. Tacrine. *Lancet* 1995; 345: 625-630.
- Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 992-998 [commentaar: *JAMA* 1994; 271: 1023-1024].
- Schneider LS, Lyness SA, Pawluczyk S, Gleason RP, Sloane RB. Do blood pressure and age predict response to tacrine (THA) in Alzheimer's disease? A preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27: 309-314.
- Alhainen K, Riekkinnen PJ Sr. Discrimination of Alzheimer patients responding to cholinesterase inhibitor therapy. *Acta Neurol Scand* 1993; 149; suppl: 16-21.
- Soares J, Gershon S. Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 244: 261-271.
- Burke WJ, Ranno AE, Roccaforte WH, Wengel SP, Bayer BL, Willcockson NK. L-deprenyl in the treatment of mild dementia of the Alzheimer type: preliminary results. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 367-370.
- Schneider LS, Olin JT, Pawluczyk S. A double-blind crossover pilot study of L-deprenyl (selegiline) combined with cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 321-323.
- Schneider LS, Olin JT. Overview of clinical trials of hydergine in dementia. *Arch Neurol* 1994; 51: 787-798.
- Croisile B, Trillet M, Fondarai J, Laurent B, Manguiere F, Billardon M. Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 301-305.
- Growdon JH, Corkin S, Huff FJ, Rossen TJ. Piracetam combined with lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1986; 7: 269-276.
- Green RC, Goldstein FC, Auchus AP, Presley R, Clark WS, Tuyl L van. Treatment trial of oxiracetam in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992; 49: 1135-1136.
- Claus JJ, Ludwig C, Mohr E, Giuffra M, Blin J, Chase TN. Nootropic drugs in Alzheimer's disease: symptomatic treatment with pramiracetam. *Neurology* 1991; 41: 570-574.
- Herrschaft P, Nicergolin. In: Riederer P, Laux G, Poldinger W, eds. *Neuro-Psychopharmaka*. Wenen: Springer-Verlag, 1992.
- Saletu B, Paulus E, Linzmayer L, Anderer P, Semlitsch HV, Grünberger J et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. *Psychopharmacology* 1995; 117: 385-395.
- Möller HJ, Maurer J, Saletu B. Placebo-controlled trial of the xanthine derivative propentofylline. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 159-165.
- Calvani M, Carta A, Caruso G, Benedetti N, Iannuccelli M. Action of acetyl-L-carnitine in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1992; 663: 483-486.
- Bauer J. Klinische Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Fortschr Neurol Psychiat* 1994; 62: 417-432.
- Sano M, Bell K, Cote L, Dooneief G, Lawton A, Legler L. Double-blind parallel design pilot study of acetyl levocarnitine in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992; 49: 1137-1141.
- Spagnoli A, Lucca U, Menasce G, Banderla L, Cizza G, Forloni G. Long-term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 1726-1732.
- Bowman BAB. Acetyl-carnitine and Alzheimer's disease. *Nut Rev* 1993; 50: 142-144.
- McGeer PL, Rogers J. Anti-inflammatory agents as a therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 447-449.
- Rich JB, Rasmusson DX, Folstein MF, Carson KA, Kawas C, Brandt J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 51-55.
- Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1609-1611.
- Eikelenboom P, Zhan S-S, Gool WA van, Allsop D. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *TIPS* 1994; 15: 447-450.
- Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 256-261.
- Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG. Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol* 1994; 51: 896-900.
- Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, Pogoda JM. Estrogen replacement therapy may enhance response to tacrine in women with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: suppl. A288.
- Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI et al. A 30-week randomized controlled trial of high dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 985-991 [commentaar: *JAMA* 1994; 271: 1023-1024].

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 oktober 1995, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

Ciprofibrat

Modalim® (Sanofi Winthrop VOF)
Capsule 100 mg
lipidenverlagend middel

Ciprofibrat is een lipidenverlagend middel dat behoort tot de fibraten. Het is geregistreerd voor dezelfde indicaties als bezafibrat (*Gebu 1995; 29: 76*) en gemfibrozil. Op de eerste plaats is dat de toepassing bij hypertriglyceridemie die niet reageert op een streng calorie- en koolhydraatarm dieet en beperking van de alcoholconsumptie gedurende enige maanden. Overigens is de medicamenteuze behandeling van een geïsoleerde hypertriglyceridemie alleen zinvol ter preventie van recidiverende pancreatitis. Voorts is het geregistreerd als aanvulling op het dieet bij hypercholesterolemie (m.n. bij een lage plasmaconcentratie HDL-cholesterol), indien een dieet en andere maatregelen alléén niet voldoende zijn.

Van ciprofibrat is slechts een klein aantal klinische onderzoeken van beperkte duur en/of omvang gepubliceerd waarbij alleen het effect op het lipidegehalte is onderzocht. Hierin

had het een vergelijkbaar effect op de lipiden als gemfibrozil. Het is mogelijk dat ciprofibrat, evenals bezafibrat, de LDL-cholesterolplasmaconcentratie sterker vermindert dan gemfibrozil. Weliswaar verlaagde ciprofibrat in een direct vergelijkend onderzoek van beperkte duur en omvang de totale en de LDL-cholesterolplasmaconcentratie significant beter dan gemfibrozil, maar dit laatste werd in een lagere dan de aanbevolen dosering gebruikt. Ciprofibrat verlaagt verder de fibrinogeenplasmaconcentratie, maar de klinische relevantie hiervan is onduidelijk.

Noch voor ciprofibrat noch voor bezafibrat is een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit aangetoond. Voor het langer op de markt zijnde gemfibrozil is dat wel het geval, hoewel de totale sterfte niet verschilde van die in de placebogroep. Van de fibraten is clofibrat in onbruik geraakt vanwege het ongunstige bijwerkingenprofiel.

Het bijwerkingenpatroon van gemfibrozil, bezafibrat en ciprofibrat komt grotendeels overeen. Misselijkheid en een vol gevoel in de maag komen het meest voor. Verder kunnen leverfunctiestoornissen, allergische huidreacties en hoofdpijn optreden. Zelden is sprake van potentiële stoornissen en rhabdomyolysis, maar het risico van dit laatste neemt toe met de dosering. Bij ciprofibrat wordt tevens in geïsoleerde gevallen melding gemaakt van pneumonitis, maar een causale relatie staat nog niet vast. Hoewel uit onderzoek niet is gebleken dat ciprofibrat lithogeen is, dient men, net als bij de andere fibraten, bedacht te zijn op een licht verhoogde incidentie van galstenen.

Bij ernstige nierfunctiestoornissen is het gebruik gecontraïndiceerd, bij minder ernstige gevallen kan men volstaan met een aanpassing van de dosering. De doseringsfrequentie van de diverse fibraten loopt uiteen: ciprofi-

brat 1 dd, gemfibrozil 2 dd en bezafibrat 3 dd.

Plaatsbepaling

Ciprofibrat heeft een vergelijkbaar effect op het lipidenmetabolisme als bezafibrat en gemfibrozil. Een vermindering van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is voor ciprofibrat en bezafibrat echter nog niet aangetoond. Gegevens over de effecten op de lipiden op lange termijn zijn vooralsnog beperkt. De bijwerkingen van de fibraten komen grotendeels overeen. Indien een medicamenteuze behandeling van hypertriglyceridemie of gecombineerde hyperlipidemie als aanvulling op het dieet is aangewezen, heeft gemfibrozil de voorkeur vanwege de aangetoonde effecten op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdos	prijs 30 dagen
ciprofibrat	Modalim	100 mg	53,70
bezafibrat	Bezalip	600 mg	67,05
gemfibrozil	Lopid	1200 mg	58,-* - 67,30

*parallel geïmporteerd

VARIATIES

Hydroxyzine

Navicalm® (UCB-Pharma Nederland BV)

Tablet 100 mg

nieuwe naam en sterkte

Het in 1957 op de markt gekomen hydroxyzine (merkloos, div. fabr., Atarax®, tablet 10 en 25 mg), is een antihistaminicum met ook enige sedatieve en anxiolytische werking. In het kader van de herbeoordeling is het onlangs opnieuw geregistreerd als 'hulpmiddel bij de behandeling van spanning met angstgevoelens'. Als ware het iets

nieuws wordt nu de tablet met 100 mg onder de merknaam Navicalm® geïntroduceerd. Dezelfde geregistreerde indicatie bestond echter reeds voor Atarax®. Overigens zijn de benzodiazepinen geregistreerd voor de 'symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning'.

De claims voor de werkzaamheid van hydroxyzine als anxiolyticum berusten voornamelijk op een aantal oude, open onderzoeken. Er is geen recent dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek waarin het effect van hydroxyzine op de angstsymptomen is vergeleken met dat van een benzodiazepine.

De belangrijkste bijwerkingen zijn sufheid, slaperigheid en een droge mond. Verder kunnen incidenteel misselijkheid, braken, zweten, hypotensie, duizeligheid en hoofdpijn optreden. Abstinëntieverschijnselen zijn niet gemeld. Er kunnen interacties optreden met centraal depressieve stoffen, anticholinergica, MAO-remmers, fenytoïne en adrenaline. In dierproeven is het middel in hoge doseringen tijdens de zwangerschap schadelijk gebleken.

Plaatsbepaling

De werkzaamheid van hydroxyzine als anxiolyticum berust niet zozeer op gedegen onderzoek, maar lijkt vooral te zijn gebaseerd op overlevering. Als anxiolytica hebben de benzodiazepinen de voorkeur.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdoels	prijs 30 dagen
hydroxyzine	merkloos, div. fabr.	75 mg	9,90
	Atarax	75 mg	11,35
	Navicalm	75 mg	12,-

Dydrogesteron/estradiol

Femoston® (Duphar Nederland BV) 14 tabletten estradiol 2 mg; 14 tabletten estradiol 2 mg + dydrogesteron 10 mg

nieuwe toedieningsvorm

Femoston® is een combinatiepreparaat van een oestrogeen en een

progestageen. Het is geregistreerd voor toepassing bij vrouwen na de menopauze met een 'intacte uterus bij klachten ten gevolge van oestrogeen-deficiëntie en ter preventie van osteoporose'. Door het gebruik ontstaat een 28-daagse cyclus, waarbij eenmaal per maand een onttrekkingsbloeding wordt opgewekt. In de eerste 14 dagen bevatten de tabletten uitsluitend een oestrogeen, in de tweede 14 dagen bovendien een progestageen. Er is geen therapievrije week. Het enige verschil tussen Femoston® en Zumeston® is dat bij de eerstgenoemde het estradiol en dydrogesteron voor de tweede 14 dagen zich in één tablet bevinden in plaats van in afzonderlijke tabletten.

Bij oestrogeensuppletie in de postmenopauze gaat de voorkeur uit naar continue toediening van het oestrogeen, omdat tijdens een stopweek de oorspronkelijke climacteriële klachten kunnen terugkeren. Bij vrouwen met een intacte uterus dienen progestagenen te worden bijgegeven, bij voorkeur gedurende 12-14 dagen. Hiermee kan het verhoogde risico van endometriumcarcinoom als gevolg van oestrogeenmonotherapie, ongedaan worden gemaakt. Femoston® voldoet aan beide voorwaarden. Het bevat dydrogesteron dat een selectief progestagene stof is zonder oestrogene en androgene activiteit. Weliswaar verdient een dergelijk progestageen bij een verhoogde kans op hart- en vaatziekten op theoretische gronden wellicht de voorkeur, maar een klinisch voordeel hiervan is niet aangetoond.

Plaatsbepaling

Femoston® is een combinatiepreparaat van een oestrogeen en een progestageen ter bestrijding van postmenopauzale klachten door oestrogeendeficiëntie en ter preventie van osteoporose bij vrouwen met een intacte uterus. Het enige verschil met Zumeston® is dat het oestrogeen en progestageen zich bij Femoston® in één tablet bevinden.

stofnaam	merknaam®	prijs 28 dagen
dydrogesteron/estradiol	Femoston	13,30
	Zumeston	13,30

LET OP!

Fluconazol (Diflucan®) en alopecia

De belangrijkste bijwerkingen bij oraal gebruik van het antimycoticum fluconazol zijn: misselijkheid, braken, anorexie en huiduitslag.¹ Tot nu toe is zelden melding gemaakt van het optreden van alopecia.² Een retrospectieve analyse van twee klinische onderzoeken met oraal fluconazol liet onlangs een ander beeld zien.¹ In de twee onderzoeken ontwikkelden respectievelijk 17 (12,5%) van de 136 en 8 (20%) van de 40 patiënten alopecia. Voorts meldden de onderzoekers nog 8 gevallen van alopecia uit de eigen praktijken. Van de in totaal 33 patiënten hadden er 29 tenminste een relatief hoge dosering van 400 mg/dag gebruikt gedurende gemiddeld 7,1 maanden. Er waren echter ook twee patiënten die slechts 100 mg/week hadden gebruikt voor langdurige preventie van recidiverende Candida-vulvovaginitis. Onder de 33 patiënten waren 15 vrouwen.

De alopecia trad op na gemiddeld drie maanden. In alle gevallen was de hoofdhuid aangedaan, en 10 (30%) patiënten hadden bovendien een substantieel haarverlies in het gezicht, de oksel, de schaamstreek, op het been of op de borst. De alopecia verdween binnen zes maanden na staken van fluconazol of na een aanzienlijke vermindering van de dosering met bijvoorbeeld de helft.

Bij 12 (36%) van de geconstateerde gevallen van alopecia was sprake van onderliggende aandoeningen die daarmee in verband zijn gebracht, zoals een HIV-infectie. De tijdsrelatie van de alopecia met het gebruik van fluconazol en de reversibiliteit na staken maakt de samenhang tussen fluconazol en alopecia heel aannemelijk. Het optreden van alopecia kon niet worden verklaard door de gebruikte co-medicatie. Het mechanisme van deze bijwerking is nog onopgehelderd. Ook van ketoconazol en itraconazol zijn enkele gevallen van alopecia gemeld. Een verband met een verstoring van de hormoonstofwisseling is niet aangetoond. De fabrikant concludeert uit haar eigen, beperkte gegevensbestand dat het er in-

derdaad op lijkt dat alopecia een aan de behandeling van fluconazol gerelateerde bijwerking is. Een relatie tussen de waargenomen alopecia en de dosering of de toedieningsduur van fluconazol zou echter niet bestaan.

Tijdens het gebruik van fluconazol gedurende meer dan twee maanden lijkt alopecia vaker voor te komen dan aanvankelijk werd gedacht, waarschijnlijk in het bijzonder bij relatief hoge doseringen van tenminste 400 mg/dag. De gevolgen kunnen voor de patiënt van wezenlijke invloed zijn, maar de alopecia is reversibel na staken van de therapie of na een aanzienlijke vermindering van de dosering.

1. Pappas PG, Kaufmann CA, Perfect J, Johnson PC, McKinsey DS, Bamberger DM et al. Alopecia associated with fluconazole therapy. *Ann Intern Med* 1995; 123: 354-357.
2. Weinroth SE, Tuazon CU. Alopecia associated with fluconazole treatment. *Ann Intern Med* 1993; 119: 637.

Limiet 65 en doorbraakbloedingen

Stichting Lareb ontving enige tijd geleden een melding van een heftige doorbraakbloeding bij een 21-jarige pilgebruikster in vermoedelijke samenhang met het gelijktijdig gebruik van Limiet 65.¹ De vrouw gebruikte reeds zes jaar Stediril 30® en had nooit eerder last gehad van doorbraakbloedingen.

Limiet 65 is een vrij verkrijgbaar, niet als geneesmiddel geregistreerd, fytotherapeutisch afslankmiddel. Volgens de fabrikant bevat het een mengsel van diverse kruiden met een laxerende werking, zoals rhei radix en frangula cortex. De produktinformatie rept niet over mogelijke interacties met andere geneesmiddelen en omschrijft het middel als niet-laxerend. Het combineren van laxeremiddelen met orale anticonceptiva kan bij bepaalde pilgebruiksters leiden tot onvoldoende absorptie van met name ethinylestradiol, en daarmee tot doorbraakbloedingen en een verminderde betrouwbaarheid van de anticonceptiepil.

Lareb concludeert dat voor fytotherapeutische middelen een beter toelatingsbeleid en een uitgebreidere

informatievoorziening aan de patiënt gewenst zijn. Voorts zou men in de diagnostiek van bijwerkingen ook rekening dienen te houden met niet-reguliere geneesmiddelen als mogelijke veroorzakers. De arts moet bij onbegrepen klachten of verschijnselen ook altijd informeren naar het gebruik van middelen voor zelfmedicatie.

Inmiddels is in de publiciteit gekomen dat Limiet 65 aanzienlijke hoeveelheden efedrine en norpseudo-efedrine bevatte. Het is onduidelijk in hoeverre dit kan hebben bijgedragen aan het optreden van de doorbraakbloedingen. Volgens de fabrikant is onlangs de samenstelling zodanig gewijzigd dat efedrine niet meer aanwezig is en norpseudo-efedrine nog slechts in geringe mate.

1. Doorbraakbloedingen geassocieerd met Limiet 65. *REB-Bulletin* 1995; 10: 15.

MAGISTRAAL

Morfine rectaal

De orale toediening van morfine is niet altijd mogelijk, zoals bij slikproblemen, misselijkheid of braken of een gestoorde absorptie. Ook bij acute exacerbaties van ernstige pijn kan de rectale toediening van morfine een nuttige aanvulling bieden.

De afgelopen tijd zijn er enkele onderzoeken gepubliceerd die suggereren dat morfinetabletten met vertraagde afgifte ook rectaal toepasbaar zijn.^{1 2} Bij 39 terminale verpleeghuispatiënten werd overgeschakeld van de orale op de rectale toediening van morfinetabletten 30 mg met vertraagde afgifte (MS Contin®).¹ De dagdosering varieerde van 2-30 tabletten die rectaal werden ingebracht na bevochtiging met 5-10 ml water. Plasmaconcentraties en pijnintensiteitscores werden niet vastgesteld, maar volgens de patiënten gaven beide toedieningsvormen een even goede verlichting van de pijn.¹

In een ander onderzoek bij tien kankerpatiënten werden wel pijnintensiteitscores en bijwerkingen bepaald.² Er bleek geen significant verschil te bestaan tussen de orale of de rectale toedieningsvorm van de tabletten. Bij de rectale toediening was de

maximale plasmaconcentratie echter lager en werd deze later bereikt.² Dit komt waarschijnlijk omdat in het rectum relatief weinig vocht aanwezig is voor het oplossen van de tabletten, waardoor de absorptie trager verloopt dan bij orale toediening.

Ook de toediening van morfine zonder vertraagde afgifte in een microklysma is onderzocht.³ De pijnintensiteit nam tien minuten na de rectale toediening significant af, hetgeen na drie uur nog aanhield. De plasmaconcentraties werden in dit onderzoek overigens niet bepaald. Of deze microklysma in de praktijk toepasbaar is, is zeer de vraag omdat met een pH van 7 de chemische houdbaarheid zeer beperkt zal zijn.

Een recent Nederlands onderzoek vergeleek drie plasmaconcentraties: van orale morfinetabletten 30 mg met vertraagde afgifte, van gewone morfinetzpillen (in Witepsol), en van morfinetzpillen met vertraagde afgifte.⁴ Deze laatste werden gepatenteerd bereid door 30 mg morfinesulfaat (in de vorm van pentahydraat) te mengen met Aërosil R 972, HPMC 4000 en Witepsol W25. De conclusie luidde dat het afgiftepatroon van de zepillen met vertraagde afgifte nauwkeurig overeenkwam met dat van de orale tabletten met vertraagde afgifte. De maximale plasmaconcentraties werden na drie uur bereikt en bleven vervolgens vrij constant tot 24 uur na toediening. De gewone zepillen daarentegen gaven de morfine sneller en in hogere concentratie af zodat na zes uur geen significante afgifte meer werd geconstateerd. Het effect op de pijnintensiteit werd in het onderzoek niet gemeten.⁴

Men kan concluderen dat de rectale toediening van morfine een goed alternatief vormt indien de orale toepassing niet mogelijk is of acute aanvulling behoeft. Men kan doorgaans volstaan met dezelfde dosering als bij de orale toediening. Vanuit farmacokinetisch oogpunt lijken de zepillen met vertraagde afgifte de beste keuze.

1. Maloney CM, Kesner RK, Klein G, Bockenstette J. The rectal administration of MS Contin®: clinical

- cal implications of use in end stage cancer. *Am J Hosp Care* 1989; 6: 34-35.
- Wilkinson TJ, Robinson BA, Begg EJ, Duffull SB, Ravenscroft PJ, Schneider JJ. Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31: 251-254.
 - Conno F De, Ripamonti C, Saita L, MacEachern T, Hanson J, Bruera E. Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naive cancer patients with pain. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1004-1008.
 - Moolenaar F, Meyler WJ, Frijlink HW, Jauw TH, Visser J, Proost H. Rectal absorption of morphine from controlled release suppositories. *Int J Pharm* 1995; 114: 117-120.

KOSTE-WAT-HET-KOST?

Ontwikkelingen in het gebruik van antidepressiva

De ontwikkeling en introductie van nieuwe antidepressiva heeft geleid tot een hernieuwde belangstelling voor het gebruik van deze geneesmiddelen en tot veranderingen in het voorschrijfgedrag. Voor de behandeling van depressies zijn globaal gesproken drie groepen antidepressiva beschikbaar: de klassieke antidepressiva, de antidepressiva van de tweede generatie en de selectieve MAO-A-remmer moclobemide. Op grond van hun veronderstelde werkingsmechanisme worden de antidepressiva van de tweede generatie verder onderverdeeld in de selectieve serotonineheropnameremmers en een groep met een gemengd werkingsmechanisme (mianserine/trazodon). Tot slot worden de combinatiepreparaten met als

hoofdbestanddeel amitriptyline als een aparte groep beschouwd.¹

Uitgaande van deze indeling bekeek het Geneesmiddelen Informatie Project (GIP) van de Ziekenfondsraad welke ontwikkelingen zich in de periode 1989-1993 binnen de antidepressiva hebben voorgedaan. Er was sprake van een sterke stijging van het aantal voorgeschreven standaarddoseringen (DDD's) (figuur 1).

In vier jaar stegen het aantal DDD's met 73%, het aantal voorschriften met 95% en de kosten met 160% (tabel 1). Voor 1993 worden de kosten voor antidepressiva voor de totale populatie (ziekenfonds- en particulier verzekerden) geraamd op bijna 100 miljoen gulden.

Een nadere analyse² van de beschikbare gegevens geeft inzicht in de mate waarin deze ontwikkeling kan worden toegeschreven aan de ontwikkeling van de geneesmiddelenprijzen, de toename van het gebruik en de ver-

schuiving tussen groepen antidepressiva. Uit de analyse blijkt dat de prijzen in deze periode nagenoeg niet zijn gewijzigd en dat die dan ook nauwelijks invloed hebben gehad op de kostenstijging. Ruim 40% van de kostenstijging kan worden toegeschreven aan een toename van het totale gebruik van antidepressiva. De overige, ongeveer 60% van de kostenstijging komt voor rekening van een verschuiving naar het gebruik van de serotonineheropnameremmers. Het marktaandeel van de serotonineheropnameremmers in de periode 1989-1993 steeg dan ook, uitgedrukt in DDD's, van 8 naar 38%, en, uitgedrukt in kosten, van 23 naar 65%.

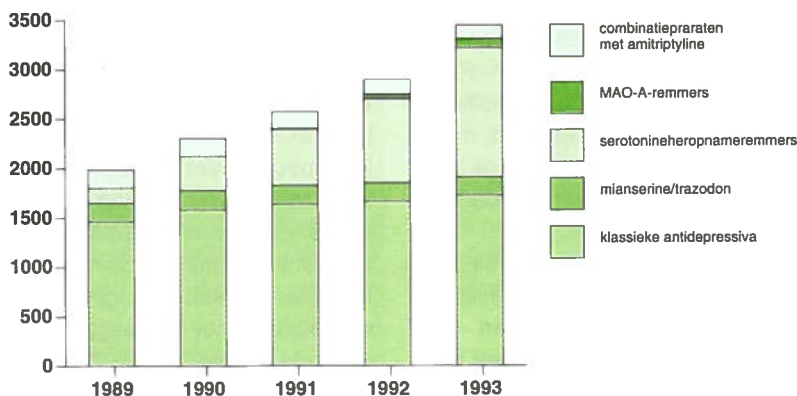
De samenhang tussen het gebruik van antidepressiva en de leeftijd en het geslacht wordt weergegeven in figuur 2.

Hieruit blijkt dat het gebruik het hoogst is in de leeftijdsgroep van 45-64 jaar en dat vrouwen ongeveer twee keer zo vaak een antidepressivum krijgen voorgeschreven als mannen.

tab. 1 Ontwikkeling gebruik antidepressiva per 1000 ziekenfondsverzekerden

	1989	1993	stijging
Aantal DDD's	1988	3441	73%
Aantal voorschriften	77	150	95%
Kosten (gulden)	2792	7274	160%

Fig. 1 Antidepressiva 1989-1993
Aantal DDD's per 1000 ziekenfondsverzekerden

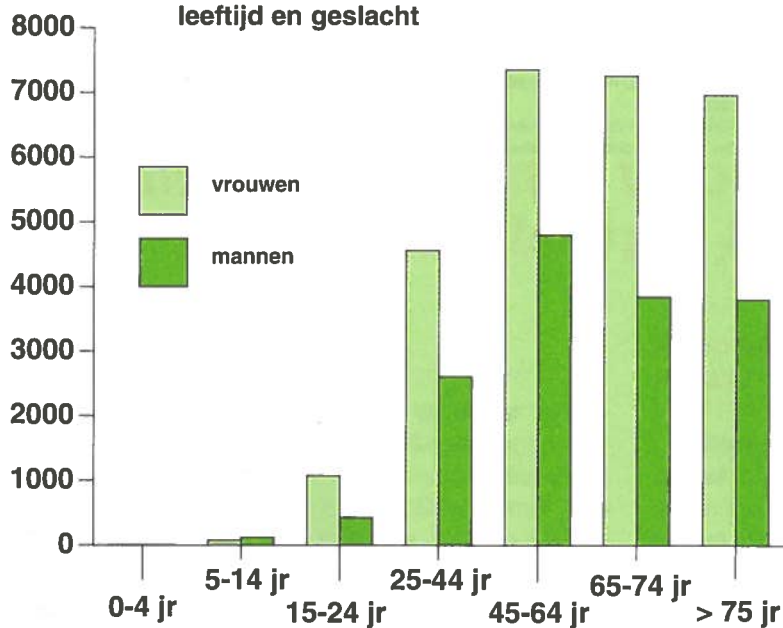


Bron: Geneesmiddelen informatie Project (GIP)/Ziekenfondsraad

1. Farmacotherapeutisch Kompas 1995. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1995.

2. Voor de gebruikte methode zie: Verschuivingen op recept, analyse kostenstijging farmaceutische hulp ziekenfondsverzekerden. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1989

Fig. 2 Antidepressiva 1989-1993
Aantal DDD's per 1000 verzekerden naar leeftijd en geslacht



Bron: Geneesmiddelen informatie Project (GIP)/Ziekenfondsraad

GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 oktober 1995 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.

Ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Canef® en **Lescol® capsules 20 en 40 mg**, twee verschillende merkpreparaten met dezelfde werkzame stof fluvastatine, zijn geplaatst in de groep met de andere cholesterolsyntheseremmers.

Tramal® druppelvloeistof 100 mg/ml, met als werkzame stof de opioïde pijnstiller tramadol, is geplaatst in één groep met andere toedieningsvormen van tramadol.

BOEKENPLANK

Dermatica op recept

Bij de behandeling van huidaandoeningen spelen apotheekbereidingen nog altijd een rol van betekenis. Vanuit het verleden bestaat er nog steeds een grote traditie van gecompliceerde receptuur waarvan het soms niet duidelijk is of de verschillende middelen inderdaad werkzaam zijn, dan wel een ongunstige chemische interactie aangaan. De uitgave *'Dermatica op recept'* is bedoeld als bijdrage aan het optimaliseren van de dermatotherapie door rationeel voorschrijven en standaardiseren van de receptuur te bevorderen. Het boekje geeft informatie over het toepassen en voorschrijven van de huidpreparaten die in de apotheek worden bereid. Het is tot stand gekomen door een nauwe samenwerking van dermatologen en apothekers en is bedoeld voor dermatologen en huisartsen.

Hoofdstuk één gaat in op de effecten van diverse basispreparaten op de aangedane huid. Daarbij komen de mogelijke toepassingen bij verschillende typen en condities van de huid

aan de orde. Hoofdstuk twee bevat 21 monografieën van werkzame stoffen die veel in dermatica worden voorgeschreven. Hierbij wordt kort ingegaan op de indicaties, de samenstelling van de FNA-voorschriften, de bijwerkingen en de contra-indicaties. Hoofdstuk drie behandelt de meest voorkomende hulpstoffen, zoals conserveermiddelen en emulgatoren. In hoofdstuk vier vindt men adviezen over de voor te schrijven hoeveelheden en informatie over de gebruikstermijnen. Hoofdstuk vijf handelt kort over de naamgeving van de verschillende typen dermatica. Hoofdstuk zes tenslotte geeft de samenstelling, de dosering en de gebruikswijze van alle FNA-preparaten die op de huid kunnen worden toegepast. De indeling en de doseringen komen overeen met die van het Farmacotherapeutisch Kompas 1995 waarin uitvoeriger wordt ingegaan op de therapie met huidpreparaten.

Hopelijk draagt de uitgave bij aan een uniformering van de receptuur waardoor de farmacologische zekerheid wordt vergroot. Veranderingen aanbrengen in deze standaardreceptuur kan vanuit deze optiek dan ook uitsluitend plaatsvinden wanneer dit voldoende wordt onderbouwd.

Laboratorium der Nederlandse Apothekers, Daemen B.J.G., red. *Dermatica op recept*. 's Gravenhage: KNMP, 1995. Te bestellen bij: Administratie KNMP, Postbus 30460, 2500 GL 's Gravenhage (070-3624111), f 10,- excl. BTW.

Stoppen met antipsychotica

Het rapport *'Stoppen met antipsychotica'* is een literatuuronderzoek naar de mogelijke gevolgen van het beëindigen van de therapie met antipsychotica. De kans om binnen twee jaar een recidief te krijgen, wordt bij voortzetten van de medicatie geschat op 20-45% en bij stoppen op 55-90%. Een voordeel van stoppen is het verdwijnen van bijwerkingen zoals vermoeidheid, rigiditeit en emotionele geremdheid. Het rapport geeft een overzicht van de vegetatieve onttrekkingsverschijnselen en extrapyramidale stoornissen die kunnen optreden na staken van de medicatie, en gaat in op de mogelijkheden om deze te behandelen. Uiteindelijk blijkt slechts een

kleine groep patiënten (10%) die succesvol is gestopt met de medicatie ook na langdurige observatie geen terugval te vertonen. Voor de geïnteresseerde leek is een begrijpelijke samenvatting van het rapport verkrijgbaar.

Manussen T, Brink G van den. Stoppen met antipsychotica: een literatuurstudie naar de consequenties, 1995. Rapport (f 6,- excl. verzendkosten) te bestellen bij: Wetenschapswinkel Geneesmiddelen Utrecht, Faculteit Farmacie Universiteit Utrecht, Postbus 80082, 3508 TB Utrecht (030-2537309). Samenvatting te bestellen bij: Stichting Weerklank, Postbus 195, 1900 AD Castricum.

onderzocht. Voor de geïnteresseerde leek is een begrijpelijke samenvatting van het rapport verkrijgbaar.

Hoekstra AJ. Stoppen met lithium: gevolgen voor het verloop van de manisch-depressieve stoornis, 1995. rapport (f 9,50 excl. verzendkosten) en samenvatting (f 2,- excl. verzendkosten) te bestellen bij: Wetenschapswinkel Geneesmiddelen Utrecht, Faculteit Farmacie Universiteit Utrecht, Postbus 80082, 3508 TB Utrecht (030-2537309).

Hoekstra AJ, Dik E, Boer A de, Brink G van den. Stoppen met lithium. Ned Tijdschr Farmacotherapie 1995; 1: 24-28.

Stoppen met lithium

Het rapport 'Stoppen met lithium' is een literatuuronderzoek naar de mogelijke gevolgen van het beëindigen van de therapie met lithium voor het verloop van de manisch-depressieve stoornis. Bijwerkingen, zoals gewichtstoename en acne, zijn voor de gebruiker de belangrijkste redenen om te willen stoppen met lithium. De kans om binnen 30 weken een recidief te krijgen wordt bij voortzetten van de medicatie geschat op 5% en bij stoppen op 80%. De kans op een recidief is het grootst tijdens de eerste tien weken. Door de medicatie geleidelijk af te bouwen is vooral in het eerste jaar de recidiefkans kleiner. Er zijn weinig aanwijzingen dat lithium na staken ontweningsverschijnselen veroorzaakt, maar tot nu toe is dit nauwelijks echt

Opbergbanden

Voor het bewaren van oude jaargangen zijn speciale opbergbanden met opdruk 'Geneesmiddelenbulletin' verkrijgbaar. Een opbergband biedt ruimte aan vier jaargangen. Bestellen is mogelijk door overmaking van f 22,50 (incl. verzendkosten, binnenland) op rekeningnr: 45.07.11.552 (giro ABN-Amro: 2900) t.n.v. Stichting Geneesmiddelenbulletin te Utrecht, onder duidelijke vermelding van naam en adres.

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
dr mr RHB Allard, kaakchirurg/Muiderberg
prof dr JRB 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 JTH 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/Eschede
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 Dukas, 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 veelevoudigd, 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

