

## Atypische antipsychotica\*

### Inleiding

Voor de medicamenteuze behandeling van psychosen, ongeacht hun etiologie, worden antipsychotica gebruikt. Sinds de jaren zeventig worden psychofarmaca benoemd naar hun klinische werking. De term 'neuroleptica' in plaats van 'antipsychotica' was altijd al gebrekkig, omdat het betekent 'het neuron grijpen' en niet de 'psyche'. Naast de klassieke (typische) antipsychotica, zoals chloorpromazine, haloperidol, pimozide, thioridazine of zuclopentixol, onderscheidt men tegenwoordig op klinische gronden een groep atypische antipsychotica. Het gaat hier in het bijzonder om sulpiride, clozapine en risperidon. Wat de chemische structuur en farmacologie betreft, zijn de verschillen met de klassieke groep niet eenduidig.<sup>1</sup> De atypische antipsychotica hebben met elkaar gemeen, dat ze bij een therapeutische dosering minder extrapiramidale bijwerkingen veroorzaken. Ook hebben sommige activerende eigenschappen.<sup>2</sup>

Na een inleiding over de psychosen geeft dit artikel een overzicht van overeenkomsten en verschillen tussen de klassieke en de atypische antipsychotica, met de nadruk op de klinische relevantie. Van de atypische antipsychotica is sulpiride het langst onafgebroken toegepast, maar op verschillende effecten niet onderzocht. De meeste aandacht gaat uit naar het opnieuw in de belangstelling gekomen clozapine en het recent geïntroduceerde risperidon (*Gebu* 1994; 28: 94).

### De psychosen

De psychosen kunnen op verschillende manieren worden ingedeeld. Een praktische indeling is twee typen psychosen te onderscheiden, een primaire en een secundaire. Onder de primaire psychose vallen schizofrenie, schizo-affectieve psychose en paranoia. De secundaire psychose wordt thans het delirium genoemd.

Vroeger maakte men bij het tweede type onderscheid tussen een organische en een symptomatische psychose, naargelang de primaire lichamelijke stoornis cerebraal of extracerebraal gelegen was.

In de acute fase van de primaire psychosen domineren auditieve hallucinaties en nemen de wanen op den duur een gesystemiseerd karakter aan. Het bewustzijn is helder. Voor het beloop ervan geldt als vuistregel dat deze

voor een derde een eenmalige episode betreffen, voor een derde een recidiverend karakter hebben en voor een derde chronisch zijn.

Bij het delirium zijn de hallucinaties vooral visueel van aard, en zijn de waaninvallen of wanen ongesystemiseerd. Het bewustzijn is dan gestoord. De deliria zijn, wat de duur betreft, afhankelijk van het lichamelijk grondlijden, en in principe reversibel en in de tijd beperkt.

Wanen en hallucinaties worden ook wel positieve of productieve psychotische symptomen genoemd. In het algemeen geldt dat hoe meer productieve symptomen tijdens de psychose voorkomen en hoe korter deze psychose is, des te sneller een reactie op de behandeling met antipsychotica optreedt.<sup>3</sup>

### PRIKBORD

#### NIEUWE GENEESMIDDELEN

Fosinopril (NewAce®) ACE-remmer.....	28
Fludarabine (Fludara®) oncolyticum .....	28

#### OPNIEUW BEZIEN

Haemophilus influenzae b-vaccin.....	29
--------------------------------------	----

#### LET OP

Orale anticonceptiva en borstkanker.....	29
Interacties met itraconazol.....	30

#### VRAAG EN ANTWOORD

Heeft Brexine® voordelen boven andere pijnstillers in de tandheelkunde? .....	30
---	----

#### ALLERLEI

Antibiotica na hondebeten.....	31
--------------------------------	----

#### EPIDEMIOLOGIE

Het effect van griepvaccinatie bij ouderen .....	31
--	----

#### FTO

Prescriptiecijfers maagmiddelen.....	32
--------------------------------------	----

#### KOSTE-WAT-HET-KOST?

Vrouwen en ouderen gebruiken meer geneesmiddelen .....	33
--	----

#### GVS IN HET KORT

Wijzigingen per 1 februari 1995.....	34
--------------------------------------	----

#### BOEKENPLANK

Clozapine: een literatuuronderzoek.....	34
---	----

NIEUWE VOORZITTER REDACTIECOMMISSIE.....	34
--	----

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

Wanneer de aandoening een chronisch karakter krijgt, leidt dat tot het ontstaan van het negatieve symptomencomplex.<sup>4</sup> Dit complex bestaat uit affectvervlakking, spraakarmoede, aandachtstoornissen, anhedonie (ontbreken van lustgevoel), tekortschieten in de sociale omgang, gebrek aan initiatief en aan spontane activiteit, en psychomotorische armoede. Dit negatieve symptomencomplex is voor het sociaal functioneren van de patiënt veruit het meest storende. Het is daarom van groot belang om de ontwikkeling van de negatieve symptomen te voorkómen en in een later stadium zo mogelijk te herstellen. De eerste goede schaal om dit complex te meten, werd echter pas in de jaren tachtig ontwikkeld (Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)),<sup>5</sup> gevolgd door een schaal voor positieve én negatieve symptomen (Positive And Negative Symptom Scale (PANSS)).<sup>6</sup> Nieuw ontwikkelde middelen, zoals risperidon, zijn met behulp van deze schalen beoordeeld. Oudere middelen, zoals sulpiride of clozapine, zijn niet of in mindere mate op deze wijze onderzocht. Onderzoek met clozapine voldoet overigens wel aan de geaccepteerde maatstaven van dubbelblinde vergelijking met standaardneuroleptica en placebo.<sup>7 8</sup>

Een ander belangrijk aandachtspunt is het recidiverende karakter. Daarom wordt bij de registratie van antipsychotica steeds meer om lange-termijnonderzoeken naar de recidiefpreventie van het middel gevraagd.<sup>8</sup> Met name voor patiënten die als therapieresistent worden beschouwd, is de ontwikkeling van nieuwe antipsychotica van belang.

Zonder een goede begeleiding van dit type patiënt is overigens elke farmacotherapie gedoemd te mislukken.<sup>9</sup> Het beeld van psychotische zwervers die zich, bij gebrek aan opvang, in de duinen verbergen en rottende vogels eten, is in ons land treffend beschreven.<sup>10</sup>

## Farmacologie

Bij de ontwikkeling van antipsychotica is het dierexperimenteel onderzoek vooral gericht op middelen die wel antipsychotisch werkzaam zijn, maar geen of geringe extrapiramidale bijwerkingen vertonen. De ontwikkeling van antipsychotica die beter werkzaam zijn op de negatieve symptomen is op deze wijze niet goed te onderzoeken, omdat een geschikt diermodel voor psychomotorische armoede ontbreekt.

Het is nog niet precies opgehelderd hoe het antipsychotische effect tot stand komt. Alle antipsychotica blokkeren in meer of mindere mate de dopaminerge  $D_2$ -receptoren in het corpus striatum. Daardoor veroorzaken ze extrapiramidale bijwerkingen, zeker bij een blokkade van driekwart of meer.<sup>11</sup> Kenmerkend voor de atypische antipsychotica is dat het bindingspatroon aan dopaminerge  $D_2$ -receptoren of aan een subtype receptoren, die met name zijn gelegen in het mesolimbische gebied, verschilt. Clozapine in therapeutische doseringen blokkeert de dopaminerge  $D_2$ -receptoren het minst. Van sulpiride wordt verondersteld dat het vooral in de mesolimbische gebieden bindt.<sup>12 13</sup> Clozapine veroorzaakt verder een uitgesproken anticholinerg en een gering antiserotoninerg effect, waardoor de extrapiramidale bijwerkingen worden tegengaan. Risperidon heeft

geen anticholinerge, maar wel een antiserotoninerge activiteit en zou dus minder extrapiramidale bijwerkingen veroorzaken.<sup>1</sup> Vanwege een  $\alpha_1$ -adrenerge blokkerende werking kunnen risperidon en clozapine orthostatische hypotensie teweegbrengen.

## Werkzaamheid

Voor de meeste klassieke antipsychotica geldt dat het antipsychotische effect na ongeveer twee weken merkbaar is. De klinische ervaring is dat circa 30% van de patiënten niet reageert. Na verloop van tijd zal men dan een ander antipsychoticum, bij voorkeur uit een andere chemische groep, voorschrijven. Als regel zal wederom een aantal patiënten hier niet op reageren, zodat na twee antipsychotische behandelingen ongeveer 10-25% van de patiënten als therapieresistent wordt beschouwd. Tussen de antipsychotica onderling bestaan verschillen in werkzaamheid met betrekking tot de positieve en negatieve symptomen, therapieresistentie, recidiefpreventie en postpsychotische depressie.

**Positieve symptomen.** De antipsychotica die bij onderzoek als standaardmedicatie worden beschouwd, zijn haloperidol en in mindere mate chloorpromazine. De andere klassieke antipsychotica zijn in principe even effectief in de behandeling van positieve symptomen van een psychose, zoals wanen en hallucinaties. Er zijn aanwijzingen dat dit vergeleken met haloperidol eveneens geldt voor clozapine<sup>7</sup> en risperidon<sup>14</sup>. Sulpiride is qua effect op de positieve symptomen in hoge dosering (800-1600 mg) gelijkwaardig aan de klassieke middelen.<sup>12</sup>

**Negatieve symptomen.** In relatief lage doseringen (200-600 mg/dag) zijn gunstige effecten van sulpiride gemeld op de negatieve symptomen, zoals apathie.<sup>12 15</sup> Van clozapine zijn geen statistisch significant betere resultaten op negatieve symptomen gemeld dan van de klassieke antipsychotica.<sup>16</sup> Risperidon liet in een Amerikaans/Canadees onderzoek met de geëigende schalen wel een statistisch significant beter resultaat zien op dit symptomencomplex dan haloperidol 20 mg/dag.<sup>14</sup> In een Europees onderzoek was het effect op de negatieve symptomen echter niet beter dan van haloperidol 10 mg/dag.<sup>17</sup> Mogelijk heeft de hogere dosering van haloperidol in het Amerikaans/Canadese onderzoek tot een parkinsonachtige geremdheid geleid, die als afgestompt affect is beoordeeld, of speelt een andere beoordeling van de symptomen een rol.<sup>18</sup>

**Therapieresistentie.** Therapieresistentie wordt gedefinieerd als het niet reageren op twee klassieke antipsychotica. Clozapine is het enige atypische antipsychoticum waarop therapieresistente patiënten significant vaker (30%,<sup>19 20</sup> wellicht zelfs tot 60%<sup>21</sup>) positief reageren dan op een derde, klassiek antipsychoticum (5%). Van clozapine is gebleken dat het een aanzienlijke verkorting van de opname duur en een vermindering van de heropnamen bewerkstelligt, ten opzichte van de eerdere situatie met de gebruikelijke therapie. Dit gaat gepaard met een aanzienlijk grotere sociale mobiliteit en verbeterde levenskwaliteit van de (chronisch) psychotische patiënt.<sup>22 23</sup>

De werking van risperidon bij therapieresistente patiënten behoeft na een veelbelovende melding uit een dub-



belblind onderzoek<sup>24</sup> nadere bevestiging. Ook hiervan wordt in een retrospectief onderzoek een verkorting van de opnameduur en een vermindering van de heropnamen beschreven.<sup>25</sup> Sulpiride is niet specifiek bij therapieresistentie onderzocht.<sup>12</sup>

**Recidiefpreventie.** Van de klassieke antipsychotica wordt aangenomen dat ze hun werking na verloop van tijd behouden. Clozapine blijft eveneens vele maanden<sup>20</sup> tot jaren werkzaam, ook bij reeds chronische patiënten.<sup>26</sup> De werkzaamheid van risperidon op de lange termijn dient met behulp van langdurig vervolgonderzoek te worden bevestigd. Sulpiride is niet specifiek op recidiefpreventie onderzocht.<sup>12</sup>

**Postpsychotische depressie.** Het vermoeden van werkzaamheid van de besproken middelen op de postpsychotische depressie dient nader te worden onderzocht. Dit is van belang omdat de postpsychotische depressie ongeveer 40% van de herstelde patiënten treft.

## Farmacokinetiek en dosering

De maximale plasmaconcentratie van sulpiride wordt bereikt resp. na 0,2-1,1 uur bij capsules en na 0,1-0,3 uur bij tabletten. De plasmaconcentratie van clozapine wordt 1-4 uur na inname bereikt en die van risperidon na 1-2 uur. De biologische beschikbaarheid van sulpiride is gering (27-34%), en er is een geringe metabole stofwisseling.<sup>12</sup> Clozapine wordt in farmacologisch inactieve demethyl- en N-oxide-metabolieten omgezet. Van de 2-hydroxy- en 7-hydroxy-metabolieten zijn geen farmacologische gegevens bekend.<sup>27</sup> Risperidon wordt vooral omgezet in een 9-hydroxyderivaat met een vergelijkbare farmacologische activiteit.

De uitscheidingshalveringstijd van sulpiride is 3,9-10,5 uur, en van clozapine 6-30 uur. Van risperidon varieert deze van 3-19 uur, afhankelijk of de patiënt snel of langzaam metaboliseert. De stofwisselingsnelheid heeft geen invloed op de halveringstijd van de totale actieve fractie die ongeveer 20 uur bedraagt. Deze halveringstijden laten weliswaar een eenmaal daagse dosering toe, behalve misschien bij sulpiride, maar klinisch hoeft dit geen voordeel te zijn. De bijwerkingen zijn minder uitgesproken bij een hogere doseringsfrequentie. Ook levert het missen van een dosis in dat geval minder risico op voor het handhaven van het therapeutisch effect.<sup>28</sup>

De therapeutische dosering van alle antipsychotica is individueel sterk verschillend en kan in het verloop van de psychose, op geleide van optredende bijwerkingen, verlaging behoeven. Clozapine kan effectief zijn bij 25-900 mg/dag. De dosering dient vanaf 25 mg/dag geleidelijk te worden opgebouwd met 25-50 mg/dag. De effectieve dosering van risperidon is 4-8 mg/dag. In verband met eventuele hypotensie dient deze geleidelijk te worden bereikt met stapjes van 2 mg/dag. Hogere doses hebben zelden meer effect, maar geven wel meer bijwerkingen, met name extrapiramidale. De begin dosering van sulpiride is 200 mg/dag. Deze dient eveneens geleidelijk te worden verhoogd met intervallen van enkele dagen. Bij patiënten met een hoge leeftijd, of met lever- of nierfunctiestoornissen is bij alle atypische antipsychotica extra voorzichtigheid ge-

boden. Een lagere dosering kan in dat geval volstaan. De gebruikelijke doseringen van de atypische antipsychotica staan in de onderstaande tabel.

DOSIS, DOSERINGSFREQUENTIE EN TOEDIENINGSWEG ATYPISCHE ANTIPSYCHOTICA			
atypisch antipsychoticum	gemiddelde dagdosis (mg)	doseringsfrequentie	toedieningsweg
clozapine	300	2-4	oraal
risperidon	6	2-3	oraal
sulpiride	800	3-4	oraal

## Bijwerkingen

Omdat alle antipsychotica de cerebrale, dopaminerge transmissie via de D<sub>2</sub>-receptoren blokkeren, kunnen ze aanleiding geven tot extrapiramidale effecten. Op korte termijn zijn dit oculogyre crisis, dystonieën en parkinsonisme, en op lange termijn de tardieve dyskinesieën die met de jaren in frequentie toenemen en bij ongeveer een kwart van de patiënten vóórkomen.<sup>29</sup> Uit grote onderzoeken is gebleken dat alle atypische antipsychotica aanleiding geven tot significant geringere, acute extrapiramidale bijwerkingen dan de klassieke antipsychotica. Wel kunnen andere bijwerkingen optreden.<sup>7 13</sup>

Zo geeft sulpiride bij 13% van de patiënten extrapiramidale verschijnselen, zoals parkinsonisme, acute dystonie en acathisie, bij 10% slaperigheid of slapeloosheid en verder bij 6% verschijnselen van het autonome zenuwstelsel, zoals gewichtstoename. Sporadisch worden het 'restless legs'-syndroom, cholestatische geelzucht, stijging van transaminasen of alkalische fosfatase, leukocytose, en een enkel geval van het maligne neurolepticasyndroom gerapporteerd.<sup>12</sup>

Clozapine geeft bij ongeveer tot 20% van de patiënten aanleiding tot extrapiramidale bijwerkingen, meestal acathisie, akinesie en tremor. Acathisie kan leiden tot de neiging de dosis te verhogen, terwijl juist een verlaging nodig is. Vooral bij ouderen kan een anticholinerg delirium worden geprovoceerd.<sup>2</sup> Verder komen onder meer voor slaperigheid (34%), gewichtstoename (34%), speekselvloed (23%), gastro-intestinale stoornissen (17%), hypotensie (11%) en tachycardie (7%).<sup>7</sup> Tot nu toe zijn geen late, tardief dyskinetische bijwerkingen gemeld.

Bijzondere aandacht verdient een aantal weinig voorkomende, maar ernstige bijwerkingen, zoals het maligne neurolepticasyndroom,<sup>30</sup> agranulocytose (*Gebu Prikbord 1991; 25: 10*) en een mogelijke samenhang met plotselinge dood (*Gebu 1994; 28: 103*). Er zijn overigens aanwijzingen dat plotselinge dood bij meerdere antipsychotica kan optreden. De precieze oorzaak hiervan is niet duidelijk. Het maligne neurolepticasyndroom wordt gekarakteriseerd door het vrij plotseling optreden van rigiditeit, hyperthermie, zweeten, bewustzijnsveranderingen en acute nierfunctiestoornis. Het kan eveneens bij alle andere antipsychotica optreden, voor zover bekend, onafhankelijk van de dosering. Agranulocytose treedt bij ongeveer 1% van de patiënten op die clozapine gebruiken en is waarschijnlijk mede genetisch ge-

conditioneerd. De veranderingen in het bloedbeeld ontstaan geleidelijk en zijn reversibel, zodat bij wekelijkse controle tijdig kan worden gestaakt. Het risico op afwijkingen is het grootst (ong. 85%) gedurende de eerste vier en halve maand. Deze controle dient dan ook wekelijks gedurende de eerste 18 weken te worden voortgezet, daarna minstens eens per maand voor de duur van de behandeling. Verder bestaat bij stijgende dosis een toenemend risico op orthostatistische hypotensie en op insulten. De incidentie van insulten varieert met de dosering, van 1 à 2% bij een dosis tot 300 mg tot 5% boven de 600 mg.<sup>27</sup> Vanwege het risico op agranulocytose is clozapine tijdelijk van de markt geweest.

Met risperidon bestaat nog maar een beperkte klinische ervaring. Het middel is nog te kort toegepast om een volledig beeld te krijgen van alle bijwerkingen. Boven 8-10 mg/dag worden in kortdurende onderzoeken in toenemende mate extrapiramidale bijwerkingen gemeld. Voorbeelden hiervan zijn tremor, rigiditeit, acathisie en acute dystonie. Bij 4-8 mg/dag komt dit echter significant minder vaak (11%) voor dan bij haloperidol 10-20 mg/dag (26%).<sup>13</sup> Andere bijwerkingen die kunnen optreden zijn loopneus (16%), slapeloosheid (13%), opgewondenheid (11%), duizeligheid (9%), dyspepsie (9%) en angst (8%).<sup>13</sup> Eveneens komt gewichtstoename voor. Inmiddels is een patiënt met het maligne neurolepticasyndroom beschreven.<sup>31</sup> Voor het beoordelen van de late bijwerkingen is het nog te vroeg. Wel worden gunstige effecten op bestaande tardieve dyskinesie gemeld,<sup>32</sup> hetgeen van een dopamineblokker niet echt verwonderlijk is. Desondanks zijn in een groep van 200 patiënten die meer dan een jaar risperidon gebruikten twee gevallen van tardieve dyskinesie gemeld.<sup>33</sup>

## Overdosering

Sulpiride geeft bij overdosering (tot 16 g gerapporteerd) geen fataliteit. Wel treden extrapiramidale verschijnselen, verwardheid, agitatie en soms hypotensie op.<sup>12</sup> Een overdosering clozapine (tot 1 g) veroorzaakt stupor en mogelijk insulten. Een hogere overdosering geeft doorgaans sufheid, opgewondenheid, desoriëntatie, speekselvloed, delirium, tachycardie, coma en ademdepressie. Bij een patiënt met een inname van meer dan 10 g is ook longoedeem geconstateerd waarvoor furosemide ineffectief was, maar methylprednisolon (500 mg) wel werkzaam bleek.<sup>27</sup> Fysostigmine (2 mg i.v.) is effectief tegen de anticholinerge intoxicatieverschijnselen. Met overdoseringen risperidon bestaat nog weinig klinische ervaring.

## Contra-indicaties en interacties

Net als de klassieke, geven ook atypische antipsychotica (hypno)sedatie in combinatie met opiaten, antihistaminica, benzodiazepinen, barbituraten en uiteraard alcohol. Voor sulpiride is dit ook in combinatie met clonidine aangehouden. Sulpiride kan bij Parkinson-patiënten het symptomencomplex verergeren en in combinatie met antihypertensiva tot orthostatistische hypotensie leiden.<sup>12</sup> Carbamazepine, dat wel tegen gedragsstoornissen wordt toegepast,

verlaagt de plasmaconcentratie van antipsychotica. Clozapine dient niet te worden toegediend aan patiënten die eerder een agranulocytose hebben gehad. Clozapineconcentraties worden door fenytoïne verlaagd maar, volgens één melding, door cimetidine verhoogd.<sup>34</sup> Bij kinderen en zwangere of zogende vrouwen wordt, bij gebrek aan onderzoeksgegevens, het gebruik van clozapine en risperidon ontraden. Psychotische Parkinson-patiënten ervaren met risperidon, zelfs bij een lage dosering (1,5 mg/dag), een verergering van hun Parkinson-symptomen,<sup>35</sup> maar bij enkele Parkinson-patiënten is evenwel een gunstig effect gerapporteerd.<sup>36</sup> Over het gebruik van risperidon bij manische symptomatologie zijn eveneens tegenstrijdige berichten gemeld.<sup>37</sup>

## Conclusie

Er zijn enkele interessante verschillen tussen de atypische antipsychotica clozapine, risperidon en sulpiride enerzijds en de klassieke anderzijds. De werking van clozapine is onderzocht bij patiënten die therapieresistent zijn voor de klassieke antipsychotica of hierbij veel extrapiramidale bijwerkingen vertoonden. Bij therapieresistente patiënten is clozapine effectiever dan een klassiek middel. Voor risperidon behoeft dit na een positief dubbelblind onderzoek nadere bevestiging. Sulpiride is hierop echter niet onderzocht. Bij de nieuwere antipsychotica ontbreken parenterale toedieningsvormen alsmede een depotpreparaat, hetgeen een nadeel is bij dit ziektebeeld. Ernstige bijwerkingen, zoals het maligne neurolepticasyndroom, kunnen ook bij de atypische antipsychotica optreden. Eveneens zijn bij clozapine agranulocytose en een mogelijke samenhang met plotselinge dood beschreven. De kans op agranulocytose noopt tot wekelijkse bloedbeeldcontrole gedurende de eerste 18 weken van de behandeling, daarna maandelijks. Storende extrapiramidale reacties zijn bij de atypische antipsychotica in therapeutische dosering veel minder te verwachten dan bij de klassieke middelen. De atypische antipsychotica zijn geen middelen van eerste keuze, maar kunnen worden overwogen voor patiënten bij wie klassieke antipsychotica onwerkzaam zijn gebleken of aanleiding gaven tot te veel extrapiramidale verschijnselen.

**Trefwoorden:** antipsychotica; atypische -; klassieke -

Stofnaam	Merknaam®
carbamazepine	merkloos, div. fabr., Carbymal, Tegretol
chloorpromazine	Largactil
cimetidine	merkloos, div. fabr., Tagamet
clozapine	Leponex
fenytoïne	Diphantoïne-(Z)
furosemide	merkloos, div. fabr., Lasix
fysostigmine	merkloos, div. fabr.
haloperidol	merkloos, div. fabr., Haldol
methylprednisolon	Depo-Medrol, Medrol, Metypresol, Solu-Medrol
pimozide	Orap
risperidon	Risperdal
sulpiride	Dogmatil
thioridazine	Melleril
zuclopentixol	Cisordinol



## Literatuurreferenties

1. Leysen JE, Janssen PMF, Schotte A, Luyten WHML, Megens AHP. Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT<sub>2</sub> receptors. *Psychopharmacol* 1993; 112: S40-54.
2. Kerwin RW. The new atypical antipsychotics. A lack of extrapyramidal side-effects and new routes in schizophrenia research. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 141-148.
3. Hoes MJAJM. Klinische keuzecriteria voor antipsychotica. In: Hoes MJAJM, Nijdam SJ, Hekster YA, red. *Praktische keuzecriteria voor psychofarmaca. Een eerstelijns-handleiding*. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications, 1995: in druk.
4. Kuipers Th. *Stille waters.... Over de meting en beoordeling van negatieve symptomen* [proefschrift]. Utrecht: Rijksuniversiteit, 1992.
5. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 784-789.
6. Kay SR. Positive and negative syndromes in schizophrenia. In: Praag HM van, ed. *Clinical and experimental psychiatry monograph 5*. New York: Brunner/Mazel, 1991.
7. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991; 324: 746-754.
8. Angst J, Bech P, Bobon D, Engel R, Hippings H, Janzen GJ et al. Report on the third consensus conference on the methodology of clinical trials with antipsychotic drugs. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24: 149-152.
9. Long-term management of people with psychotic disorders in the community. *Drug Ther Bull* 1994; 32: 73-77.
10. Stolk PJ. Een historische schande. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 1280-1282.
11. Louwerens JW, Buddingh JA, Zijlstra S, Pruijm J, Korf J, Paans AMJ et al. Dopamine (D<sub>2</sub>) receptor occupancy in clozapine-treated patients as measured by positron emission tomography using 18FESP. In: Brunello M, Mendlewicz J, Racagni G, eds. *New generation of antipsychotic drugs: novel mechanism of action*. *Biomed Drug Res* 1993; 4: 130-135.
12. Wagstaff AJ, Fitton A, Benfield P. Sulpiride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in schizophrenia. *CNS Drugs* 1994; 2: 313-333.
13. Jenner P. The mode of action of neuroleptic drugs. In: Gorrod JW, Gibson GG, Mitchard et al., eds. *Development of drugs and modern medicine: a conference in honour of prof. AH Beckett*. Chichester: VHC, 1986: 117-132.
14. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 825-835.
15. Justin-Besançon L. Die Benzamide - Entdeckung und Entwicklung in der Psychiatrie. In: Linde OK, ed. *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit*. Klingenmünster: Tilia Verlag, 1988; 349-371.
16. Marder SR, Putten Th van. Who should receive clozapine? *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 865-867.
17. Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: assessment of the effect of risperidone. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (5, suppl): 22-28.
18. Sellen J-PJC. Neurolepsie en akinesie. *Tijdschr Psychiatrie* 1991; 33: 62-65.
19. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY. Clozaril study group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-796.
20. Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konick E, Gutierrez R, Rapaport MH. Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. Crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 345-353.
21. Kane JM. Clinical efficacy of clozapine in treatment-refractory schizophrenia: an overview. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (suppl 17): 41-46.
22. Honigfeld G, Patin J. A two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41: 882-885.
23. Revicki DA, Luce BR, Weschler JM, Brown RE, Adler MA. Cost-effectiveness of clozapine for treatment-resistant schizophrenic patients [zie commentaar]. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41: 850-854. [commentaar in: *Hosp Community Psychiatry* 1991; 42: 92-94].
24. Claus A, Bollen J, Cuyper H de, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic in-patients: a multicentre, double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 295-305.
25. Addington DE, Jones B, Bloom D, Chouinard G, Remington G, Albright P. Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone: a retrospective study. *Clin Ther* 1993; 15: 917-926.
26. Lindström LH. The effect of long-term treatment clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77: 524-529.
27. Jann MW, Grimsley SR, Gray EC, Chang WH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 161-176.
28. Levy G. A pharmacokinetic perspective on medication noncompliance. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 242-244.
29. Kane JM, Woemer M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence and risk factors. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8 (4 suppl): 52S-56S.
30. Anderson ES, Powers PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with clozapine use. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 102-104.
31. Webster P, Wijeratne Ch. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1994; 344: 1228-1229 [letter].
32. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 25-40.
33. Grant S, Fitton A. Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 1994; 48: 253-273.
34. Jann MW, Grimsley SR, Gray EC, Chang WH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 161-176.
35. Ford B, Lynch T, Greene P. Risperidone for Parkinson's disease. *Lancet* 1994; 344: 681 [letter].
36. Meco G, Alessandria A, Bonifati V, Giustini P. Risperidone for hallucinations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Lancet*; 1994; 343: 1371-1372 [letter].
37. Singh AN, Catalan J. Risperidone in HIV-related manic psychosis. *Lancet* 1994; 344: 1029-1030 [letter].

# Geneesmiddelenbulletin

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

## Adviesraad

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

## Redactiecommissie

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

## Redactiebureau

WGM Toenders, apotheker/eindredacteur  
mw MH van de Merwe, 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 - 80 26 60  
Fax 030 - 80 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 (incl. BTW). Extra nummer f 7,50 (incl. verzendkosten). Opgave abonnementen en adreswijzigingen aan het redactie-adres.

## Opbergbanden

Opbergbanden met opdruk f 22,50 (incl. verzendkosten)

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, 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



### 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 februari 1995, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

#### Fosinopril

*NewAce® (Bristol-Myers Squibb BV)*  
Tablet 10 en 20 mg  
ACE-remmer

Onlangs verscheen als tiende ACE-remmer fosinopril in ons land op de markt. Deze verschilt chemisch van andere ACE-remmers doordat het zich met een fosfynylgroep aan het ACE bindt. Tot nu toe is echter niet gebleken dat dit leidt tot verschillen in effectiviteit of bijwerkingen. Fosinopril is geregistreerd voor de behandeling van essentiële hypertensie.

In enkele onderzoeken is fosinopril vergeleken met andere antihypertensiva: 20-40 mg 1 dd was even effectief als propranolol 40-80 mg 2 dd, 10 mg 1 dd was gelijkwaardig aan nifedipine 20 mg 2 dd en 10-20 mg 1 dd aan enalapril 5-10 mg 1 dd.

Het bijwerkingenpatroon komt overeen met dat van de andere ACE-remmers. Het meest komen voor hoofdpijn, prikkelhoest, duizeligheid en vermoeidheid. Verder kunnen optreden: misselijkheid, diarree, spierpijn, faryngitis, huiduitslag en een, gewoonlijk voorbijgaande, afname van Hb-waarden. In een vergelijking van

equivalente doseringen kwamen bij fosinopril iets vaker (21%) bijwerkingen voor dan bij enalapril (14%). Prikkelhoest trad bij beide even vaak op.

Fosinopril is een groter en iets lipofielere molecuul dan de andere ACE-remmers, hetgeen zou kunnen verklaren waarom het zowel door de nier als de lever wordt uitgescheiden. Hierdoor zou, volgens enkele kleine onderzoeken, zowel bij lever- als nierinsufficiëntie geen aanpassing van de dosering nodig zijn. Bij deze patiënten bestaat echter een verhoogd risico op hypotensie omdat het renine-angiotensinesysteem vaak is geactiveerd en het circulerend volume is afgenomen. In die gevallen kan het daarom verstandig zijn om de behandeling te beginnen met een lage aanvangsdosering (5 mg/dag).

#### Plaatsbepaling

De tiende ACE-remmer fosinopril bezit geen wezenlijke voordelen boven de al langer beschikbare ACE-remmers, zoals captopril en enalapril, waarmee meer ervaring bestaat. De aanwijzingen dat bij lever- en nierinsufficiëntie geen aanpassing van de dosering nodig is, dienen in grotere onderzoeken te worden bevestigd.

stofnaam	merknaam®	gem. dag-dosis	prijs 30 dagen
fosinopril overige ACE-remmers	NewAce	15 mg 2,5-50 mg	56,70 29,85-59,70

#### Fludarabine

*Fludara® (Schering Nederland BV)*  
Poeder voor injectievloeistof  
50 mg/flacon  
oncolyticum

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is in ons land de meest voorkomende vorm van bloedkanker bij volwassenen. Verreweg de meeste pa-

tiënten zijn ouder dan 50 jaar en de overlevingsduur bedraagt, afhankelijk van het ziektestadium, 2-10 jaar. Indicaties voor behandeling vormen een snel verslechterende algemene toestand, ernstige mechanische klachten van klierpakketten of splenomegalie, het optreden van anemie/trombocytopenie en bepaalde complicaties, zoals hemolytische anemie.

Chemotherapie met chloorambucil vormt nog steeds de standaardbehandeling. Bij 40-77% van de patiënten wordt een remissie bereikt, maar bij minder dan 10% is deze werkelijk compleet. Indien tijdens de behandeling met chloorambucil progressie optreedt of indien na een jaar geen partiële remissie is bereikt, komen kuren met combinaties van cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison in aanmerking. Sinds kort zijn er nieuwe behandelingsmogelijkheden voor leukemieën, namelijk nucleoside-analoga, zoals pentostatine en fludarabine. Deze laatste is een purine-antagonist, waarvan het werkingsmechanisme nog niet volledig bekend is. Waarschijnlijk speelt bij de cytotoxische werking de remming van de DNA-synthese de belangrijkste rol.

Fludarabine is geregistreerd voor de behandeling van B-cel chronische lymfatische leukemie wanneer tenminste één standaardbehandeling met een alkylerende stof onvoldoende effect heeft gehad. Met name bij die indicatie is het onderzocht. Uit een onderzoek bij 102 patiënten bleek dat bij 12% complete en bij 19% gedeeltelijke remissie optrad. In andere, kleinere onderzoeken varieerde de mate van complete remissie van 0-36% en van gedeeltelijke remissie van 8-52%. De gemiddelde duur van de remissie bedroeg 8-21 maanden. Er zijn langdurende onderzoeken nodig om het effect op de overleving vast te stellen.

Uit één onderzoek kwamen aanwijzingen dat fludarabine ook effectief is als primaire therapie. Bij voorheen niet behandelde patiënten werd een



complete (74%) of partiële (6%) remissie bereikt. Momenteel zijn onderzoeken gaande waarin de effectiviteit als primaire therapie en de bijwerkingen direct worden vergeleken met de gangbare chemotherapie. Pas wanneer deze resultaten bekend zijn, kan een definitieve plaats worden vastgesteld.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn myelosuppressie, koortsperiodes en koude rillingen. Verder treden vaak onbehagen, vermoeidheid, anorexie, misselijkheid, braken en zwakte op. Ook zijn ernstige, soms fatale bijwerkingen gemeld, zoals opportunistische infecties, coma, perifere neuropathie en multifocale leuko-encefalopathie.

#### Plaatsbepaling

Fludarabine komt bij chronische lymfatische leukemie in aanmerking indien tenminste één standaardtherapie met een alkylerende stof onvoldoende effect heeft. Bij 12% treedt dan een complete en bij 19% een gedeeltelijke remissie op. Het is een alternatief voor de behandeling met cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison. Er zijn ook aanwijzingen voor een goede werking als primaire therapie, maar dit moet nog worden bevestigd door vergelijkende onderzoeken met de gangbare chemotherapeutica. Er kunnen ernstige, soms fatale bijwerkingen optreden. De prijs van een kuur is zeer hoog.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdos	kuurprijs
fludarabine	Fludara	25 mg/m <sup>2</sup>	10.422,90

#### OPNIEUW BEZIEN

##### Haemophilus influenzae b-vaccin

*PRP-T-vaccin (merkloos: RIVM en Act-HIB®: Pasteur Mérieux MSD) profylaxe H. influenzae b*

Sinds 1 juli 1993 worden alle vanaf 1 april 1993 geboren, behalve met het DKTP-vaccin, ook ingeënt tegen *Haemophilus influenzae-b* (*Hib*) met het PRP-T-vaccin (*Gebu* 1993; 27: 39). Toen werd de verwachting uitgesproken dat, hoewel in ons land het

vaccinatieschema verschilt van dat in andere landen, vergelijkbare gunstige resultaten zouden worden bereikt.

Het aantal gevallen van *Hib*-meningitis bij kinderen geboren in de 12 maanden voorafgaande aan de invoering van de vaccinatie (van 1 april 1992 tot 1 april 1993) bedroeg in ons land 34.<sup>1</sup> Bij de kinderen geboren in de 12 maanden na de invoering (van 1 april 1993 tot 1 april 1994) werden zes gevallen geregistreerd. Het betrof vijf keer *H. influenzae type b* en één keer *type f*. Drie van de zes kinderen waren niet gevaccineerd omdat ze te jong waren, de andere drie waren pas één keer gevaccineerd. Het verschil vóór en na de invoering van het vaccinatieprogramma was significant.<sup>1</sup> Uit deze gegevens kan men concluderen dat één jaar na de invoering van de *Hib*-vaccinatie geen enkel geval van *Hib*-meningitis is opgetreden bij kinderen die in hun eerste levensjaar twee of meer keren zijn ingeënt. Verwacht wordt dat na verdere invoering van het programma het aantal gevallen van *Hib*-meningitis snel zal dalen tot 0,3 per 100.000 kinderen van 0-5 jaar. Dit is vergelijkbaar met de 0,6 per 100.000 in Engeland en Wales met PRP-T- en HbOC-vaccins, maar lager dan de 1,9 per 100.000 in Duitsland. Waarschijnlijk komt dit laatste omdat daar kan worden gekozen uit vier verschillende vaccins: PRP-T, PRP-OMP, HbOC en PRP-D. Opvallend is dat het grootste deel van de mislukte vaccinaties in Duitsland voorkwam bij het niet in ons land verkrijgbare PRP-D-vaccin.

Sinds 1 juli 1994 komt het *Hib*-vaccin ook voor vergoeding in aanmerking bij personen tot 18 jaar met een gestoorde T-lymfocytenfunctie of een onvolwaardige of afwezige miltfunctie. Het PRP-OMP-vaccin (*PedvaxHIB®*), dat niet in het Rijksvaccinatieprogramma is opgenomen, verdwijnt één dezer dagen in ons land van de markt.

#### Plaatsbepaling

Een jaar na de invoering van de vaccinatie met het PRP-T-vaccin tegen *Haemophilus influenzae-b*, zijn bij kinderen die in hun eerste levensjaar twee of meer keren zijn ingeënt geen gevallen van *Hib*-meningitis meer geconstateerd.

1. Alphen L van, Spanjaard L, Ende A van der, Dankert J. Predicted disappearance of *Haemophilus influenzae type b* meningitis in the Netherlands. *Lancet* 1994; 344: 195

#### LET OP!

##### Orale anticonceptiva en borstkanker

In Nederland neemt, evenals in andere ontwikkelde landen, het aantal vrouwen met borstkanker jaarlijks toe: van 8027 in 1989 tot 8935 in 1991. De verklaring voor deze stijging wordt onder meer gezocht in de toename van enkele erkende risicofactoren. Deze zijn een vroeger begin van de menstruatie, een latere geboorte van het eerste kind, een kleiner aantal kinderen, en een latere menopauze. Verder zijn er vele onderzoeken verricht naar een mogelijke samenhang tussen het gebruik van orale anticonceptiva (OAC's) en het ontstaan van borstkanker. De onderzoeksresultaten zijn echter niet altijd even consistent. In het algemeen werd bij het gebruik van OAC's geen significant verhoogd risico gevonden voor het optreden van borstkanker. Wel is een iets verhoogd risico gevonden bij bepaalde subgroepen. Zo kwamen uit enkele onderzoeken aanwijzingen dat langdurig gebruik (> 2 jaar) van bepaalde typen OAC's vóór het 25<sup>e</sup> jaar het risico op borstkanker nadelig zou kunnen beïnvloeden (*Gebu* 1985; 19: 25-28). Enkele andere onderzoeken suggereerden een verhoogd risico bij recent gebruik door oudere vrouwen (46-54 jaar) en bij langdurig gebruik van OAC's op elke leeftijd.

Enige tijd geleden zijn de resultaten van een in ons land verricht patiënt-controle-onderzoek gepubliceerd.<sup>1</sup> Hierin is het verschil in risico op borstkanker geanalyseerd tussen het al dan niet gebruiken van OAC's. Daartoe werd het gebruik van OAC's bij 918 vrouwen met borstkanker van 20-54 jaar vergeleken met dat bij vrouwen van dezelfde leeftijd als controle. Het risico op borstkanker bleek toe te nemen naarmate het gebruik van OAC's langduriger was. Gebruik langer dan 12 jaar hing samen met een relatief risico (RR) van 1,3 [95% BI=0,9-1,9]. Bij vrouwen jonger dan 36 jaar werd een trend naar een verhoogd risico gevonden, terwijl in de

groep van 46-54 jaar de risicoverhoging significant was. Bij de groep < 36 jaar was na gebruik van OAC's van vier jaar of langer in de afgelopen negen jaar het RR 2,1 [95% BI=1,0-4,5] ten opzichte van korter gebruik. Dit toegenomen risico trad vooral op bij vrouwen die voor hun twintigste met OAC's waren begonnen. In de leeftijdsgroep van 36-45 jaar werd geen verhoogd risico vastgesteld. Bij vrouwen van 46-54 jaar daarentegen werd een verhoogd risico gevonden bij recent gebruik gedurende de drie voorafgaande jaren: RR 1,9 [95% BI=0,9-4,1]. Een onverwachte bevinding was dat het risico hoger was bij OAC's met een relatief lage dosis oestrogenen dan met een relatief hoge dosis. Dit gegeven is overigens niet bevestigd door andere onderzoeken.

De auteurs concluderen dat er sterke aanwijzingen zijn dat het gebruik van OAC's gedurende vier jaar of meer aan het begin en aan het einde van de vruchtbare jaren samenhangt met een verhoogd risico op borstkanker. Dit is met name het geval indien dit gebruik geheel of gedeeltelijk voor het 20e jaar plaatsvond. Dit laatste gegeven vormt een bevestiging van resultaten uit drie andere onderzoeken. Het verhoogde risico bij jonge vrouwen (< 36 jaar) dient men te bezien in het licht van een relatief lage achtergrondincidentie van borstkanker bij deze groep (2 op de 1000). Hiervan zou dan ten hoogste één geval kunnen worden toegeschreven aan het gebruik van OAC's. Onderzocht moet nog worden of dit verhoogde risico aanwezig blijft bij het voortschrijden van de leeftijd. Daarentegen is een verhoogd risico bij vrouwen van 46-54 jaar alarmerender, omdat de achtergrondincidentie bij hen veel hoger ligt.

1. Rookus MA, Leeuwen FE van, for the Netherlands Oral Contraceptives and Breast Cancer Study Group. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *Lancet* 1994; 344: 844-851.

### Interacties met itraconazol

De stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (Lareb) vestigde enige tijd geleden de aandacht op de klinisch relevante interactie tussen itraconazol en digoxine.<sup>1</sup> Daarnaast

zijn er aanwijzingen dat itraconazol ook met verschillende andere stoffen kan interfereren.

Enerzijds kan itraconazol de afbraak van een aantal geneesmiddelen vertragen, waardoor daarvan verhoogde plasmaconcentraties kunnen ontstaan. Bij gelijktijdig gebruik van astemizol en terfenadine zijn ernstige intoxicaties met hartritme stoornissen voorgekomen. Deze combinatie dient daarom te worden vermeden. Van ciclosporine dient men op geleide van de plasmaconcentratie de dosering aan te passen. Hoewel slechts eenmaal een interactie met cumarinederivaten is beschreven, is extra controle door de trombosedienst nodig. Van digoxine moet op geleide van de plasmaconcentratie de dosering worden aangepast. Van midazolam en triazolam (*Gebu* 1995; 29: 6) zijn bij gelijktijdig gebruik van itraconazol overdoseringsverschijnselen gerapporteerd. Men moet deze combinatie vermijden of de dosering van het benzodiazepine verlagen.

Anderzijds zijn er geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van itraconazol kunnen doen dalen waardoor de effectiviteit afneemt. Ten eerste kunnen middelen zoals antacida, die de pH in de maag verhogen, de opname van itraconazol doen verminderen. Itraconazol moet daarom tenminste enkele uren vóór een antacidum worden ingenomen. Dit geldt tevens voor didanosine kauwtabletten, waaraan een antacidum is toegevoegd. Ook ten aanzien van maagzuursecretieremmers, zoals cimetidine of ranitidine, geldt de aanbeveling om itraconazol geruime tijd van tevoren in te nemen.

Ten tweede stimuleren enzym-inducerende stoffen de afbraak van itraconazol, waardoor de effectiviteit ervan ongunstig kan worden beïnvloed. Enzyminducerende stoffen zijn onder meer de barbituraten, carbamazepine, fenytoïne en rifampicine. Met uitzondering van rifampicine zijn over het belang van deze interactie echter weinig gegevens beschikbaar. Het ligt voor de hand om, indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, de dosering van itraconazol te verhogen. Ook van isoniazide wordt verondersteld dat het de eliminatie van itraconazol doet toenemen, maar het belang en het mechanisme van deze interactie zijn onduidelijk. Wanneer itraconazol en rifampicine gelijktijdig werden toegediend, zijn juist voorbijgaande, hogere plasmaconcentraties itraconazol waargenomen.

nazol doet toenemen, maar het belang en het mechanisme van deze interactie zijn onduidelijk. Wanneer itraconazol en rifampicine gelijktijdig werden toegediend, zijn juist voorbijgaande, hogere plasmaconcentraties itraconazol waargenomen.

stofnaam	merknaam®
astemizol carbamazepine	Hismanal merkloos, div. fabr., Carby- mal, Tegretol
ciclosporine digoxine	Sandimmune merkloos, div. fabr., Lanoxin
fenobarbital fenytoïne	merkloos, div. fabr. merkloos, div. fabr., Diphantoïne (Z), Epanutin
isoniazide itraconazol midazolam rifampicine terfenadine triazolam	merkloos, div. fabr. Trisporal Dormicum Rifadin, Rimactan Triludan Halcion

1. Meyboom RHB, Jonge K de, Veentjer H, Dekens-Konter JAM, Koning GHP de. Potentiëring van digoxine door itraconazol. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 2353-2356.

### VRAAG EN ANTWOORD

#### Heeft Brexine® voordelen boven andere pijnstillers in de tandheelkunde?

**Vraag:** De laatste tijd schrijven kaakchirurgen bij pijn na een eenvoudige ingreep, zoals verwijdering van derde molaren, steeds vaker Brexine® voor. Heeft deze pijnstiller duidelijke voordelen boven andere?

**Antwoord:** Het betreft hier een toedieningsvorm van piroxicam waarbij de werkzame stof is omringd door een complex van  $\beta$ -cyclodextrine, een oligosaccharide. Bij inname wordt het piroxicam uit het complex sneller geabsorbeerd met een hogere plasmaconcentratie dan gewoon piroxicam. Een andere plasmaconcentratie betekent overigens niet zonder meer een ander klinisch effect.

Er is slechts één relevant vergelijkend onderzoek met het piroxicam-complex in de tandheelkunde gepubliceerd. Het betrof 32 patiënten met matige tot ernstige pijn na de extractie van een derde molaar. Dubbelblind werd het effect vergeleken van de eenmalige toediening van het piroxicam-complex 20 mg met gewoon piroxicam 20 mg, paracetamol 500 mg en placebo. De pijnintensiteit werd gemeten na een half, één, anderhalf, twee, drie en vier uur. Piroxicamcom-



plex en paracetamol gaven een vergelijkbare pijnvermindering die sneller intrad dan bij piroxicam. Over de gehele periode van vier uur hadden beide vormen van piroxicam een beter effect dan paracetamol.<sup>1</sup> Overigens wordt in *Gebu 1991; 25: 12-17 (tabel)* bij deze indicatie oraal naproxen 250/500 mg 2 dd 1 of paracetamol 500 mg met codeïne 10/20 mg 5 dd 1 aanbevolen, maar hiermee vergelijkende onderzoeken ontbreken.

Uit de kortdurende, gepubliceerde onderzoeken kan men niet zonder meer concluderen dat het piroxicam-complex minder gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaakt dan piroxicam. Dat valt niet direct te verwachten omdat het hier grotendeels een systemisch effect betreft. Piroxicam behoort waarschijnlijk tot de relatief risicovolle NSAID's (*Gebu 1994; 28: 85-86*). Overigens is het risico op gastro-intestinale bijwerkingen bij kortdurende toepassing, zoals in de tandheelkunde meestal het geval is, gering.

Geconcludeerd kan worden dat na extractie van derde molaren het piroxicamcomplex niet sneller werkzaam is dan paracetamol. Verder is het hierbij waarschijnlijk niet effectiever dan paracetamol/codeïne in een adequate dosering van 500 mg/10-20 mg 5 dd 1. Het lijkt bovendien geen voordelen te bieden ten opzichte van andere NSAID's. Ibuprofen 200 mg 6 dd 1 en, bij te verwachten zwellingen, naproxen 250/500 mg 2 dd 1, zijn een geschikte keuze.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
piroxicam-β-cyclodextrine	Brexine	20 mg	41,30
paracetamol/codeïne	merkloos, div. fabr.	2500 mg/50 mg	16,20

1. Dolci G, Ripari M, Pacifici L, Umile A. Efficacia analgesica e tollerabilità di piroxicam-beta-ciclodestrina in confronto con piroxicam, paracetamolo e placebo nel trattamento del dolore post-estrattivo dentale. *Minerva Stomatol* 1993; 42: 235-241.

## ALLERLEI

### Antibiotica na hondebeten

Voorkomt de profylactische toepassing van antibiotica bij patiënten

met verwondingen door hondebeten een infectie? In een meta-analyse met die vraagstelling werden acht gerandomiseerde onderzoeken betrokken, zes uit de VS en twee uit Groot-Brittannië.<sup>1</sup> In alle onderzoeken werden orale antibiotica gebruikt, waaronder driemaal een penicilline en driemaal een penicillinase-resistent penicilline. Zes onderzoeken waren dubbelblind en placebogecontroleerd. De bij hondebeten meest voorkomende bacteriën zijn *Pasteurella multocida* en *Staphylococcus aureus*.<sup>2</sup>

In de antibioticagroep was het infectierisico 9%. In de placebogroep was dit 16,1%, variërend per onderzoek van 3,2-45,8%. Dit betekent een absolute afname van het risico met 7% en een relatieve met 44%. De conclusie van de meta-analyse luidde dat door het profylactisch behandelen van 100 patiënten er waarschijnlijk bij zeven een infectie wordt voorkómen. Negen zullen ondanks de medicatie toch worden geïnfecteerd, terwijl 84 geen infectie zullen krijgen, of ze nu wel of niet worden behandeld. In ons land wordt het risico op infectie na een hondeteet geschat op 6%, terwijl dit voor een kattebeet veel hoger is, namelijk 25%.<sup>2</sup>

Na hondebeten begint men met een zorgvuldige wondbehandeling met water en zeep en, indien nodig, excisie van de wond. De wond wordt niet gehecht, maar eventueel afgedekt met vochtig verband. Bijtonden in het gelaat worden doorgaans gesloten. Er dient altijd een tetanusimmunisatie plaats te vinden.

Algemene antibiotische profylaxe, dus ook bij kleine, oppervlakkige wonden, is niet aangewezen. Dat is wel aan te bevelen bij bijtonden aan de hand en in het gelaat, bij diepe prikwonden die moeilijk zijn te reinigen, en bij wonden waarbij pezen en botten zijn aangedaan. Patiënten met een verminderd afweersysteem, diabeten en zij die een splenectomie hebben ondergaan, dienen altijd profylactisch te worden behandeld.<sup>2</sup>

1. Cummings P. Antibiotics to prevent infection in patients with dog bite wounds: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 535-540.
2. Patka P, Bogaard AEJM van den, Wesdorp RIC. De behandeling van honden- en kattebeten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 995-998.

## EPIDEMIOLOGIE

### Het effect van griepvaccinatie bij ouderen

In het griepseizoen 1991-1992 is in 15 huisartsenpraktijken in ons land het effect van een griepvaccin vergeleken met een placebovaccin.<sup>1</sup> Het betrof een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek onder 1838 personen van 60 jaar en ouder die niet tot één van de risicogroepen behoorden. Patiënten met hart- en longziekten, diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie en chronische stafylokokkeninfecties werden van deelname uitgesloten. Vijf maanden na de vaccinatie werd het resultaat ervan vastgesteld. Dat gebeurde zowel via een schriftelijke enquête als door het vaststellen van een verviervoudiging van de antilichaamtiter van influenza in het serum.

De incidentie van de met behulp van serologie vastgestelde griep bedroeg 4% in de gevaccineerde groep en 9% in de placebogroep. Dit kwam overeen met een absolute risicovermindering van 5% en een relatieve van 50% (RR: 0,50 [95% BI=0,35-0,61]). De incidentie van personen met klinische griepsymptomen bedroeg 2% in de gevaccineerde groep en 3% in de placebogroep. Dit kwam overeen met een absolute vermindering van het risico met 1% en een relatieve van 47% (RR: 0,53 [95% BI=0,39-0,73]). Het aantal onderzochte personen was te klein om een vermindering te kunnen vaststellen in het optreden van ernstige complicaties of sterfte.

Dit goed opgezette, gecontroleerde onderzoek laat zien dat griepvaccinatie bij personen ouder dan 60 jaar, die niet tot een van de risicogroepen behoren, leidt tot een halvering van de kans op griep. Bedacht dient echter te worden dat het aantal personen dat griepverschijnselen kreeg zowel met (2%) als zonder (3%) vaccinatie gering was.

Govaert ThME, Thijs CTMCN, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 1661-1665.

## Prescriptiecijfers maagmiddelen

FTO Hanzestad-West bestaat uit twee apothekers en vijf huisartsen. De groep is drie jaar geleden opgericht met ondersteuning van de FTO-adviseur van Stichting O&O die inmiddels is opgegaan in de Stichting Doelmatige Geneesmiddelenvoorziening (DGV). De FTO-groep wil tot een gezamenlijk voorschrijf- en afleverbeleid komen. Als onderwerp kiest men voor het voorschrijven van maagmiddelen bij peptische aandoeningen. Om tot een rationalisering te komen, gaat men de voorschrijfpatronen vergelijken met elkaar en met de standaarden.

## De voorbereiding

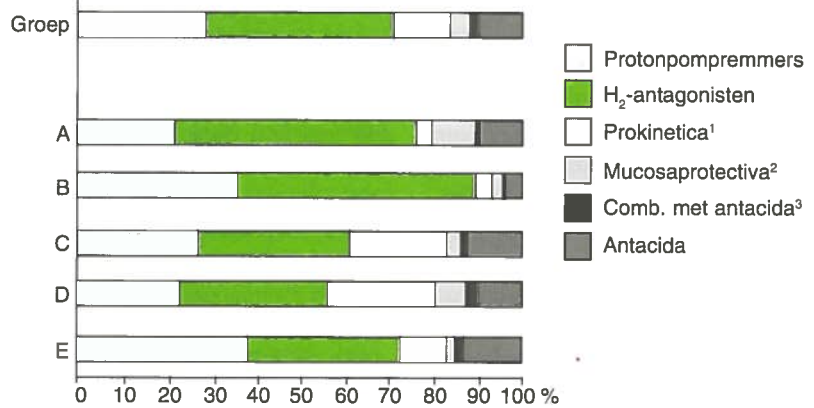
Tijdens de voorbereidende bijeenkomst geeft de huisarts-voorbereider aan dat huisartsen bij specifieke maagklachten steeds vaker H<sub>2</sub>-antagonisten voorschrijven. Volgens onder meer het Farmacotherapeutisch Kompas en de NHG-Standaard, kan hierbij echter worden volstaan met antacida. Waarschijnlijk kennen de artsen bij het voorschrijven van H<sub>2</sub>-antagonisten meer waarde toe aan het criterium effectiviteit dan, gezien de indicatie, noodzakelijk is. Mogelijk worden patiënten ook sneller behandeld onder de diagnose reflux- en/of ulcusklachten, dan past bij hun klachtenpatroon. Dit gaat ten koste van de criteria bijwerkingen en kosten.

De voorbereiders zien in dat het moeilijk zal zijn de huisartsen te motiveren om exact volgens de NHG-Standaard te gaan handelen. Desondanks vinden zij het tegengaan van onnodige medicalisering en het kostenaspect belangrijk genoeg om dit onderwerp expliciet te bespreken. Daarbij komt dat volgens de apotheker het assortiment peptische middelen onnodig breed is. Hij bepleit inperking daarvan, zodat er meer eenduidigheid voor de patiënt ontstaat en kosten kunnen worden bespaard.

Het doel van de bijeenkomst wordt als volgt geformuleerd: het door-nemen van de richtlijnen inzake maagmiddelen, en het kiezen van twee voorkeursmiddelen uit iedere genees-middelengroep.

## DDD's van diverse groepen maagmiddelen als percentage van totaal

Huisartsen



<sup>1</sup> Prepulsid®, Motilium®, Primperan® <sup>2</sup> Ulcogant®, Denol® <sup>3</sup> Gaviscon®, Caved S®

Als basis dient een uitdraai van de apotheker over het afgelopen half jaar van de keuze per huisarts voor de verschillende groepen peptische middelen. Aangezien het om verschillende farmacotherapeutische groepen gaat, wordt het aantal DDD's (*Defined Daily Dose*) als maat genomen.\* Tenslotte zullen de richtlijnen van de NHG-Standaard worden besproken. Hierbij zal men expliciet aandacht besteden aan de factoren die er toe hebben geleid dat de oude, relatief goedkope middelen uit het voorschrijfpatroon zijn geraakt.

## De FTO-bijeenkomst

De voorzitter licht het doel van de bespreking en het gebruik van de prescriptiecijfers daarbinnen toe. Daarna presenteert de apotheker een overzichtsgrafiek (figuur). Deze geeft per huisarts het aandeel weer van de afzonderlijke groepen maagmiddelen als percentage van het totale aantal DDD's.\*\*

De artsen beoordelen in tweetallen deze gegevens aan de hand van de volgende vragen:

1. Welk aandeel hebben de antacida, de H<sub>2</sub>-antagonisten, de propulsiva en de protonpompremmers in de totale hoeveelheid maagmiddelen die u in de weergegeven periode hebt voorgeschreven?

2. Is er een verschil tussen uw voorschrijfgedrag en het groepsge-middelde, en hebt u daarvoor een verklaring?

Er zijn enkele artsen in de groep die vaak de relatief nieuwe protonpompremmers voorschrijven. De voorzitter inventariseert en bespreekt de verschillende verklaringen voor dit voorschrijfpatroon. De beïnvloeding door de farmaceutische industrie speelt zeker een rol. Een goede dokter zou geen 'obsolete', maar 'moderne' geneesmiddelen behoren voor te schrijven. Er wordt verder veel gepubliceerd over recent geïntroduceerde middelen, maar nagenoeg niets over de antacida waarvan de octrooi-periode reeds geruime tijd is verlopen. Tenslotte wensen sommige patiënten geen middel voorgeschreven te krijgen dat ook bij de drogist verkrijgbaar is.

De voorzitter gaat vervolgens over tot het opstellen van de criteria om een maagmiddel uit een bepaalde groep voor te schrijven om op basis daarvan tot een gezamenlijk beleid te komen. De apotheker adviseert terughoudend te zijn met het voorschrijven van protonpompremmers, zoals omeprazol. Deze leggen de maagzuurproductie volledig stil, hetgeen onnodig is bij dit type aandoeningen. Bovendien zijn de effecten op de lange termijn nog niet duidelijk.

Vervolgens presenteert de apotheker een schema met per indicatie de richtlijnen van de NHG-Standaard. Op een flapover zijn per geneesmiddelengroep de kwalitatief goede middelen, die tevens het goedkoopst zijn, gemarkeerd.



Hierna laait de al sluimerende discussie over het belang van kostenbeheersing in alle hevigheid op. Een klein deel van de groep stelt geen boodschap te hebben aan de prijs van het middel. Een ander deel beroept zich op de maatschappelijke verantwoordelijkheid voor de kosten van de gezondheidszorg. Bovendien wijzen zij op de verplichting aan de zorgverzekeraars om zorgvuldig en niet onnodig duur voor te schrijven. De overigen willen niet verantwoordelijk worden gesteld voor het medicatiebeleid dat volgens hen in de tweede lijn wordt vastgesteld.

Na dit debat weet de voorzitter de partijen op één lijn te krijgen met het motto 'kwaliteit staat voorop, kostenbeperking als het kan'. Hij stelt dan ook voor om te proberen gedurende een jaar het voorschrijven van maagmiddelen te beperken tot de gemarkeerde, relatief goedkope middelen, zoals antacida bij aspecifieke maagklachten.<sup>\*\*\*</sup> De deelnemers gaan hiermee akkoord.

De voorkeursmiddelen inclusief de kuurlengte en dosering per indicatie worden in een schema bij het verslag gevoegd. Na een jaar wordt de afspraak geëvalueerd aan de hand van een overzicht met daarop de verschuivingen in de verdeling van de groepen maagmiddelen. Na zes maanden volgt een tussentijds overzicht ter kennisname.

\* Met behulp van het AFTO-programma voor het terugkoppelen van de prescriptie zijn DDD-overzichten relatief gemakkelijk te maken (Gebu 1994; 28: 77). Wanneer de cijfers handmatig moeten worden gegeneerd, kan men volstaan met een overzicht van het aantal voorschriften van de geneesmiddelengroepen.

\*\* Voor de combinatiepreparaten van de antacida is geen internationale DDD vastgesteld. Het Farmacotherapeutisch Kompas vermeldt van deze preparaten de in ons land gebruikelijke dagdosering.

\*\*\* Deze doelstelling zou op bescheiden wijze als volgt kunnen worden geconcretiseerd: na een jaar is zowel het aandeel van de antacida als van de propulsiva met 5% gestegen; het aandeel van zowel de protonpompremmers als de H2-antagonisten is met 5% gedaald.

## KOSTE-WAT-HET-KOST?

### Vrouwen en ouderen gebruiken meer geneesmiddelen

Onlangs werd door het Geneesmiddelen Informatie Project (GIP) van de Ziekenfondsraad de vierde uitgave van de publikatie GIPeilingen uitgebracht. Deze bevat gegevens over het

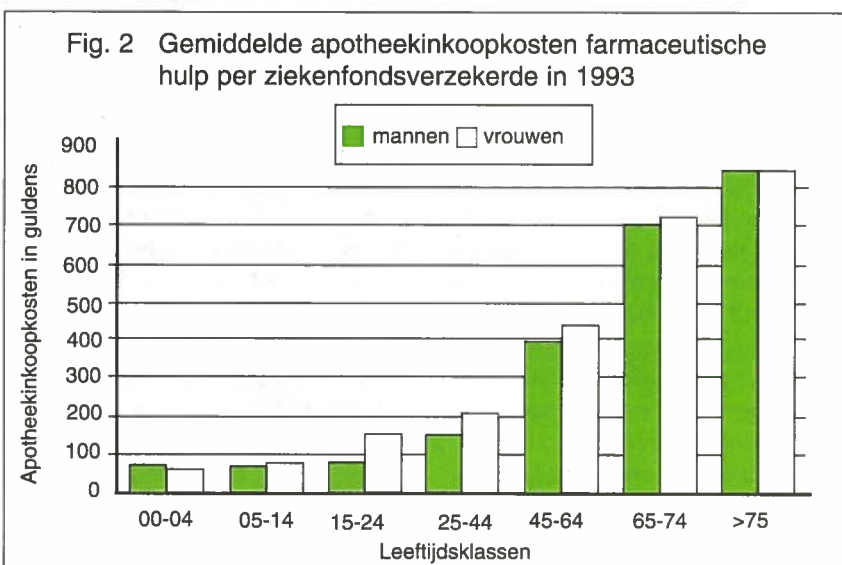
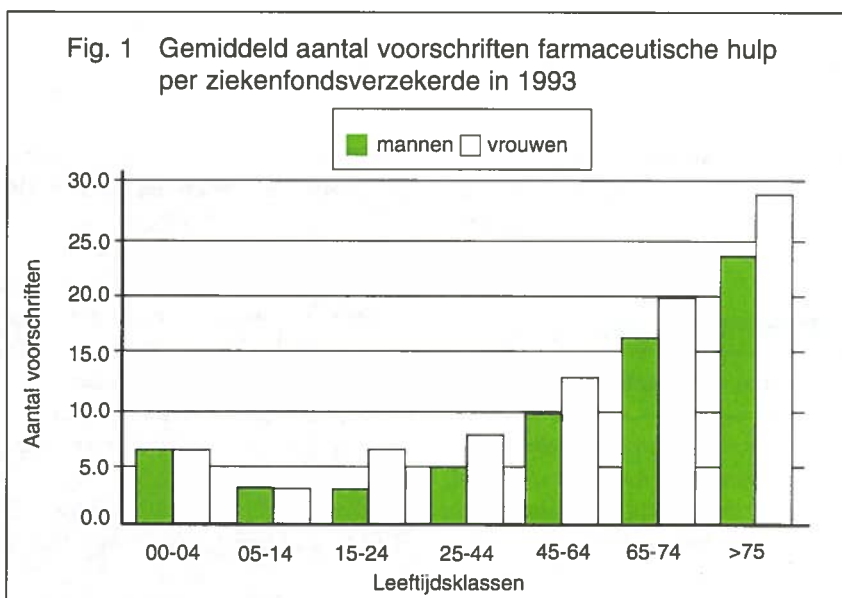
volume en de kosten van het geneesmiddelengebruik van ziekenfondsverzekerden over elk kwartaal van 1989 t/m 1993. Voor het eerst wordt een aantal overzichten gepresenteerd, die het verband weergeven tussen de leeftijd en het geslacht enerzijds en het geneesmiddelengebruik anderzijds.

Wat in figuur 1 onmiddellijk opvalt, is dat na de baby- en peutersijd het aantal voorschriften (= receptregels) toeneemt met de leeftijd. Dit geldt zowel voor vrouwen als voor mannen. Met uitzondering van de leeftijdsgroep 0 t/m 4 jaar ligt het aantal afgeleverde voorschriften voor vrouwen systematisch hoger dan voor mannen.

Bij de kosten (apothekinkoopkosten) die met deze voorschriften zijn

gemoeid, laat figuur 2 zien dat de verschillen tussen mannen en vrouwen zich vooral voordoen in de leeftijd tussen 15 en 65 jaar. Vanaf 65 jaar zijn de verschillen nog slechts gering. Uit de gegevens kan men berekenen dat naarmate de leeftijd toeneemt ook de gemiddelde kosten per voorschrift stijgen. Deze bedragen in de leeftijdsgroep 15-24 jaar f 24,75 voor mannen en f 23,50 voor vrouwen. In de leeftijdsgroep 45-64 jaar kost een voorschrift gemiddeld echter voor mannen f 42,10 en voor vrouwen f 34,67.

Het gebruik van anticonceptiva door vrouwen is één van de redenen voor de gevonden verschillen, maar een volgende keer zal nader worden ingegaan op de precieze oorzaken.



## GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 februari 1995 weer een aantal zaken veranderd. In deze rubriek noemen we enkele interessante wijzigingen.

### Ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

**Videx® kauwtabletten 25, 50 en 100 mg**, met als werkzame stof didanosine, zijn geplaatst in de groep waarin reeds **Hivid® tabletten** met het werkzame bestanddeel zalcitabine zijn opgenomen.

**Aciclovir tabletten 200, 400 en 800 mg** vormen de eerste generieke presentatievormen van het merk **Zovirax®** en zijn in een nieuwe groep geplaatst.

**Menorest® 37,5, 50, 75 en 100 pleisters**, met als werkzame stof estradiol, zijn geplaatst in de groep met de andere estradiolpleisters en orale oestrogenpreparaten.

**Insulinepreparaten**, met uitzondering van die voor toediening via pompsystemen, zijn van bijlage 6 naar 5 verplaatst.

## BOEKENPLANK

### Clozapine: een literatuuronderzoek

Het antipsychoticum clozapine (*zie hoofdartikel*) is een controversieel geneesmiddel, dat de laatste jaren opnieuw in de belangstelling staat. De goede werkzaamheid bij therapieresistente patiënten en de geringe extrapiramidale bijwerkingen gaan samen met een relatief hoog risico op agranulocytose. Ook is melding gemaakt van een mogelijk verband met het optreden van plotselinge dood (*Gebu 1994; 28: 103*).

In een literatuuronderzoek is geprobeerd de vraag te beantwoorden welke informatie er in de loop van de tijd bekend werd over clozapine en hoe dit de afweging van risico's en voordelen beïnvloedde. Er is vooral gebruik gemaakt van de resultaten van klinische onderzoeken.

Een van de conclusies luidt dat het verhaal van clozapine een goed voorbeeld vormt van het feit dat de geschiedenis van een geneesmiddel niet

eindigt zodra het op de markt is gebracht. Op het moment van registratie is de beschikbare informatie over de effecten van een geneesmiddel nog tamelijk beperkt. Daarom dienen de ervaringen met geneesmiddelen na het op de markt komen systematisch te worden vervolgd ('post-marketing surveillance') zodat bepaalde oordelen zonodig kunnen worden bijgesteld. Het beste kan dit gebeuren door een onafhankelijk instituut.

Volgens de auteur kan clozapine een goed alternatief zijn voor ernstig schizofrene patiënten die niet reageren op typische antipsychotica of lijden aan tardieve dyskinesie. Een voorwaarde is dat men wekelijks het bloedbeeld controleert. Volgens de auteur zou men de toepassing ook kunnen overwegen in andere situaties, zoals in het algemeen bij patiënten met schizofrenie of Parkinson. Men zou dit dan af dienen te wegen tegen de hoge kosten, het ongemak van de wekelijk-

## 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) op rekeningnr: 45.07.11.552 ten name van de Stichting Geneesmiddelenbulletin te Utrecht, onder vermelding van 'opbergband', naam en adres.

se controle van het bloedbeeld en het oordeel van de patiënt. Benadrukt dient echter te worden dat het hier een toepassing bij niet-geregistreerde indicaties zou betreffen.

Kok-Esterik J van. Clozapine: benefits and risks of a controversial drug. 1994, 27 pag. ISBN 90-74772-06-4. Bestellingen: Wetenschapswinkel Geneesmiddelen, Faculteit Farmacie Rijksuniversiteit Utrecht, Postbus 80.082, 3502 TB Utrecht. (030-537309). f 11,- (incl. verzending).

## Nieuwe voorzitter redactiecommissie

De huidige voorzitter van het bestuur en de redactiecommissie van de Stichting Geneesmiddelenbulletin, de heer prof dr E van der Does zal per 1 mei 1996 terugtreden. Hij heeft zich dan ruim 20 jaar ingezet voor het Geneesmiddelenbulletin, een blad met onafhankelijke informatie over geneesmiddelen voor artsen, apothekers en tandartsen.

Omdat een periode van inwerken belangrijk is, willen wij reeds nu via deze oproep graag in contact komen met kandidaten voor de functie van:

### VOORZITTER VAN DE REDACTIECOMMISSIE VAN HET GENEESMIDDELENBULLETIN

Wij denken aan een enthousiast en dynamisch persoon (arts, apotheker of klinisch farmacoloog) die deskundig is op het terrein van de farmacotherapie en bij voorkeur dicht bij de praktijk van het voorschrijven van geneesmiddelen staat. De persoon die ons voor ogen staat zou bestuurlijke ervaring dienen te hebben en garant moeten staan voor goede contacten met de verschillende organisaties waarmee het Geneesmiddelenbulletin samenwerkt, zoals de KNMG, het NHG, de KNMP, de CMPC enz. Gezien de doelstellingen van het Geneesmiddelenbulletin is een onafhankelijke positie, met name ten opzichte van de farmaceutische industrie, een vereiste.

Doorgaans vergadert de redactiecommissie eenmaal per maand in Utrecht. De leden ontvangen een bescheiden reis- en onkostenvergoeding. Nadere inlichtingen kunnen worden verkregen bij de huidige voorzitter prof dr E van der Does (010-476 74 55) en bij mw dr LTW de Jong-van den Berg, lid van de redactiecommissie en voorzitter van de vacaturecommissie (050-63 33 30).

U wordt vriendelijk verzocht uw belangstelling vóór 1 april 1995 kenbaar te maken aan de vacaturecommissie t.a.v. mw dr LTW de Jong-van den Berg, p/a Lomanlaan 85, 3526 XC Utrecht. Ook het attenderen op geschikte kandidaten wordt zeer op prijs gesteld.