

## De medicamenteuze behandeling bij en na het myocardinfarct\*

### Inleiding

In de afgelopen jaren heeft een verandering plaatsgevonden in het medicamenteuze beleid tijdens en na het myocardinfarct. Was aanvankelijk slechts het behandelen van de complicaties, zoals shock, hartfalen en ritmestoornissen mogelijk, tegenwoordig zijn geneesmiddelen beschikbaar om die te voorkómen. Bij deze secundaire preventie streeft men naar een vermindering van myocardiale schade na een coronaire afsluiting en naar preventie van complicaties, zoals ventriculaire ritmestoornissen, hartruptuur, reïnfarcering en hartfalen. Hiertoe is van vele geneesmiddelen het effect op de (cardiovasculaire) morbiditeit en mortaliteit onderzocht.

De belangrijkste klinische onderzoeken betreffen de toepassing van thrombolytica, anti-thrombotica,  $\beta$ -blokkers, calciumantagonisten, ACE-remmers, lipidenverlagende middelen, anti-aritmica, nitraten en magnesium. De resultaten zijn niet in alle opzichten even gunstig. Sommige geneesmiddelen zijn minder succesvol dan andere of laten zelfs een negatief resultaat zien. Ook is het de vraag welke combinatie van geneesmiddelen voor de individuele patiënt het beste is. De bedoeling van dit overzicht is de belangrijkste resultaten van de afzonderlijke geneesmiddelengroepen samen te vatten en de vraag te beantwoorden of het mogelijk is om tot een standaard behandelingsstrategie te komen. De pijnstilling en anxiolyse blijven hier buiten beschouwing. Tot slot moet worden opgemerkt dat de medicamenteuze behandeling niets verandert aan de noodzaak tot het nemen van niet-medicamenteuze maatregelen. Een revalidatieprogramma met lichaamsbeweging en aandacht voor verandering van risicofactoren, zoals het stoppen met roken en een vetbeperkt dieet, kunnen een positieve invloed hebben op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.<sup>1</sup>

### Thrombolytica

In *Gebu* 1989; 23: 54-57 werd geconcludeerd dat thrombolytische therapie een vaste plaats heeft gekregen bij de behandeling van het hartinfarct. Beperking van de infarct-

grootte door het oplossen van de trombus van het getromboseerde vat, behoud van de linkerventrikelfunctie en afname van de mortaliteit wegen, bij een juiste indicatiestelling, zeker op tegen de slechts licht verhoogde kans op bloedingen, in het bijzonder in de hersenen. De laatste jaren heeft de discussie over de trombolysen zich toegespitst op de keuze en de dosering van het thrombolyticum, het tijdstip van de toediening, en de rol van antitrombotische therapie voor en na trombolysen.

Een vergelijkend onderzoek liet zien dat de toediening van alteplase een significant grotere reductie in mortaliteit teweegbracht dan die van streptokinase.<sup>2</sup> De klinische relevantie was echter discutabel: na 30 dagen per 1.000 patiënten het behoud van 10 extra levens, maar ook een risico van twee extra hersenbloedingen. De belangrijkste reden waarom, in tegenstelling tot eerdere onderzoeken,<sup>3, 4</sup> hier wél een verschil is gevonden tussen alteplase en streptokinase, is wellicht gelegen in het versnelde doseringsschema van alteplase. Hierdoor kan een snelle en blijven-

## PRIKBORD

### NIEUWE GENEESMIDDELEN

Fluvastatine (Cane<sup>®</sup>/Lescol<sup>®</sup>) cholesterolsyntheseremmer .....130  
Apraclonidine (Iopidine<sup>®</sup>) ondersteunende therapie  
bij chronisch glaucoom.....130

### VARIATIES

Verapamil/trandolapril (Tarka<sup>®</sup>) nieuwe combinatie .....131

### LET OPI

Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen signaleert:  
Cardiovasculaire reacties van alfuzosine (Xatral<sup>®</sup>) .....132  
Leverbeschadiging bij gebruik van claritromycine (Klacid<sup>®</sup>).....132  
Interactie tussen fibraten en cumarinederivaten .....132

### ALLERLEI

Eclampsie en magnesiumsulfaat.....133

### FTO

Het corrigeren van prescriptiecijfers: wel normaliseren,  
niet standaardiseren .....133

\* Dr PA de Graeff en dr J Brügemann, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

de reperfusie optreden. Een andere reden is mogelijk de gelijktijdige intraveneuze toediening van heparine, terwijl in vorige onderzoeken<sup>3 4</sup> de toediening subcutaan plaatsvond na beëindiging van de trombolysen. Gelet op deze onduidelijkheden bij de interpretatie en de lagere kosten blijft streptokinase in het algemeen de voorkeur houden en is het routinematig gebruik van alteplase niet gangbaar. Dit ligt mogelijk anders bij bepaalde groepen, zoals jonge patiënten en patiënten met een groot voorwandinfarct. Dat ligt zeker anders indien streptokinase eerder is toegediend. Herhaalde toediening kan namelijk, door de vorming van neutraliserende antilichamen tegen streptokinase en een verhoogde kans op allergische reacties, gedurende één of meerdere jaren leiden tot een verminderde werkzaamheid en/of een toename van bijwerkingen.<sup>5</sup>

Het tijdstip van toediening is van groot belang voor de effectiviteit van de behandeling. Het absolute voordeel is het grootst bij onmiddellijke toediening en neemt lineair met de tijd tot nul af.<sup>6</sup> Tot voor kort werd trombolysen meer dan zes uur na het begin van de klachten niet meer zo zinvol geacht, omdat op dat moment het infarct zijn definitieve grootte zou hebben bereikt. Het is echter aannemelijk gemaakt dat ook toediening na zes uur nog waardevol kan zijn. Het tijdstip waarop de voordelen niet meer opwegen tegen de nadelen is niet precies vast te stellen, maar ligt bij ongeveer 12 uur na het begin van de klachten.<sup>6</sup> Daarbij is tevens van belang te weten dat het tijdstip van ontstaan van het infarct soms moeilijk is aan te geven en bij de grote klinische onderzoeken slecht is gedocumenteerd.

Ook is uitgebreid onderzoek gedaan naar het belang van een zo vroeg mogelijke interventie in het ziekenhuis of zelfs daarbuiten. Recent onderzoek liet zien dat trombolysen thuis uitvoerbaar is en een aanzienlijke winst kan opleveren.<sup>7</sup> Of dit echter op grote schaal toegepast zal gaan worden, hangt onder meer af van de reistijd naar het ziekenhuis en de uitvoerbaarheid van de benodigde logistieke maatregelen.<sup>8</sup> Voor trombolysen geldt in ieder geval: hoe eerder, hoe beter!

Inmiddels is duidelijk geworden dat meer patiënten voor trombolytische behandeling in aanmerking komen dan tot nu toe in de praktijk gebeurt. In het bijzonder geldt dit voor patiënten met tevens hypertensie, diabetes mellitus en/of een gevorderde leeftijd. De invasieve behandeling met percutane coronaire angioplastiek vormt een alternatief, maar valt verder buiten het bestek van dit artikel.

## Antitrombotische therapie

Afgezien van trombolysen houdt antitrombotische therapie na het myocardinfarct in: het toedienen van acetylsalicylzuur, heparine en/of cumarinen. De keuze is een voortdurende bron van discussie, waarbij het gaat om een afweging van de voor- en nadelen die, afhankelijk van de omstandigheden, steeds anders kan uitvallen. Alle patiënten met een myocardinfarct komen in aanmerking voor behandeling met acetylsalicylzuur, tenzij contra-indicaties aanwezig zijn. Het nut van de toediening van lagere doses acetylsalicylzuur is ondubbelzinnig aangetoond (*Gebu 1994; 28: 8-12*) en momenteel kiest men op pragmatische gron-

den voor 80-100 mg/dag. Een effect van een dosering van 30 mg/dag is tot nu toe wel in de neurologie, maar niet in de cardiologie aangetoond. Het is belangrijk de behandeling zo vroeg mogelijk te beginnen, bij voorkeur al in de thuissituatie, met eenmalig een dubbele dosis. Vervolgens moet tijdens de klinische opname de afweging worden gemaakt om de behandeling voort te zetten of geleidelijk te vervangen door die met cumarinen. Het is belangrijk te weten of er sprake is van een eerdere trombolytische behandeling. Bij een succesvolle behandeling was in één onderzoek het effect van acetylsalicylzuur zelfs groter dan dat van cumarine.<sup>9</sup> In een vergelijkend, placebogecontroleerd onderzoek (*Gebu 1995; 29: 21-22*) had langdurige behandeling met een cumarine een positief netto-effect, maar van de patiënten onderging slechts 25% trombolysen.<sup>10</sup> Alleen bij een verhoogd risico van systemische embolisatie, zoals bij patiënten met boezemfibrilleren, ernstig hartfalen of met een aangetoonde murale trombus, bestaat een voorkeur voor orale anticoagulantia voorafgegaan door heparine. Noch van de toevoeging van intraveneus, noch van subcutaan heparine aan een regime van trombolysen plus acetylsalicylzuur is ondubbelzinnig een vermindering aangetoond van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op lange termijn.<sup>11</sup> Op basis van de resultaten van het eerdergenoemde vergelijkende onderzoek<sup>2</sup> wordt intraveneuze heparinisatie momenteel wél geadviseerd wanneer wordt gekozen voor alteplase, voor een duur van tenminste 48 uur bij een versneld doseringsregime. Voor streptokinase blijft de situatie echter onduidelijk.

Indien trombolytische behandeling niet in aanmerking komt, ontstaat een andere situatie. Ook in dit geval is acetylsalicylzuur effectief, maar de bewijsvoering dat initiële heparinisatie plus cumarine effectiever zou zijn dan acetylsalicylzuur is in dit geval sterker. De samenvoeging van de resultaten van drie onderzoeken met cumarine gaf ten opzichte van placebo een significante vermindering van het risico van een reïnfarct, beroerte of vasculaire dood van 25 naar 16%.<sup>12</sup> Bij een meta-analyse van onderzoeken met acetylsalicylzuur ten opzichte van een controle werd een relatief kleinere significante vermindering gevonden van 15 naar 12% (*Gebu 1994; 28: 8-12*). Het is echter de vraag of dit in de praktijk betekent dat orale anticoagulantia zijn te verkiezen boven het patiëntvriendelijke, goedkope en relatief veilige acetylsalicylzuur. Misschien heeft de combinatie van acetylsalicylzuur met een cumarine in een lage doseringsintensiteit, ook na trombolysen, wel de voorkeur, maar dit dient eerst in direct vergelijkend onderzoek te worden vastgesteld. Ook hier neemt heparine een aparte plaats in. Indien wordt gekozen voor orale anticoagulantia, is een voorafgaande behandeling met heparine zeker geïndiceerd totdat een adequate instelling op de orale anticoagulantia heeft plaatsgevonden. Er is momenteel bij deze patiënten geen goede afweging te maken tegen acetylsalicylzuur. Indien wordt gekozen voor acetylsalicylzuur, is het gewenst hiermee direct na het stellen van de diagnose te beginnen. Op basis van aangetoonde gunstige effecten kan men hieraan, in de periode dat de patiënt overwegend bedlegerig is, volledige ontstolling door middel van subcutane of intraveneuze toediening van heparine toevoegen.<sup>13</sup> De optimale

duur van de antitrombotische behandeling na het myocardinfarct is niet bekend, maar bij afwezigheid van contra-indicaties is langdurige voortzetting geïndiceerd.

## β-Blokkers

Een meta-analyse liet bij de toepassing van β-blokkers op korte termijn, ten opzichte van controle, een significante afname van de mortaliteit zien. Bij voortzetting van de behandeling werd het verschil groter.<sup>14</sup> Bij de in deze meta-analyse opgenomen onderzoeken werden in het algemeen patiënten met een hoog risico uitgesloten, dat wil zeggen patiënten met klinische aanwijzingen voor hartfalen en/of ritmestoornissen. Bovendien werden trombolysen en antitrombotische therapie nog niet op grote schaal toegepast. Nu is gebleken dat deze patiënten β-blokkers beter verdragen dan aanvankelijk werd aangenomen, is het aannemelijk dat de absolute winst die met β-blokkerende therapie valt te behalen waarschijnlijk nog groter is, al is de bewijsvoering beperkt. De toegevoegde waarde van β-blokkers aan trombolysen en antitrombotische behandeling staat nog niet vast. De beperkte gegevens tot nu toe suggereren meestal een additioneel gunstig effect, terwijl de combinatie goed wordt verdragen.<sup>15</sup> Het merendeel van het uitgevoerde onderzoek betrof wel de combinatie met alteplase. Aangezien infusie met streptokinase aanleiding kan geven tot hypotensie, kan het in dit geval verstandig zijn de β-blokkers pas na beëindiging hiervan toe te dienen. De combinatie wordt inmiddels steeds vaker toegepast, zoals ook bleek uit het eerdergenoemde vergelijkende onderzoek waarin 46% van de patiënten intraveneus en 71% oraal een β-blokker kreeg toegediend.<sup>2</sup>

In principe komt iedere patiënt in de vroege fase van een myocardinfarct in aanmerking voor een β-blokker, tenzij er sprake is van één of meerdere contra-indicaties of van een laag risico. Dit laatste betreft met name een eerste myocardinfarct, een goede linkerventrikelfunctie, en de afwezigheid van ernstige ventriculaire ritmestoornissen of angineuze pijn. Indien geen contra-indicatie aanwezig is, wordt zo spoedig mogelijk intraveneus begonnen met een β-blokker, gevolgd door orale toediening. Eventueel wacht men eerst totdat de patiënt hemodynamisch stabiel is alvorens te beginnen met de orale therapie. Op de vraag hoe lang deze behandeling dient te worden voortgezet, is geen eenduidig antwoord te geven. Tot nu toe is wel een termijn aangehouden van tenminste twee jaar,<sup>16</sup> maar het is de vraag of dit nog steeds actueel is nu de behandelingsstrategie na het myocardinfarct zulke veranderingen heeft ondergaan. Het lijkt in ieder geval verstandig om na een jaar behandelen opnieuw een afweging te maken van de voor- en nadelen. In geval van een laag risico (geen ritmestoornissen, linkerventrikeldysfunctie of induceerbare myocardischemie) moet staken van de behandeling worden overwogen. De keuze van de β-blokker wordt bepaald door de klinische ervaring die ermee is opgedaan en niet door specifieke farmacologische eigenschappen. Alleen het gebruik van een β-blokker met ISA wordt ontraden. Op dit moment zijn atenolol, metoprolol en propranolol geregistreerd voor de indicatie secundaire preventie na het myocardinfarct, waarbij

atenolol en metoprolol vooral geschikt zijn voor de vroege interventie vanwege de beschikbaarheid van een intraveneus doseringsschema.

## Calciumantagonisten

In een groot aantal klinische onderzoeken is geëvalueerd of de calciumantagonisten, behalve in dierexperimentele onderzoeken ook in de praktijk een gunstige effect hebben na het myocardinfarct.<sup>14</sup> Aan deze hoge verwachtingen is niet voldaan, en er werd zelfs in onderzoeken met kortwerkend nifedipine een dosis-afhankelijke toename gezien van de sterfte in de actief behandelde groep.<sup>17</sup> Gegevens over het effect van relatief langwerkende preparaten van de dihydropyridinederivaten zijn niet beschikbaar.

Inmiddels zijn er aanwijzingen voor relevante verschillen tussen de calciumantagonisten onderling. Middelen die de hartfrequentie doen afnemen, namelijk diltiazem en verapamil, onderscheiden zich in gunstige zin van de middelen die dat niet doen, zoals nifedipine en de andere dihydropyridinederivaten. Dit geldt voor patiënten zonder hartfalen. Gunstige resultaten met betrekking tot diltiazem, ook wanneer er sprake is van een myocardinfarct zonder Q-golf, dienen nog te worden bevestigd.<sup>18</sup> Dat is inmiddels wel gebeurd voor verapamil. Bij toediening vanaf de tweede week na het myocardinfarct gaf het een vermindering te zien van het risico van een reïnfarct.<sup>19</sup> Het gunstige effect is echter minder duidelijk aangetoond dan dat van een β-blokker. Het gebruik van verapamil bij deze indicatie komt, conform de registratietekst, dan ook pas in aanmerking bij patiënten die geen β-blokker kunnen gebruiken.

## ACE-remmers

Binnen enkele jaren is de toepassing van ACE-remmers tijdens de vroege fase na het myocardinfarct veranderd van een contra-indicatie in een indicatie. Er zijn gunstige cardiovasculaire effecten aangetoond, terwijl de vrees voor hypotensie overdreven bleek. Hoewel het exacte werkingsmechanisme niet bekend is, hangt dit waarschijnlijk samen met een effect op de morfologische aanpassing van de ventrikel na het myocardinfarct. Het betreft zowel de uitbreiding van het infarct als de daaropvolgende hypertrofie van de hartspier en de verwijding van de linkerventrikel van het hart (remodellering).<sup>20</sup> Hemodynamische en neurohumorale effecten lijken hiervoor verantwoordelijk. Klinisch is inmiddels aangetoond dat dit niet alleen leidt tot een verbetering van de mortaliteit maar ook van de morbiditeit.<sup>20</sup> Dit blijkt uit een afname op de lange termijn van de incidentie van reïnfarcten, instabiele angina pectoris en hartfalen, onafhankelijk van de toepassing van trombolysen, β-blokkers of acetylsalicylzuur.<sup>20</sup>

Wat betekent dit voor de individuele patiënt met een myocardinfarct, kortom welke patiënt moet vanaf welk moment en hoe lang worden behandeld met welke ACE-remmer? Inmiddels zijn de resultaten bekend van acht grote placebogecontroleerde onderzoeken naar het effect van ACE-remmers na een acuut myocardinfarct (zie tab. 1).<sup>21-28</sup>

1. Overzicht van placebogecontroleerde onderzoeken met ACE-remmers na een acuut myocardinfarct										
onderzoek	aantal patiënten	inclusie-criterium	ACE-remmer	begin behandeling	streefdosering oraal/dag	vervolgduur	mortaliteit controlegroep	mortaliteit ACE-remmergroep	afname mortaliteit	
									absoluut	relatief
SAVE <sup>21</sup>	2.231	ejectiefractie ≤ 40%	captopril	3-16 dagen (11 dagen)	3x 50 mg	3,5 jaar	24,6%	20,2%	4,2%	19%
CONSENSUS II <sup>22</sup>	6.090	allen	enalapril **	< 24 uur	1 mg i.v./ 20 mg	24 weken	9,4%	10,2%	-0,8%	-10%
AIRE <sup>23</sup>	2.006	congestief hartfalen	ramipril	3-10 dagen (5 dagen)	2x 5 mg	60 weken	22,6%	16,9%	5,7%	27%
GISSI-3 <sup>24</sup>	19.394	allen	lisinopril **	< 24 uur	10 mg	6 weken	7,1%	6,3%	0,8%	11%
SMILE <sup>25</sup>	1.556	voorwandinfarct	zofenopril *	< 24 uur	2x 30 mg	6 weken	8,3%	6,5%	1,8%	22%
ISIS-4 <sup>26</sup>	58.050	allen	captopril	< 24 uur	2x 50 mg	5 weken	7,7%	7,2%	0,5%	7%
CCS-1 <sup>27</sup>	13.634	allen	captopril	< 36 uur	3x 12,5 mg	4 weken	9,6%	9,1%	0,5%	6%
TRACE <sup>28</sup>	1.749	wandbewegingsindex ≤ 1,2	trandolapril **	3-7 dagen (4 dagen)	4 mg	3 jaar	42,3%	34,7%	7,6%	22%

\*\* niet geregistreerd  
niet geregistreerd voor deze indicatie

De belangrijkste factor die het succes van ACE-remming bepaalt, is, blijkens drie onderzoeken, de mate van linkerventrikeldysfunctie. Ten opzichte van controle werd bij patiënten met een ejectiefractie ≤ 40% met captopril een afname van de mortaliteit aangetoond van 4,2%.<sup>21</sup> Bij de aanwezigheid van klinische tekenen van hartfalen was dit met ramipril 5,7%<sup>23</sup> en bij een wandbewegingsindex ≤ 1,2 met trandolapril 7,6%.<sup>28</sup> Tevens was in de onderzoeken sprake van een duidelijke verbetering van de morbiditeit.

Het effect van ACE-remming is ook onderzocht bij niet-geselecteerde patiëntengroepen met een myocardinfarct. In drie onderzoeken was de afname in mortaliteit gering, namelijk met lisinopril 0,8%,<sup>24</sup> met captopril 0,5%<sup>26</sup> en met nogmaals captopril 0,5%.<sup>27</sup> In één onderzoek met enalapril werd zelfs een toename van de mortaliteit met 0,8% vastgesteld.<sup>22</sup> Een nadere analyse van deze onderzoeken maakt het aannemelijk dat bepaalde patiënten beter reageren: zij met een eerder doorgemaakt myocardinfarct, met een voorwandinfarct of met hartfalen. Bij patiënten met een initieel lage bloeddruk (systolisch < 100 mm Hg) is juist het omgekeerde het geval.

Wie nu wel of niet voor behandeling in aanmerking komt, kan men op grond van deze onderzoeken niet definitief vaststellen. Sommigen bevelen aan om alle patiënten met een myocardinfarct zonder contra-indicaties in een vroeg stadium gedurende een maand met een ACE-remmer te behandelen.<sup>26</sup> Deze behandeling zou moeten worden voortgezet bij patiënten die aan het einde van deze periode nog aanwijzingen hebben voor een linkerventrikeldysfunctie.<sup>26</sup> Anderen zijn van mening dat de resultaten van de onderzoeken tot nu toe een dergelijk beleid niet rechtvaardigen.<sup>29</sup> De behandeling zou alleen moeten worden ingesteld bij patiënten met een verhoogd risico van cardiovasculaire complicaties. Dit kan men vaststellen op basis van het klinische beeld, aangevuld met gegevens over de plaats en de grootte van het infarct en eventueel de linkerventrikelfunctie.<sup>29</sup> Zolang nog geen goede afweging is te maken van de voor- en nadelen bij de patiënten met een laag risico, is het gerechtvaardigd om het laatstgenoemde

standpunt over te nemen en alleen patiënten met een hoog risico te behandelen.

Een tweede belangrijk aspect is het tijdstip waarop de behandeling moet worden aangevangen. Een vroege toediening binnen 24 uur kan voor- en nadelen hebben. Enerzijds wordt het proces van infarctexpansie en remodelering al in een vroeg stadium gunstig beïnvloed, anderzijds kunnen complicaties van de behandeling optreden. Uit de klinische onderzoeken blijkt echter dat toediening binnen 24 uur in het algemeen goed wordt verdragen. Wel zijn hypotensie, cardiogene shock en nierfunctiestoornissen gerapporteerd. Een goede vergelijking tussen vroege en late behandeling ontbreekt vooralsnog. Een voorzichtige dosistitratie in een hemodynamisch stabiele situatie lijkt wel een voorwaarde voor succes, zoals gebleken is uit het onderzoek met enalapril dat hieraan niet voldeed.<sup>22</sup> Indien dat wel het geval is, lijkt het beginnen met de behandeling 24-48 uur na binnenkomst in het ziekenhuis in bepaalde situaties aangewezen. Het betreft tekenen van hartfalen, een eerder doorgemaakt myocardinfarct of een ECG dat een voorwandinfarct laat zien. Is dat niet het geval, dan kan een aantal dagen worden afgewacht. Vervolgens stelt men de linkerventrikelfunctie vast door middel van echocardiografie en begint men de behandeling indien sprake is van een cardiale dysfunctie met een ejectiefractie ≤ 40%.

Andere belangrijke factoren zijn de benodigde onderhoudsdosering, de behandelingsduur en de keuze van de ACE-remmer. Het is logisch om te kiezen voor titratie tot doseringen die in de klinische onderzoeken zijn toegepast. Dit betekent een normale tot zelfs hoge onderhoudsdosering, die in de praktijk goed wordt verdragen. Bekende bijwerkingen, zoals hypotensie, nierfunctiestoornissen en hoest treden niet frequent op. De optimale behandelingsduur staat nog niet vast. Het vastgestelde gunstige effect op het optreden van een reïnfarct en van onstabiele angina pectoris is echter pas na jaren behandeling gezien. Uit onderzoek bij hartfalen is bovendien bekend dat het effect op de remodelering reversibel kan zijn.<sup>30</sup> Wanneer er tijdens de behandeling aanwijzingen blijven bestaan voor een linker-

ventrikeldysfunctie, lijkt het daarom verstandig de behandeling niet na verloop van tijd te staken. De keuze van de ACE-remmer lijkt van minder groot belang. Gunstige effecten zijn van meerdere ACE-remmers beschreven en op dit moment kan geen voorkeur worden uitgesproken. Wel is het raadzaam om alleen een middel te kiezen dat voor deze indicatie is geregistreerd, namelijk captopril of ramipril.

## Magnesium

Een andere manier om te proberen de prognose van de patiënt te verbeteren is het intraveneus toedienen van magnesium in de vroege fase van het myocardinfarct. Verschillende mechanismen worden voor de werking van magnesium verantwoordelijk geacht, waaronder coronaire en systemische vasodilatatie, remming van de bloedplaatjes-aggregatie, en anti-aritmische effecten. Dierexperimenteel onderzoek en een aantal kleinere klinische onderzoeken, samengevat in een meta-analyse (*Gebu 1995; 29: 78-79*), hadden positieve aanwijzingen opgeleverd. Vervolgens leek een placebogecontroleerd onderzoek bij 2.137 patiënten dit te bevestigen.<sup>31</sup> Deze positieve resultaten konden echter niet worden aangetoond in een recent afgesloten, placebogecontroleerd onderzoek, waarin 58.050 patiënten met een acuut myocardinfarct waren opgenomen.<sup>26</sup> Integendeel, er werd zelfs een, niet-significante tendens naar een ongunstig effect waargenomen.<sup>26</sup> Een belangrijk verschil is dat in het eerste, kleine onderzoek magnesium vóór de trombolysie werd toegediend en in het grote erna. Mogelijk is de winst ook groter wanneer de patiënt niet in aanmerking komt voor trombolysie.<sup>32</sup> Totdat hierover meer bekend is, kan het toedienen van magnesium aan patiënten met een acuut myocardinfarct niet worden gepromoveerd.

## Nitraten

Aanvankelijk werden van de nitraten gunstige hemodynamische eigenschappen aangetoond waardoor de infarctgrootte afnam.<sup>33</sup> Dit ging gepaard met positieve uitkomsten van enkele kleinschalige onderzoeken,<sup>34</sup> maar het kon in twee grote onderzoeken niet worden bevestigd.<sup>24</sup> <sup>26</sup> Beide hadden een zelfde opzet, maar verschillende doseringsschema's. In het ene onderzoek<sup>26</sup> werd gedurende vijf weken oraal isosorbidedimonitrat gegeven en in het andere<sup>24</sup> gedurende 24 uur intraveneus nitroglycerine, gevolgd door intermitterende transdermale toediening gedurende zes weken. In beide gevallen werd het optreden van tolerantie vermeden en had de dosering in het laatstgenoemde onderzoek voldoende moeten zijn om een afname van de infarctgrootte te bewerkstelligen. De conclusie kan alleen zijn dat het routinematig geven van nitraten aan patiënten na een myocardinfarct niet is gerechtvaardigd. Uiteraard blijven nitraten belangrijke middelen bij gelijktijdige aanwezigheid van (aanhoudende) pijn op de borst, of in aanwezigheid van hypertensie of hartfalen ter verlaging van de 'pre'- en/of 'afterload'.

## Anti-aritmica

Asymptomatische ventriculaire ritmestoornissen vormen een risicofactor voor het optreden van plotse hartdood na het myocardinfarct, hetgeen heeft geleid tot het op grote schaal toepassen van anti-aritmica (*Gebu 1994; 28: 89-93*). Hoewel een anti-aritmisch effect aantoonbaar is, is het niet gelukt dit sterfterisico te verlagen. Integendeel, uit een onderzoek is gebleken dat de profylactische toediening van sommige klasse 1-anti-aritmica, met name flecaïnide en het niet-geregistreerde encaïnide, na het myocardinfarct zelfs een toename in de sterfte gaf te zien.<sup>35</sup> Waarschijnlijk is dit het gevolg van pro-aritmische effecten.<sup>35</sup> Sindsdien is het routinematig toedienen van anti-aritmica in de vroege fase van het myocardinfarct uit den boze. Bij een eventuele noodzaak tot acute behandeling kan lidocaïne worden geprobeerd om primair ventrikelfibrilleren te voorkomen. Indien men een chronische behandeling geïndiceerd acht ter preventie van latere ritmestoornissen, zal de voorkeur uitgaan naar een  $\beta$ -blokker, met amiodaron als tweede keuze.<sup>36</sup> Hiervan zijn in ieder geval geen negatieve effecten op de mortaliteit beschreven en, in geval van  $\beta$ -blokkade, zelfs een afname van de kans op plotse hartdood.<sup>14</sup> Op dit moment zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om te beoordelen of sotalol, een  $\beta$ -blokker met klasse 3-eigenschappen, additionele voordelen biedt.

## Lipidenverlagende middelen

In de inleiding wordt opgemerkt dat niet-medicamenteuze maatregelen om risicofactoren te behandelen kunnen leiden tot een verbetering van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Inmiddels is in geval van hypercholesterolemie aangetoond, dat bij onvoldoende resultaat van een vetbeperkt dieet door het geven van lipidenverlagende middelen, bij patiënten met een coronaire aandoening een verdere verbetering kan optreden. In het bijzonder bleek dit uit het placebogecontroleerde 4S-onderzoek (*Gebu 1995; 29: 20*) met de HMG-coA-reductaseremmer simvastatine.<sup>37</sup> Het betrof 4.444 patiënten ouder dan 55 jaar met angina pectoris of een doorgemaakt myocardinfarct die, ondanks behandeling met een vetbeperkt dieet, een serumcholesterolconcentratie hadden van 5,5-8,0 mmol/l. Na een vervolg van gemiddeld meer dan vijf jaar trad een significante afname op van de totale sterfte, met een absolute afname van 4%, en van de kans op coronaire complicaties.<sup>37</sup> Een belangrijke vermindering van het aantal cardiovasculaire complicaties werd ook gevonden in een ander, angiografisch onderzoek, uitgevoerd met pravastatine in vergelijking met placebo.<sup>38</sup> In beide onderzoeken was het effect onafhankelijk van de uitgangswaarde van het cholesterol. Deze resultaten betekenen dat men bij patiënten na een myocardinfarct aandacht moet besteden aan de serumcholesterolconcentratie. Aan iedere patiënt dient een voedingsadvies/dieet te worden gegeven en, indien de totale serumcholesterolconcentratie daarna boven 5 mmol/l blijft en het risico van complicaties niet laag wordt geacht, dient een behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer te worden begonnen.<sup>39</sup> Wanneer dat na een myocardinfarct moet

gebeuren is de vraag. In het 4S-onderzoek werden alleen patiënten ingesloten die meer dan zes maanden tevoren een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Bovendien zijn de cholesterolwaarden pas vier tot zes weken na het myocardinfarct gestabiliseerd. Vooral nog lijkt het daarom verstandig een termijn aan te houden van drie tot zes maanden.

## Conclusie en samenvatting

Op basis van het voorafgaande kan men proberen een behandelingsstrategie te ontwerpen voor de patiënt bij en na het myocardinfarct om verdere complicaties te voorkómen (zie tab. 2). Calciumantagonisten, met uitzondering van verapamil in speciale gevallen, anti-aritmica en magnesium komen hiervoor niet in aanmerking, terwijl nitraten alleen op indicatie dienen te worden gegeven.

Iedere patiënt komt, tenzij contra-indicaties aanwezig zijn, in aanmerking voor behandeling met acetylsalicylzuur dat bij voorkeur al in de thuissituatie wordt gegeven. Vervolgens moet men trombolyse overwegen wanneer het ECG aanwijzingen geeft voor een acuut myocardinfarct en de ouderdom van het infarct op niet meer dan 6-12 uur wordt geschat. De keuze van het thrombolyticum is, afgezien de prijs, veel minder belangrijk dan het tijdstip van toediening. De behandeling dient te worden gecombineerd met acetylsalicylzuur en, indien men kiest voor alteplase, met heparine.

Indien de patiënt niet in aanmerking komt voor trombolyse, is eveneens beginnen met en/of voortzetten van de antitrombotische therapie geïndiceerd. In dit geval dient men echter een afweging te maken tussen de voor- en nadelen van de behandeling met heparine en acenocoumarol enerzijds en met acetylsalicylzuur anderzijds.

Onafhankelijk hiervan kan vroeg worden begonnen met een intraveneuze  $\beta$ -blokker, gevolgd door orale toediening. Uitzonderingen vormen de aanwezigheid van absolute contra-indicaties of van een laag risico. Eventueel wordt eerst gewacht totdat de patiënt hemodynamisch stabiel is alvorens te beginnen met de orale behandeling.

ACE-remmers nemen een aparte plaats in. Vooral nog dient het gebruik te worden beperkt tot patiënten met een verhoogd risico. Het betreft klinische aanwijzingen voor hartfalen, electrocardiografische tekenen van een voorwandinfarct of een reïnfarcering. Men dient bij de hemodynamisch stabiele patiënt behandeling binnen 24-48 uur te overwegen. Indien dit verhoogde risico niet aanwezig is, moet binnen een week de linkerventrielfunctie worden bepaald, bij voorkeur met behulp van echocardiografie. Bij een ejectiefractie  $\leq 40\%$  begint men de therapie met een ACE-remmer, onafhankelijk van het feit of reeds trombolyse is toegepast en de patiënt een  $\beta$ -blokker en antitrombotische therapie gebruikt.

Acetylsalicylzuur zal langdurig dienen te worden gegeven, mogelijk zelfs voor de rest van het leven. Dit geldt waarschijnlijk ook wanneer men kiest voor een langdurige toepassing van cumarinen. De optimale duur van de behandeling met ACE-remmers is onbekend, maar er zijn aanwijzingen dat bij een persisterende linkerventrieldysfunctie een eenmaal ingezette behandeling voor de rest van het leven zal moeten worden voortgezet. De vraag of dit ook geldt voor de behandeling met een  $\beta$ -blokker blijft onopgelost. Na een jaar dient men een afweging te maken of voortzetting gewenst is.

Om de winst van de behandeling te vergroten, is het belangrijk aandacht te besteden aan lichaamsbeweging en bestaande risicofactoren, met name roken, overgewicht, diabetes mellitus en afwijkingen in de lipidenstofwisseling. ■

2. Medicamenteuze behandelingsstrategie myocardinfarct*	
<b>Acute behandeling</b> acetylsalicylzuur thrombolytica heparine $\beta$ -blokkers nitraten	<b>indicatie</b> alle patiënten alle patiënten met ST-elevatie of bundeltakblock binnen 12 uur na optreden klachten alleen in combinatie met alteplase of bij een verhoogd risico van trombose indien verhoogd risico van cardiovasculaire complicaties alleen op indicatie
<b>Onderhoudsbehandeling</b> acetylsalicylzuur cumarinen $\beta$ -blokkers ACE-remmers verapamil HMG-coA-reductaseremmers	<b>indicatie</b> alle patiënten, tenzij indicatie voor cumarinebehandeling indien verhoogd risico van trombose alle patiënten, tenzij laag risico van cardiovasculaire complicaties alle patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen of ejectiefractie $\leq 40\%$ van waarde indien $\beta$ -blokkers zijn gecontraïndiceerd patiënten met een serumcholesterolconcentratie boven 5 mmol/l na 3-6 maanden ondanks een dieet en indien geen laag risico van complicaties
* Indien geen contra-indicaties aanwezig	

**Trefwoorden:** myocardinfarct; trombolyse; antitrombotische therapie

Stofnaam	Merknaam®
acenocoumarol	merkloos, div. fabr., Sintrom
acetylsalicylzuur	merkloos, div. fabr., Alka-Seltzer, Aspegic, Aspirine, Aspro, Rhonal
alteplase	Actilyse
amiodaron	merkloos, div. fabr., Cordarone
atenolol	merkloos, div. fabr., Tenormin, Unibloc
captopril	Capoten
diltiazem	merkloos, div. fabr., Surazem, Tildiem (XR) (CR)

enalapril	Renitec
flecainide	Tambocor
isosorbidedimononitraat	merkloos, div. fabr., Ismo, Mono-Cedocard, Promocard (Durette)
lidocaïne	Lidocaïne inj.vlst. FNA, Xylocard
lisinopril	Novatec, Zestril
metoprolol	merkloos, div. fabr., Lopresor (Oros), Selokeen (Zoc)
nifedipine	merkloos, div. fabr., Adalat (Crono) (Oros) (Retard)
nitroglycerine	merkloos, div. fabr., Deponit, Minitran, Nitrobaat, Nitro-Dur, Nitroglycerine inf.vlst. FNA, Nitrostat, Nitrozell Retard, Transiderm-Nitro
pravastatine	Selektine

propranolol	merkloos, div. fabr., Inderal
ramipril	Tritace
simvastatine	Zocor
sotalol	merkloos, div. fabr., Sotacor
streptokinase	Kabikinase, Streptase
trandolapril	Gopten
verapamil	merkloos, div. fabr., Geangin, Isoptin (SR)

#### Literatuurreferenties

- Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction-combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260: 945-950.
- GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
- International Study group of Infarct Survival. ISIS-3: in hospital mortality and clinical course of 20.891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-75.
- Patel S, Jalihal S, Dutka DP, Morris GK. Streptokinase neutralisation titres up to 866 days after intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1993; 70: 119-121.
- Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
- Grijseels EWM, Hartman JAM, Lenderink T, Deckers JW, Hoes AW, Simoons ML. Pre-hospitale trombolytische behandeling met alteplase of streptokinase. *Hart Bull* 1995; 26: 159-164.
- Brügemann J, Meer J van der, Lie KI. Logistieke problemen bij prehospital trombolyse. *Hart Bull* 1994; 25: 161-165.
- Meijer A, Verheugt FWA, Werters CJPJ, Lie KI, Pol JMJ van der, Eenige MJ van. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. *Circulation* 1993; 87: 1524-1530.
- Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
- Ridker PM, Hebert PR, Fuster V, Hennekens CH. Are both aspirin and heparin justified as adjuncts to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction? *Lancet* 1993; 341: 1574-1577.
- Briët E. Gunstig effect van langdurige cumarinebehandeling na een hartinfarct. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 1000-1002.
- Turpie AGG. Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 20C-23C.
- Held PH, Yusuf S. Effects of beta-blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14 (suppl F): 18-25.
- Olsson G, Held PH. Early intravenous beta blockade and thrombolytics in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 156G-160G.
- Goldstein S. Review of beta blocker myocardial infarction trials. *Clin Cardiol* 1989; 12 (suppl 3): III 54-57.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine dose related increases in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331.
- Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-392.
- Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-785.
- Simoons ML. Myocardial infarction: ACE inhibition for all? for ever? *Lancet* 1994; 344: 279-281.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
- Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H on behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 678-684.
- Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-85.
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
- Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686-687.
- TRACE Study Group. The TRandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. *Am J Cardiol* 1994; 73: 44C-50C.
- Lindsay HSJ, Zaman AG, Cowan JC. ACE inhibitors after myocardial infarction: patient selection or treatment for all? *Br Heart J* 1995; 73: 397-400.
- Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992; 86: 431-438.
- Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1994; 343: 816-819.
- Shechter M, Hod H, Chouraqui P, Kaplinsky E, Rabinowitz B. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 321-323.
- Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988; 78: 906-919.
- Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-1092.
- Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.
- Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Int Med* 1995; 122: 689-700.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Jukema KW, Bruschke AV, Boven AJ van, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-2540.
- Peters RJG. Secundaire preventie bij patiënten met een coronairaanandoening: ruimere indicatie voor cholesterolverlagende middelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 604-606.

#### CORRECTIE

In *Gebu* 1995; 29: 106 (linkerkolom, 5<sup>e</sup> regel van onder) zijn per abuis twee percentages omgewisseld. De tekst moet luiden: '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 (18,8%) en de serotonine-heropname-remmers anderzijds (15,4%).'<sup>16</sup>

### 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 november 1995, inkoopprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

### Fluvastatine

*Canef*® (Astra Pharmaceutica BV),  
*Lescol*® (Sandoz BV)  
*Capsule 20 en 40 mg*  
**cholesterolsyntheseremmer**

Fluvastatine is een lipidenverlagend middel dat behoort tot de groep cholesterolsyntheseremmers waarvan ook simvastatine en pravastatine deel uitmaken. Alle zijn specifieke remmers van het enzym HMG-coA-reductase, dat een essentiële rol speelt bij de biosynthese van cholesterol. Remming van deze synthese resulteert in een verlaging van de plasmaconcentratie LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol en triglyceriden alsmede in een geringe verhoging van die van HDL-cholesterol. Fluvastatine is, evenals de andere twee cholesterolsyntheseremmers, geregistreerd als aanvulling op een dieet bij primaire hypercholesterolemie, indien dieet en andere maatregelen aléén niet voldoende zijn.

In een vier weken durend dubbelblind vergelijkend onderzoek bleek het effect van fluvastatine 40 mg/dag op

de cholesterolconcentratie even groot te zijn als dat van pravastatine 20 mg/dag. Na een 12 weken durend verloop met dubbele doseringen werd hetzelfde aangetoond. Direct vergelijkend onderzoek tussen fluvastatine en simvastatine ontbreekt. Gegevens uit afzonderlijke onderzoeken duiden er echter op dat fluvastatine ten opzichte van simvastatine in de aanbevolen doseringen een iets minder groot tot vergelijkbaar effect heeft op de cholesterolconcentratie. Bij toepassing van simvastatine en pravastatine is een afname van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit aangetoond bij patiënten met coronairlijden en een matig (gem. 6,0 mmol/l) tot sterk verhoogde cholesterolconcentratie. Van fluvastatine zijn hierover echter nog geen gegevens beschikbaar.

Maag-darmklachten vormen, evenals bij pravastatine en simvastatine, de meest voorkomende bijwerking. Ook kan een stijging van de plasmaconcentratie van transaminasen optreden. Verder zijn tot nu toe twee gevallen van hepatitis in vermoedelijke samenhang met fluvastatine gemeld, die herstelden na staken van de behandeling. Voor zover bekend heeft de toepassing nog niet geleid tot myopathie, zoals dat wel is gemeld bij de andere cholesterolsyntheseremmers. Wel werd incidenteel een duidelijke, reversibele stijging van het serumcreatinine gemeld tot ongeveer tien keer de normale bovengrens. De ervaring met fluvastatine is nog te beperkt om een definitieve uitspraak te kunnen doen over mogelijke onderlinge verschillen in profiel en frequentie van de bijwerkingen. Wegens onvoldoende ervaring wordt het gebruik bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie niet aanbevolen.

### Plaatsbepaling

De cholesterolsyntheseremmer fluvastatine heeft een iets minder groot tot vergelijkbaar effect op de

cholesterolconcentratie als simvastatine en pravastatine. Mogelijke onderlinge verschillen in profiel en frequentie van de bijwerkingen zijn nog niet duidelijk. Van fluvastatine is nog niet aangetoond dat de toepassing leidt tot een afname van lijden en sterfte aan coronaire hartziekten. De introductie van fluvastatine is vooral interessant vanwege de Europees aandoende prijsstelling van de capsules met 40 mg waardoor aanzienlijke kosten kunnen worden bespaard.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdozis	prijs 30 dagen
fluvastatine	Canef	40 mg	47,95
	Lescol	40 mg	41,80
pravastatine	Selektine	20 mg	71,80* - 74,05
simvastatine	Zocor	15 mg	74,05

\* parallel geïmporteerd

### Apraclonidine

*lopidine*® (Alcon Pharmaceuticals Ltd)  
*Oogdruppel 0,5%; conserveermiddel: benzalkoniumchloride*  
**ondersteunende therapie bij chronisch glaucoom**

Apraclonidine is een relatief selectieve, adrenerge  $\alpha_2$ -receptoragonist die nauw verwant is aan clonidine. Uit onderzoek bij gezonde vrijwilligers blijkt dat apraclonidine na toepassing in het oog lokale vasoconstrictie en een afname van de doorbloeding veroorzaakt. De bloedtoevoer naar het achterste segment, namelijk de retina, choroidea of uiteinde van de gezichtszenuw, lijkt echter niet te veranderen. Het middel verlaagt de intra-oculaire oogdruk waarschijnlijk door een vermindering van de productie van oogkamerwater. Het heeft een beperkte indicatie, namelijk 'ondersteunende



therapie op korte termijn voor chronisch glaucoom bij patiënten die een maximaal getolereerde medische therapie volgen en bij wie een bijkomende daling van de intra-oculaire oogdruk vereist is zodat een laserbehandeling of glaucoomoperatie uitgesteld kan worden'.

Uit enkele onderzoeken met heterogene patiëntenpopulaties kwam naar voren dat bij een deel van de patiënten binnen een maand een vermindering van de oogdrukverlagende werking optrad, maar andere onderzoeken bevestigden dit niet. In een onderzoek bij 129 patiënten met open kamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie die ondanks behandeling met timolol (0,5% 2 dd 1 dr.) een te hoge intra-oculaire druk hadden, had de toevoeging van apraclonidine (0,5% 2 dd 1 dr.) ook na drie maanden nog een significant additief effect. Bij 14% van de patiënten ontstond een allergische reactie. In een ander drie maanden durend onderzoek bij 69 patiënten met open kamerhoekglaucoom verlaagde apraclonidine (0,5% 3 dd 1 dr.) de intra-oculaire oogdruk ongeveer even goed als timolol (0,5% 2 dd 1 dr.). Bij maar liefst één op de drie patiënten met apraclonidine trad echter een allergie op. Een derde onderzoek vond plaats bij 174 glaucoompatiënten die een onvoldoende oogdrukverlaging hadden ondanks een zo maximaal mogelijke instelling op een combinatie van doorgaans twee tot vier middelen: een  $\beta$ -blokker, een mioticum, een sympathicomimeticum en/of een koolzuuranhydraseremmer. Bij 60% van de daarnaast met apraclonidine (0,5% 3 dd 1 dr.) behandelde patiënten tegen 32% met placebo was gedurende drie maanden sprake van een adequate controle van de oogdruk, hetgeen significant verschilde. Het hoge succespercentage met placebo valt waarschijnlijk te verklaren uit een toename van de therapietrouw aan de bestaande medicatie. In verband met bijwerkingen moest 19% in de apraclonidine- en 4% in de placebogroep de therapie staken.

De meest vóórkommende bijwerking is allergie die wordt gekenmerkt door hyperemie, pruritus, prikken en branden, tranen, een corpus-alienumgevoel en oedeem van oogleden en

conjunctiva. Verder kunnen onder meer centrale bijwerkingen optreden: een droge mond, hoofdpijn, asthenie, duizeligheid, slaperigheid, smaakstoornissen en aritmie. Grote voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, met depressies en met een voorgeschiedenis van vasovagale aanvallen.

#### Plaatsbepaling

Bij acuut glaucoom en chronisch open kamerhoekglaucoom is meestal een laserbehandeling of een operatie aangewezen. In afwachting daarvan kan men diverse geneesmiddelen toepassen om de intra-oculaire oogdruk te verlagen. Voor apraclonidine is alleen een plaats als ondersteunende therapie onder nauwgezette specialistische controle, indien met de bestaande medicatie de intra-oculaire druk onvoldoende onder controle wordt gehouden.

stofnaam	merknaam*	prijs per 5 ml
apraclonidine	lopidine	35,90

#### VARIATIES

##### Verapamil/trandolapril

Tarka® (Knoll BV)

Capsule met geregleerde afgifte verapamil/trandolapril 120 mg/0,5 mg, 180 mg/1 mg, 180 mg/2 mg

##### nieuwe combinatie

Tarka® is het eerste vaste combinatiepreparaat van een calciumantagonist (verapamil) en een ACE-remmer (trandolapril), dat in ons land op de markt is gekomen. De geregistreerde indicatie is zeer beperkt, namelijk 'hypertensie die onvoldoende heeft gereageerd op behandeling met verapamil of trandolapril alleen'.

Tot nu toe zijn als vaste antihypertensieve combinatie beschikbaar: een  $\beta$ -blokker met een thiazidediureticum (9x), een  $\beta$ -blokker met een thiazide- en een kaliumsparend diureticum (2x), een  $\beta$ -blokker met een calciumantagonist (1x), en een ACE-remmer met een thiazidediureticum (6x). De voor- en nadelen van deze laatste combinatie zijn besproken in *Gebu 1991; 25: 7-10*. Alleen van de combi-

natie van een  $\beta$ -blokker met een diureticum is aangetoond dat door de additieve werking niet alleen het antihypertensieve effect van de combinatie groter is dan van de twee componenten afzonderlijk, maar ook dat vanwege de relatief lage dosering de bijwerkingen van beide middelen beperkt kunnen blijven.

Onderzoeken waarin het verband tussen verschillende doseringen en de bloeddrukverlagende werking van de combinatie wordt vergeleken met die van verapamil en trandolapril afzonderlijk zijn niet gepubliceerd. Volgens de fabrikant zou uit onderzoeken onder meer naar voren komen dat de combinatie 180 mg/2 mg de bloeddruk sterker verlaagt dan monotherapie met verapamil 240 mg. Hoe dit effect van de combinatie zich verhoudt tot monotherapie met trandolapril 2 mg blijft echter onduidelijk. Men veronderstelt dat de combinatie via een verlaging van de verhoogde bloeddruk op termijn een gunstige invloed heeft op het toegenomen risico van hart- en vaatziekten. Tot nu toe is dit echter niet aangetoond en evenmin van de afzonderlijke componenten. Verder verdient verapamil, evenals andere calciumantagonisten, geen voorkeur bij essentiële hypertensie en biedt trandolapril geen voordeel boven ander ACE-remmers waarmee meer ervaring bestaat zoals captopril en enalapril.

De aanbevolen dosering is 1 dd 180 mg/2 mg. De lagere sterkten 180 mg/1 mg en 120 mg/0,5 mg worden alleen aangeraden als begin dosering bij een gestoorde nier- of leverfunctie. Evenals bij de combinaties van een ACE-remmer met een diureticum, is ook hier de gemiddelde dagdosering van de ACE-remmer (trandolapril 2 mg) even hoog als de bij monotherapie gebruikelijke, zodat geen sprake is van een doseringsvoordeel met het oog op mogelijk minder bijwerkingen. Voor de calciumantagonist (verapamil 180 mg/dag) geldt wel een doseringsvoordeel ten opzichte van monotherapie (240 mg/dag). Het blijft echter onduidelijk of dit voor de bijwerkingenfrequentie enige betekenis heeft.

Er zou geen verschil in bijwerkingen zijn tussen de combinatie en de afzonderlijke componenten. De meest vóórkommende bijwerkingen van de

combinatie zijn prikkelhoest, hoofdpijn en constipatie. De combinatie zou met name van voordeel zijn bij hypertensiepatiënten met diabetes mellitus en/of een verminderde nierfunctie, te meer omdat het gebruik van  $\beta$ -blokkers of diuretica bij een deel van deze patiënten problemen kan geven. Dit mogelijke voordeel is, bij afwezigheid van klinische onderzoeken, voornamelijk louter gebaseerd op proefdieronderzoek waarin de progressie van albuminurie bij hypertensieve ratten werd vertraagd.

### Plaatsbepaling

Gezien het ruime aanbod van antihypertensiva is er geen behoefte aan een vaste combinatie van verapamil en trandolapril. Van geen van beide afzonderlijke componenten is bij de behandeling van hypertensie een gunstig effect op de morbiditeit en mortaliteit vastgesteld. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken met deze combinatie gepubliceerd. De ratio van de combinatie bij hypertensieve patiënten met diabetische nefropathie is niet klinisch aangetoond.

stofnaam	merknaam <sup>®</sup>	gem. dag-dosis	prijs 30 dagen
verapamil/ trandolapril	Tarka	180 mg/2 mg	78,00
verapamil	merkloos, div. fabr., Geangin, Isoptin (SR)	240 mg	22,25 - 32,10
trandolapril	Gopten	2 mg	52,65

### LET OP!

#### Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (BBG) signaleert:

#### Cardiovasculaire reacties van alfuzosine (Xatral<sup>®</sup>)

Alfuzosine (Xatral<sup>®</sup>) (Gebu 1995; 29: 57-62) is geregistreerd voor de behandeling van benigne prostaathypertrofie. Het is een competitieve en selectieve  $\alpha_1$ -receptorantagonist die een bloeddrukdaling teweeg kan brengen. Het BBG ontving zes meldingen van cardiovasculaire reacties na gebruik van alfuzosine: hartinfarct (2x), hypotensie (3x) en pijn op de borst (1x).

Een 53-jarige man zonder voorgeschiedenis van angina pectoris, kreeg één uur na inname van de eerste ta-

blet alfuzosine 2,5 mg ernstige pijn op de borst, die uitstraalde naar de keel. Bij opname in het ziekenhuis bleek sprake te zijn van een acuut hartinfarct. Een andere, 58-jarige man die bekend was met coronaire sclerose en cara, kreeg drie weken na aanvang van een behandeling met alfuzosine 7,5 mg/dag een hartinfarct. Bij navraag bleek deze patiënt sinds hij begon met alfuzosine last te hebben gehad van pijn op de borst en lichte duizeligheid, maar hij had dit niet gemeld aan zijn behandelend arts. De hypotensie die na gebruik van alfuzosine werd waargenomen bij drie mannen met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar, ging bij één van hen gepaard met kortdurende bewusteloosheid. Bij twee patiënten trad de bloeddrukdaling op binnen een half uur na de inname van alfuzosine.

Vanwege de tijdsrelatie lijkt er een causaal verband te bestaan tussen deze reacties en het gebruik van alfuzosine. Mede gezien de farmacologische werking, is een verband tussen de bloeddrukdaling en het gebruik van alfuzosine waarschijnlijk. Wat het ontstaan van pijn op de borst en van een hartinfarct betreft, mag echter niet worden vergeten dat alfuzosine veelal wordt voorgeschreven aan patiënten met een relatief hoog risico van coronaire aandoeningen, namelijk mannen van middelbare of hogere leeftijd. Het blijft daarom mogelijk dat het optreden van een hartinfarct na de inname van alfuzosine op toeval berustte. Het is van belang dat ernstige cardiovasculaire reacties na gebruik van alfuzosine (m.n. collaps, angina pectoris, hartinfarct) worden gemeld.

#### Leverbeschadiging bij gebruik van claritromycine (Klacid<sup>®</sup>)

Claritromycine behoort evenals erytromycine tot de zogenaamde macroliden (Gebu 1995; 29: 1-4). Deze middelen reserveert men in het algemeen voor infecties door micro-organismen die resistent zijn voor penicillinen of bij een overgevoeligheid daarvoor. De belangrijkste bijwerkingen zijn gastro-intestinale stoornissen en allergische reacties. Voorts zijn enkele gevallen van een stijging van de ASAT- en ALAT-waarden bekend.

Het BBG ontving dit jaar twee meldingen van ernstige symptomatische hepatitis, die mogelijk zijn toe te schrijven aan claritromycine. De eerste patiënt, een 31-jarige man, was bekend met de diagnose aids. Na het begin van een behandeling met claritromycine 2 dd 250 mg ontwikkelde hij het beeld van een overwegend cholestatische icterus die gepaard ging met koorts en algehele malaise. De tweede patiënt was een 20-jarige man, die nadat hij was begonnen met claritromycine, een symptomatische hepatitis kreeg met een voornamelijk hepatocellulair karakter. Bij beide patiënten ontstonden de klachten ruim één week na het begin van de behandeling en verdwenen ze weer nadat het middel werd gestaakt. Er werden geen andere oorzaken gevonden die het beeld zouden kunnen verklaren, zoals een virale hepatitis of een extrahepatische galwegobstructie. Inmiddels zijn in de literatuur enkele soortgelijke gevallen beschreven.<sup>1 2</sup>

Bovenstaande meldingen maken het aannemelijk dat claritromycine, evenals erytromycine, in zeldzame gevallen een ernstige hepatotoxische reactie kan veroorzaken.

1. Yew WW, Chau CH, Lee J, Leung CW. Cholestatic hepatitis in a patient who received clarithromycin therapy for a *Mycobacterium chelonae* lung infection. Clin Infect Dis 1994; 18: 1025-1026.
2. Brown BA, Wallace RJ, Griffith DE, Girard W. Clarithromycin-induced hepatotoxicity. Clin Infect Dis 1995; 20: 1073-1074.

#### Interactie tussen fibraten en cumarinderivaten

Clofibrat (merkloos, div. fabr.) werd in 1947 ontdekt en was het eerste geneesmiddel uit de groep fibraten dat een brede toepassing vond. Later geregistreerde fibraten zijn gemfibrozil (Lopid<sup>®</sup>), bezafibrat (Bezalip<sup>®</sup>) (Gebu 1995; 29: 76) en ciprofibrat (Modalin<sup>®</sup>) (Gebu 1995; 29: 117). De fibraten verlagen de plasmaconcentraties van de triglyceriden, het LDL-, VLDL- en het totale cholesterol en verhogen die van HDL-cholesterol. De mogelijke interactie van fibraten met de cumarinderivaten fenprocoumon (Marcoumar<sup>®</sup>) en acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) is reeds in de literatuur beschreven. Bij 15 patiënten met hyperlipidemie, die

langdurig werden behandeld met fenprocoumon, werd de invloed van bezafibraat op de stolling onderzocht.<sup>1 2</sup> De toediening samen met bezafibraat 450 en 600 mg/dag vereiste een vermindering van de dosering fenprocoumon met 20 resp. 30%. Deze interactie resulteert dus in een versterking van het anticoagulerend effect. Dit komt vermoedelijk doordat de fibraten fenprocoumon en acenocoumarol competitief verdringen van hun binding aan plasma-albumine, waardoor de vrije, werkzame fractie van de cumarinederivaten stijgt.

Bij het BBG zijn de afgelopen vijf jaar vijf meldingen ontvangen van een vermoedelijke interactie tussen gemfibrozil en fenprocoumon. De betreffende patiënten gebruikten al jaren fenprocoumon. Na toedienen van gemfibrozil in een therapeutische dosering werd bij vier van hen een verlengde protrombinetijd geregistreerd. Bij één patiënt ontstond een darmbloeding. Allen herstelden na een behandeling met fytomenadion en een verlaging van de dosering fenprocoumon. Een verband met de overige gebruikte geneesmiddelen kon niet worden gelegd.

Indien cumarinederivaten gecombineerd worden toegediend met een fibraat, dient tijdelijk een frequentere controle van de protrombinetijd plaats te vinden. De dosering van het cumarinederivaat moet soms tot de helft worden vermindert.

1. Shepherd J. Mechanism of action of fibrates. *Postgrad Med J* 1993; 69 suppl. 1: 34-41.
2. Farmer JA, Gotto AM. Antihyperlipidaemic agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 1994; 11: 301-309.
3. Zimmermann R, Ehlers W, Walter E et al. The effect of bezafibrate on the fibrinolytic enzyme system and the drug interaction with racemic phenprocoumon. *Atherosclerosis* 1978; 29: 477-485.
4. Zimmermann R, Hoffrichter A, Walter E et al. Orale Antikoagulation und Trombozytenfunktion bei hypolipämischer Behandlung mit einem neuen Clofibrat-Analog (BM 15.075). *Dtsch Med Wochenschr* 1977; 102: 509-512.

## ALLERLEI

### Eclampsie en magnesiumsulfaat

Convulsies bij zwangeren met een toxicose (eclampsie) worden veelal vooraf gegaan door preëclampsie en gaan soms gepaard met een hersenbloeding. Eclampsie komt slechts bij ongeveer 1 op 2.000 zwangerschap-

pen voor, maar heeft een risico van 2% op moedersterfte en is verantwoordelijk voor 10% van de totale moedersterfte. In ons land wordt na een eclamptisch insult als eerste opvang thuis fenobarbital 100 mg of diazepam 10-20 mg i.m. aanbevolen.<sup>1</sup> Na opname in het ziekenhuis komen intraveneus anticonvulsiva, magnesiumsulfaat of diazepam in aanmerking.<sup>1</sup>

Door een groot gerandomiseerd onderzoek bij 1.680 vrouwen met eclampsie is nu meer duidelijkheid ontstaan over de behandeling van eerste keuze.<sup>2</sup> De toepassing van magnesiumsulfaat werd vergeleken met die van diazepam of fenytoïne.

Magnesiumsulfaat werd begonnen met een intraveneuze oplaaddosis van 4 of 5 g gedurende 5 minuten, gevolgd door i.v.-infusie van 1 g/uur gedurende 24 uur of i.m.-injecties met 6 dd 5 g. Diazepam werd gestart met een oplaaddosis van 10 mg i.v. gedurende 2 minuten en herhaald bij aanvallen, gevolgd door infusie van 40 mg i.v. op de eerste dag en 20 mg i.v. op de volgende dagen. Fenytoïne werd gegeven nadat zodanig diazepam 10 mg i.v. was toegediend om de aanval te behandelen. Daarna was de oplaaddosis fenytoïne 1 g i.v. gedurende 20 minuten onder hartbewaking, vervolgens 4 dd 100 mg i.v.

Met diazepam kwam een terugkeer van een aanval (27,9%) significant ruim twee keer zo vaak voor als met magnesiumsulfaat (13,2%). Met fenytoïne kwam een terugkeer van een aanval (17,1%) significant ruim drie keer zo vaak voor als met magnesiumsulfaat (5,7%). Met magnesiumsulfaat hadden dus ten opzichte van diazepam 15 per 100 vrouwen minder een recidief en ten opzichte van fenytoïne 11 per 100. De verschillen in moeder- en perinatale sterfte tussen de groepen waren niet-significant, maar voor magnesiumsulfaat was er een gunstige trend wat de invloed op de moedersterfte betreft.<sup>2</sup>

Een ander gerandomiseerd onderzoek bij 2.138 vrouwen met hypertensie tijdens de bevalling vergeleek het effect van magnesiumsulfaat en fenytoïne bij het voorkómen van eclampsie.<sup>3</sup> Geen van de vrouwen met magnesiumsulfaat en 10 (1%) van de vrouwen met fenytoïne kregen een eclamptisch insult, een significant verschil. Dat betekent dat men bij een sterfterisico van 2% bij eclampsie 5.000 hypertensieve zwangeren moet behandelen om één moedersterfte te voorkómen. Een vergelijking met preventie door een zoutloos dieet en bedrust werd niet gemaakt.<sup>3</sup>

Hoe de werking van magnesiumsulfaat bij deze indicatie tot stand komt, is onduidelijk. Bovendien is het middel hiervoor niet geregistreerd. De resultaten van het eerstgenoemde onderzoek pleiten echter sterk voor de toepassing van magnesiumsulfaat ter voorkóming van een recidief eclamptisch insult bij zwangeren. Ter preventie van eclampsie bij hypertensieve zwangeren zijn allereerst een zoutloos dieet en bedrust aangewezen. Zolang onduidelijk is of magnesiumsulfaat bij hen een additief positief effect heeft, lijkt de routinematige toepassing overbodig.

1. Bennebroek Gravenhorst J, Christiaens GCML, Kanhai HHH, Treffers PE. Aan de zwangerschap gebonden afwijkingen. In: Treffers PE, Heintz APM, Keirse MJNC, Rolland R red. *Obstetrie en gynaecologie: de voortplanting van de mens*. Utrecht: Bunge, 1995: 229-302.
2. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-1463.
3. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995; 333: 201-205.

## FTO

### Het corrigeren van prescriptiecijfers: wel normaliseren, niet standaardiseren

Prescriptiecijfers bieden inzicht in het eigen voorschrijfpatroon en maken een vergelijking met collega's mogelijk. Ook kunnen ze laten zien of gemaakte afspraken in de praktijk worden uitgevoerd en wat de effecten ervan zijn. De presentatie van de prescriptie-overzichten kan het begin vormen van een inhoudelijke discussie over rationele prescriptie, de verschillen in voorschrijfpatronen, en de eventuele herziening van het eigen beleid. Twee soorten factoren bepalen hoe het voorschrijfpatroon er in de praktijk uitziet: enerzijds zijn dat de keuzen die de arts maakt en anderzijds is dat de praktijk-samenstelling. Zo zal het voorgeschreven volume antihypertensiva in een grote praktijk met veel ouderen beduidend hoger liggen dan in een pas gestarte praktijk in een nieuwbouwwijk met veel jonge gezinnen. Om deze praktijken toch vergelijkbaar te maken

zijn er twee mogelijkheden, namelijk het normaliseren en standaardiseren van de prescriptiegegevens.

Bij het *normaliseren* worden de gegevens gerelateerd aan het aantal patiënten in de praktijk. Het voorschrijfvolume van bijvoorbeeld analgetica van huisarts A kan pas met dat van B worden vergeleken indien de voorschriften zijn omgerekend naar aantallen per 1.000 ingeschreven patiënten. Zo kan huisarts A met 3.600 patiënten 300 voorschriften analgetica in een half jaar hebben, en huisarts B met 1.200 patiënten 200 voorschriften. Genormaliseerd komt dat voor huisarts A neer op 83 en voor huisarts B op 167 voorschriften per 1.000 patiënten. Normaliseren is een zinvolle en weinig bewerkelijke correctiemethode als het gaat om absolute aantallen.

Een andere methode is het *standaardiseren* ofwel het corrigeren van prescriptiecijfers voor verschillen in leeftijds- en geslachtsopbouw tussen praktijken. Via een standaardisatie op leeftijd wordt berekend wat de prescriptie van elke huisarts zou zijn wanneer de leeftijdsopbouw van de praktijkpopulatie overeen zou komen met bijvoorbeeld het landelijk gemiddelde. Het aantal verzekerden wordt hiertoe ingedeeld in leeftijdsklassen. Hoe gaat dit voor standaardiseren naar leeftijdsopbouw nu in zijn werk? Neem huisarts C met een vrij jonge praktijk. Hij heeft slechts 10 patiënten in de leeftijdscategorie 70-80-jarigen, tegen landelijk gemiddeld 20. C heeft aan deze

groep in een half jaar in totaal 14 keer een thiazidediureticum voorgeschreven. In de standaardpraktijk met tweemaal zoveel 70-80-jarigen zou hij dus tweemaal zoveel voorschrijven. Standaardisatie betekent nu dat het aantal voorschriften van huisarts C ten behoeve van patiënten tussen 70 en 80 jaar met een factor twee wordt vermenigvuldigd. C krijgt daarmee 28 voorschriften thiazidediuretica voor deze groep op zijn naam. Het prescriptiepatroon raakt aldus echter vertekend en het gevaar bestaat dat de huisarts diens eigen beleid niet meer herkent. Een ander risico is dat een technische discussie ontstaat over de vraag welke normering of standaardleeftijdsindeling is toegepast en of die wel zinvol is. Standaardisatie is pas nuttig indien met grote hoeveelheden data wordt gewerkt. Het aantal gegevens per huisarts is doorgaans echter te klein om zinvol te standaardiseren.

Naast het corrigeren voor de praktijkomvang (normaliseren) is het voor het vergelijkbaar maken van de cijfers handig om van de volgende methoden gebruik te maken:

\* Vergelijk de prescriptiecijfers uit uw praktijk met het groepsgemiddelde en bedenk zelf welke verklaring ten grondslag ligt aan een afwijkend beleid.

\* Maak bij het evalueren van afspraken zoveel mogelijk gebruik van longitudinale overzichten en vergelijkingsmateriaal uit het verleden, zodat de praktijk steeds met zichzelf verge-

lijkaar blijft. Longitudinale overzichten geven het beste zicht op de veranderingen in het voorschrijfpatroon door de tijd heen.

\* Selecteer patiëntengroepen op leeftijd of geslacht. Wanneer u verwacht dat de leeftijd van patiënten een belangrijke invloed heeft op bepaalde prescriptiegegevens, kan het zinnig zijn om voor patiënten van diverse leeftijdscategorieën afzonderlijke overzichten te maken. Een voorbeeld is een overzicht waarop is te zien dat de ene arts bij ouderen de benzodiazepinen hoger doseert dan bij jongeren, terwijl een andere arts zich in dit opzicht beter aan de richtlijnen houdt en dus bij ouderen lager doseert.

\* Maak eenmalig een overzicht van de leeftijds- en eventueel de geslachtsverdeling van de praktijk om een indruk te krijgen van de verschillen in opbouw ten opzichte van het gemiddelde.

De geringe hoeveelheid gegevens die in het FTO wordt gebruikt, maakt een zinvolle standaardisatie op het niveau van de arts moeilijk. De huisarts moet zich nog kunnen herkennen in de gepresenteerde cijfers. Het corrigeren voor praktijkomvang bevordert een juiste onderlinge vergelijkbaarheid van prescriptiegegevens in het FTO. De gepresenteerde cijfers behoren artsen uit te nodigen op zoek te gaan naar verklaringen voor de verschillen in hun voorschrijfpatronen.

## 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 JVTH Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam  
dr TJK Havinga, huisarts/Deltzijl  
dr MJAJM Hoës, zenuwarts/Tiel  
ACJ van der Hoeven, huisarts/Avenhorn  
dr ALM Kerremans, internist/Helmond  
dr J de Koning, kinderarts/Rijswijk  
dr JFF Lekkerkerker, internist/Enschede  
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, arts-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

### Redactie bureau

WGM Toenders, apotheker/eindredacteur  
D Bijl, huisarts/redacteur  
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. Abonnementsprijs voor Nederland f 75,- per jaar. Extra nummer f 6,50 (excl. verzendkosten). Dpgave abonnementen en adreswijzigingen aan het redactie-adres.

### Opberghanden

Opberghanden 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 veeleevoudigd, 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

