

Oogafwijkingen door chloroquine en hydroxychloroquine*

Chloroquine en hydroxychloroquine worden onder meer gebruikt ter voorkoming en behandeling van malaria, bij de behandeling van reumatoïde artritis (*Gebu* 1975; 9: 21-24) en van lupus erythematoses.

In de jaren vijftig werd ontdekt dat deze geneesmiddelen, behalve pigmentveranderingen van de huid en gastro-intestinale verschijnselen, ook ernstige en soms irreversibele schade aan het oog kunnen veroorzaken (*Gebu* 1983; 17: 49-52). De laatste jaren zijn de inzichten over het noodzakelijk geachte oogheelkundig onderzoek en het onderzoeksprotocol veranderd. Op basis hiervan geeft dit artikel adviezen om een irreversibele oogbeschadiging te voorkómen.

Farmacologie

Chloroquine doodt de aseksuele erythrocytaire vormen van plasmodia en histolytische amoeben, en heeft ook anti-inflammatoire eigenschappen. Het werkingsmechanisme berust waarschijnlijk op een binding met nucleoproteïnen en op interferentie met de eiwitsynthese. Na orale toediening wordt chloroquine snel en vrijwel volledig geresorbeerd. De plasmahalveringstijd is afhankelijk van de dosis en kan ongeveer twee weken bedragen. Chloroquine wordt in hoge concentraties onveranderd opgeslagen in verschillende weefsels, waaronder de melanine bevattende cellen in de ogen.

Hydroxychloroquine verschilt van chloroquine in chemische structuur en daarmee waarschijnlijk ook in eigenschappen. Bij de behandeling van sommige aandoeningen, zoals reumatoïde artritis en lupus erythematoses, kunnen naar verhouding lagere doseringen worden toegepast. Er is niet aangetoond dat bij langdurige toepassing van hoge doseringen met hydroxychloroquine minder bijwerkingen optreden dan met chloroquine.

Reversibele oogafwijkingen

Chloroquine en hydroxychloroquine kunnen, ten gevolge van stapeling van metabolieten, aanleiding geven tot een aantal reversibele oogafwijkingen, met name hoornvliesstroebelingen. Deze bestaan aanvankelijk uit fijne, puntvormige troebelingen in het hoornvliesepitheel, die later

In dit nummer ook: De medicamenteuze behandeling van claudicatio intermittens37

overgaan in een 'krachtlijnen'- of wervelstructuur (cornea verticillata). Deze troebelingen zijn voornamelijk gelokaliseerd in de lidspleet van beide ogen.^{1 2} Verdergaande stapeling van de stof leidt tot een geelbruine subepitheliale lijn-vormige troebeling. Deze kan jarenlang blijven bestaan, maar ook, zelfs bij voortzetting van de therapie, zonder restverschijnselen verdwijnen.

De subjectieve symptomen van deze hoornvliesafwijkingen variëren en treden meestal binnen één jaar na aanvang van de therapie op. Daarbij kan de patiënt klagen over wazig zien en - vooral bij avond - over de waarneming van gekleurde halo's om lichtbronnen. Verdere klachten zijn:

PRIKBORD

NIEUWE GENEESMIDDELEN

Carvedilol (Eucardic®) β -blokker40

VARIATIES

Fluticason (Flixonase®) neusspray40

Fluvoxamine (Fevarin®) nieuwe indicatie:
obsessief-compulsieve stoornis41

LET OP!

Acitretine (Neotigason®): na twee jaar nog in het lichaam?41

Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen signaleert:

Leverbeschadiging bij het gebruik van disulfiram42

Impotentie en priapisme door geneesmiddelen42

ALLERLEI

Helicobacter pylori en het maagulcus43

FTO

Onderzoek naar het voorschrijfgedrag43

KOSTE-WAT-HET-KOST?

Kostenstijging en het GVS43

GVS IN HET KORT

Wijzigingen per 1 maart 199544

PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

Falende vergelijkingen met Prezal®45

BOEKENPLANK

Geneesmiddelen en ouderen45

* Mw dr BCP Polak en prof. dr GHM van Lith, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

dubbelzien, fotofobie (lichtschuwheid) en soms ook verminderde gezichtsscherpte.

De frequentie waarmee deze keratopathie voorkomt, is afhankelijk van de toegepaste doses en de behandelingsduur. Na behandeling gedurende één tot drie jaar met chloroquine 250 mg/dag zijn corneatroebelingen waargenomen bij 90% van de behandelde patiënten.³ Vaak worden de beschreven veranderingen bij toeval ontdekt of bij onderzoek na het optreden van klachten. Corneatroebelingen die lijken op chloroquineneerslagen kunnen ontstaan na het gebruik van amiodaron, fenothiazinederivaten, indometacine en tamoxifen.^{1 2}

Ook zijn lenstroebelingen gemeld na gebruik van (hydroxy)chloroquine, evenals accommodatiespasmen. Verder kunnen 'lichtflitsen' en flikkeringen voor de ogen voorkomen, zonder dat hiervoor objectieve oorzaken worden gevonden. Deze subjectieve symptomen verdwijnen geleidelijk, zelfs bij voortzetting van de therapie. Voor alle tot nu toe genoemde oogafwijkingen geldt dat de behandeling niet noodzakelijkerwijze behoeft te worden gestaakt. Men kan dit echter overwegen wanneer de afwijkingen als hinderlijk worden ervaren.

Netvliesafwijkingen

In het beginstadium kunnen de netvliesafwijkingen, die zijn gelokaliseerd in het pigmentblad van de retina, atypisch zijn. Voorbeelden daarvan zijn een onregelmatige foveareflex of pigmentveranderingen in en rondom de macula. De typische netvliesafwijkingen zijn gekenmerkt door ringvormige pigmentaties en depigmentaties rondom de fovea, waardoor het karakteristieke 'bull's eye'-aspect ontstaat. Deze afwijking komt meestal in beide ogen in gelijke mate voor en ontwikkelt zich door stapeling van het geneesmiddel in het pigmentepitheel. De veranderingen in het netvlies ontstaan geleidelijk en worden pas in een laat stadium als verlies van lees- en gezichtsscherpte door de patiënt opgemerkt. Het geleidelijk ontstaan en het perifoveale begin zijn hiervan de oorzaak. Verraderlijk is verder dat de opgetreden veranderingen zich na staken van de behandeling nog kunnen uitbreiden vanwege het cumulatieve effect van deze geneesmiddelen. Er is geen verband aangetoond tussen het ontstaan van de onschuldige, reversibele hoornvliesafwijkingen en de ernstige, irreversibele beschadiging van het netvlies ten gevolge van het gebruik van (hydroxy)chloroquine.³

Voor het ontstaan van irreversibele netvliesafwijkingen is de hoogte van de dagelijkse dosering belangrijker dan de gebruiksduur.⁴ Zo zijn bij de malariaprofylaxe met doseringen overeenkomend met chloroquine 100 mg twee- à driemaal per week nooit netvliesafwijkingen waargenomen. Daarentegen werden ze aanvankelijk zeer frequent gezien bij de behandeling van reumatoïde artritis en lupus erythematoses. Vroeger werd hierbij een dosering van 100 mg twee- tot driemaal daags toegepast. Dergelijke hoge doseringen worden bij deze ziekten nu nauwelijks meer gebruikt, hooguit gedurende de eerste één à twee weken van de behandeling. Bij de malariaprofylaxe dreigt echter door het optreden van resistentie een dosering van 100 mg/dag chlo-

roquine gebruikelijk te worden. Een recent advies van de Geneeskundige Hoofdinspectie beveelt echter als profylactische medicatie een dosering aan van chloroquine 300 mg eenmaal per week (in combinatie met proguanil 100 mg 2 dd).^{5 6}

Oogheekundige controle

Bepaalde vroege reversibele veranderingen kunnen dienen als signaal voor een beginnende intoxicatie. Een probleem is echter dat bij het gebruikelijke oogheekundige onderzoek reversibele veranderingen in de netvliesfunctie die nog in het beginstadium verkeren, niet worden ontdekt. Hiervoor zijn aanvullende onderzoeken noodzakelijk die in een algemene oogheekundige praktijk soms niet uitvoerbaar zijn. Het betreft elektro-oculografie waarmee men een significante daling van het elektro-oculogram (EOG) vaststelt. Verder gaat het om de bepaling van een statisch perimetrische curve met rood licht om de aanwezigheid van relatieve paracentrale scotomen vast te stellen.

Als detector van een mogelijke netvliesbeschadiging is de statische perimetrie waarschijnlijk even gevoelig als het EOG, maar daarenboven zeker meer specifiek.⁷ Mede daarom is de statische perimetrie de laatste jaren de eerste keuze geworden naast het standaard oogheekundig onderzoek.

Uit onderzoeken is gebleken dat een dosering chloroquine tot 100 mg/dag, gerekend over een jaar, geen netvliesafwijkingen veroorzaakt.⁸ Dit zou evenmin het geval zijn wanneer, eveneens over een jaar gerekend, maximaal 400 mg/dag hydroxychloroquine wordt toegediend. Indien men zich tot deze doseringen beperkt, lopen patiënten, een enkele uitzondering daargelaten, op oogheekundig gebied geen gevaar en is een routinematige controle niet nodig. Het blijft uiteraard wel aan te bevelen patiënten goed voor te lichten over de aard van de mogelijke visusstoornissen en hen met oogheekundige klachten onverwijld naar de oogarts te verwijzen. Bij hogere doseringen bestaat, mede afhankelijk van de individuele gevoeligheid, wel kans op netvliesbeschadiging. Daarom wordt oogheekundige controle volgens onderstaand schema geadviseerd:

OOGHEELKUNDIGE CONTROLE

controlefrequentie	hydroxychloroquine	chloroquine
slechts bij klachten	≤ 400 mg/dag	≤ 100 mg/dag
eenmaal per jaar	> 400 mg/dag	> 100 mg/dag
tweemaal per jaar	> 800 mg/dag	> 200 mg/dag

Conclusie en aanbevelingen

Chloroquine en hydroxychloroquine kunnen aanleiding geven tot een aantal oogafwijkingen. Ter voorkoming van irreversibele netvliesbeschadigingen is het van belang, de patiënt duidelijk voor te lichten over de mogelijke bijwerkingen van (hydroxy)chloroquine. De ernstigste bijwerking is de irreversibele beschadiging van het netvlies waarbij de medicatie onmiddellijk moet worden gestaakt. De beschadiging kan optreden bij langdurig (≥ 1 jaar) gebruik van chloroquine (> 100 mg/dag) of hy-

droxychloroquine (≥ 400 mg/dag). In dat geval is regelmatig oogheelkundig onderzoek geïndiceerd, bij voorkeur vanaf het begin van de behandeling. Bij de andere oogafwijkingen hoeft men de behandeling met chloroquine niet noodzakelijkerwijze te beëindigen. ■

Trefwoorden: malariaprofylaxe; bijwerkingen op het oog; chloroquine; hydroxychloroquine; reumatoïde artritis; lupus erythematoses

Stofnaam	Merksnaam®
amiodaron	merkloos, div. fabr., Cordarone
chloroquine	merkloos, div. fabr., Nivaquine
hydroxychloroquine	Plaquenil
indometacine	merkloos, div. fabr., Dolazol, Dometin, Indocin
proguanil	Paludrine
tamoxifen	merkloos, div. fabr., Nolvadex, Tamoplex

Literatuurreferenties

1. Henkes HE, Polak BCP. Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik. Alphen a/d Rijn: Stafleu, 1983.
2. Polak BCP, Henkes HE. Bijwerkingen van geneesmiddelen in de oogheelkunde. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 2254-2257.
3. Butler I. Oogafwijkingen ten gevolge van het gebruik van chloroquine en hydroxychloroquine [proefschrift]. Utrecht: Rijksuniversiteit, 1966.
4. Bernstein HW. Chloroquine ocular toxicity. Surv Ophthalm 1967; 12: 414-417.
5. Staatstoezicht op de Volksgezondheid. Malariaprofylaxe. Rijswijk: GHI-bulletin, augustus 1994.
6. Dolmans WMV, Kaay HJ van der, Leentvaar-Kuypers A, Stuiver PC, Wetsteyn JCFM, Warris-Versteegen AA. Malariaprofylaxe: adviezen weer aangepast. Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138: 1723-1724.
7. Carr RE, Gouras P, Gunkel RD. Chloroquine retinopathy. Early detection by retinal threshold test. Arch Ophthalm 1966; 75: 171-178.
8. Lith GHM van. Is oogheelkundige controle bij het gebruik van chloroquine (derivaten) altijd noodzakelijk? Ned Tijdschr Geneesk 1980; 124: 1866-1868.

De medicamenteuze behandeling van claudicatio intermittens*

Inleiding

Claudicatio intermittens is een karakteristiek symptoom van perifeer arterieel vaatlijden in stadium II (zie tabel). Door een tekort aan zuurstof in de beenspieren treedt na een korte loopafstand pijn, kramp of vermoeidheid in de benen op. In rust verdwijnen deze verschijnselen weer. Eén van de belangrijkste oorzaken is atherosclerose.

De frequentie waarmee claudicatio intermittens voorkomt neemt toe met de leeftijd, en wel zodanig dat ongeveer 7% van de personen boven de 60 jaar er last van heeft.¹ Het natuurlijke beloop van het klachtenpatroon is bij driekwart van de patiënten stabiel, of er vindt zelfs verbetering plaats.¹ De rest, dus ongeveer een kwart van de patiënten, kampt met een progressieve verslechtering. Een verder afnemende perifere doorbloeding veroorzaakt dan pijn in rust (stadium III) en nog later necrose en/of gangreen (stadium IV). Patiënten met claudicatio intermittens hebben een lagere levensverwachting dan hun leeftijdgenoten, omdat vaak tegelijkertijd cerebrale en cardiovasculaire atherosclerose aanwezig is.²

PERIFEER ARTERIEEL VAATLIJDEN		
stadium*	atherosclerose toename	klachten of verschijnselen
I	+	geen
II	++	claudicatio intermittens
III	+++	pijn in rust
IV	++++	necrose en/of gangreen

* volgens Fontaine

De behandeling van claudicatio intermittens is, afhankelijk van de ernst van de symptomen en het onderliggend

* Samengesteld door het redactie bureau, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

vaatlijden, eerst conservatief.¹ Zij bestaat uit loopoefeningen (3x daags lopen tot iets voorbij de pijngrens) en leefregels, en is gericht op een verlichting van de symptomen. Het doel is een verbetering van de loopafstand en de preventie van progressie van het perifeer arteriële vaatlijden. Geneesmiddelen die de perifere bloedstroom ongunstig beïnvloeden, zoals niet-selectieve β -blokkers, dienen te worden vermeden. In tweede instantie, bij een snelle progressie, sociale invalidering of vanaf stadium III, kan percutane ballonangioplastiek (dotteren) of chirurgische revascularisatie volgen. Bij 1,5-5% van de patiënten is uiteindelijk een amputatie noodzakelijk.²

Enige werkzaamheid van geneesmiddelen bij claudicatio intermittens is weliswaar aangetoond, maar de klinische relevantie van het gevonden effect is discutabel. Toch worden veel geneesmiddelen voorgeschreven. Er is een toenemende belangstelling voor de rol van middelen met een antitrombotische werking bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden.

Niet-medicamenteuze maatregelen

De vier belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van atherosclerose zijn: roken, diabetes mellitus, hyperlipidemie en hypertensie. Roken is wel de belangrijkste, maar eveneens is het de factor die kan worden vermeden. Patiënten die erin slagen hiermee te stoppen, hebben een veel betere levensverwachting. De klachten en de progressie van de claudicatio intermittens nemen af, en de cardiovasculaire mortaliteit daalt.³ Door loopoefeningen verdrievoudigt gemiddeld de pijnvrije loopafstand en neemt ook de maximale loopafstand toe. Dagelijkse oefening, eventueel onder begeleiding, dient men dan ook aan te moedigen.³

Een medicamenteuze behandeling komt eventueel in aanmerking bij patiënten met een extreem korte loopafstand, bij wie loopoefeningen en andere therapeutische interventies onvoldoende effect hebben of onmogelijk zijn.

Werking en effect van geneesmiddelen

Inmiddels heeft een groot aantal klinische onderzoeken plaatsgevonden. De meeste hadden betrekking op pentoxifylline, terwijl de andere middelen, zoals buflomedil, de vaatverwijders en de trombocytenaggregatieremmers, veel minder frequent zijn onderzocht. In de onderzoeken werden de verschillende geneesmiddelen beoordeeld op hun effect op de pijnvrije en/of maximaal haalbare loopafstand, uitgaande van een bepaalde loopsnelheid. Dat zijn vermoedelijk de klinisch meest relevante parameters, omdat zij een indicatie vormen voor de mate van invaliditeit. De verbetering die in de onderzoeken is waargenomen, is evenwel in veel gevallen discutabel vanwege de onbetrouwbaarheid van de onderzoeksopzet. Patiëntselectie, een selectieve waarneming (onderzoekersbias), het ontbreken van een placebogroep of een anderszins gebrekkige methodologische opzet spelen hierbij een rol.^{3,4} Ten onrechte kan worden geconcludeerd dat er sprake is van effectiviteit van een middel, als onvoldoende rekening wordt gehouden met het gunstige effect van loopoefeningen en met spontane verbetering. Eveneens kan worden getwijfeld aan de klinische relevantie van sommige resultaten. Een verbetering tot minstens 1 km, of een verdubbeling van de loopafstand kan als klinisch relevant worden beschouwd (*Gebu 1988; 22: 45-48*).

Pentoxifylline kan de vervormbaarheid van de erythrocyt doen toenemen waardoor de bloedviscositeit afneemt (*Gebu 1988; 22: 45-48*). Hierdoor zou de perifere doorstroming verbeteren. Daarnaast vinden sommige onderzoekers een daling van de fibrinogeenconcentratie in plasma, een afname van de trombocytenaggregatie en een zwak vaatverwijdend effect.

In een overzicht van placebogecontroleerde onderzoeken schat men dat een behandeling met pentoxifylline leidt tot een algemene verbetering van de loopafstand van ongeveer de helft ten opzicht van een placebobehandeling.⁵ In de kleine onderzoeken die deel uit maakten van dit overzicht werden grotere voordelen gevonden dan in de grote. Door publikatieselectie kunnen de voordelen van pentoxifylline zijn overgewaardeerd.^{4,5} Daarnaast verschilden de klachten per onderzoek sterk in ernst en vertoonden de gebruikte meetmethoden weinig overeenkomsten. Zodoende konden de diverse resultaten niet op een bruikbare manier worden samengevat en was het onmogelijk om een gedegen schatting van het effect te maken.³

Buflomedil heeft een vergelijkbare werking als pentoxifylline, maar heeft bovendien een duidelijke α -sympathicolytische werking. In enkele gepubliceerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met een maximale pijnvrije loopafstand van 400 meter varieerde de toename van de loopafstand van 25-60% tegenover 7-25% in de placebogroep.⁶ Hoewel dit een statistisch significante verbetering betreft, kan deze niet als klinisch relevant worden beschouwd. De onderzoeken vergeleken het effect van buflomedil niet met dat van looptraining. Een nadeel is dat de veiligheid van buflomedil niet is vastgesteld bij patiënten waarbij claudicatio frequent zal voorkomen, namelijk bij een ernstige hartziekte en bij ernstige diabetes mellitus.

Vaatverwijders worden, hoewel ze daarvoor niet zijn geregistreerd, ook nog wel eens toegepast bij de behandeling van claudicatio intermittens. De nicotinezuurderivaten nicotinalcohol en xantinolnicotinaat worden omgezet in nicotinezuur, dat onder meer een voorbijgaande vasodilatatie veroorzaakt. Prazosine en isoxsuprine hebben een α -sympathicolytische werking, terwijl isoxsuprine daarnaast de β_2 -receptoren stimuleert en de vervormbaarheid van de erythrocyt doet toenemen. Cyclandelat zou een rechtstreekse werking op de vaatwand hebben. Van de vaatverwijders zijn weinig onderzoeksresultaten bekend die het gebruik rechtvaardigen. Ze kunnen zelfs een averechts effect hebben op doorbloedingsstoornissen als gevolg van atherosclerose.⁷ Doordat het vaatverwijdend effect voornamelijk optreedt in de gezonde bloedvaten, kan aan het toch al ischemische gebied achter de atherosclerotische vaatdelen nog eens extra bloed worden onttrokken. Op basis van het huidige onderzoek is er dan ook geen plaats voor deze middelen bij claudicatio intermittens.

Iloprost en acetylsalicylzuur hebben onder meer een remmend effect op de trombocytenaggregatie. Men veronderstelt dat hierdoor de perifere doorbloeding verbetert, waardoor het voortschrijden van perifere vaataandoeningen wordt vertraagd en secundaire atherosclerotische complicaties worden voorkomen. De precieze plaats van deze middelen is echter nog steeds onduidelijk.

Iloprost remt de trombocytenaggregatie en heeft tevens fibrinolytische en vaatverwijdende eigenschappen. Het is geregistreerd voor het gebruik in een gevorderd stadium van de ziekte van Buerger met ernstige ischemie in de extremiteiten, indien revascularisatie niet is aangewezen. Op grond van het werkingsmechanisme is ook een verbetering van andere vormen van perifeer arterieel vaatlijden mogelijk. In een niet-vergelijkend onderzoek bleek iloprost effect te hebben bij vergevorderde perifere arteriële vaatstoornissen. Bij minder ernstige ischemie, zoals claudicatio intermittens, is de effectiviteit onvoldoende onderzocht.⁸ Een nadeel van iloprost is dat het alleen intraveneus kan worden toegepast. Het middel heeft geen plaats bij claudicatio intermittens.

Een meta-analyse (*Gebu 1994; 28: 8-12*) onderzocht het effect van trombocytenaggregatieremmers, met name acetylsalicylzuur, op de secundaire preventie van vaatziekten.⁹ Een extrapolatie van de resultaten van deze meta-analyse en van eerdere onderzoeken duidt erop, dat ook bij perifere vaatafwijkingen secundaire preventie met een lage dosis acetylsalicylzuur valt te overwegen.⁹ Een gunstig direct effect op claudicatio intermittens is niet aangetoond. Wel lijkt bij gebruik van trombocytenaggregatieremmers, zoals acetylsalicylzuur, het risico op cerebrale en cardiovasculaire incidenten te verminderen.

Chelatietherapie. De omstreden chelatietherapie is gerandomiseerd, dubbelblind onderzocht bij 32 claudicatio-patiënten.¹⁰ Een intraveneuze toediening tweemaal per week van edetinezuur (EDTA) verrijkt met vitamines werd vergeleken met vitamines alleen. Aangetoond werd dat chelatietherapie geen klinisch significant voordeel biedt boven de controlebehandeling.¹⁰

Bijwerkingen

Alle genoemde middelen kunnen in meer of mindere mate aanleiding geven tot gastro-intestinale klachten en hoofdpijn, en sommige tot duizeligheid en blozen. Zelden vormen deze klachten aanleiding tot het staken van de medicatie. Bij pentoxifylline zijn bloedingen van onder meer huid en slijmvliezen beschreven. Van buflomedil zijn daarnaast bij personen met een laag lichaamsgewicht, met een nierinsufficiëntie en bij ouderen convulsies beschreven. Een levensbedreigende intoxicatie kan al optreden bij een dosering van 50 mg/kg lichaamsgewicht.

De bijwerkingen van iloprost zijn dosisafhankelijk. Gastro-intestinale klachten kunnen een aanleiding zijn om de dosis te beperken. Bij ouderen met atherosclerose zijn acuut longoedeem, hartfalen en angina pectoris waargenomen.

Van de trombocytenuitremmers, zoals acetylsalicylzuur, zijn in de lage doseringen (75-300 mg) de gastro-intestinale bijwerkingen gering. Het risico op gastro-intestinale bloedingen is bij de voor preventieve doeleinden gebruikte lage doseringen van 300 mg ongeveer 3%. Met lagere doseringen kan de kans op bloedingen verder worden verminderd (*Gebu* 1994; 28: 8-12).

Conclusie en samenvatting

Bij de conservatieve behandeling van claudicatio intermittens blijven de niet-medicamenteuze maatregelen eerste keuze. Deze bestaan, vanwege hun grote effectiviteit, uit stoppen met roken ter vermindering van de progressie, alsmede looptraining ter vergroting van de pijnvrije loopafstand.

Pas bij ernstige klachten, en wanneer loopoefeningen en andere therapeutische interventies onvoldoende effect hebben of onmogelijk zijn, kan aan een medicamenteuze behandeling worden gedacht, te beginnen met een proefbehandeling. Van de beschikbare geneesmiddelen is van pentoxifylline een verbetering van de loopafstand aangetoond. De klinische relevantie daarvan staat in de praktijk echter nog steeds ter discussie. Van buflomedil is eveneens een effect aangetoond. Hoe dit zich verhoudt tot het resultaat van looptraining is onbekend. Van de overige middelen is het effect op claudicatio intermittens niet aangetoond. Een onderhoudsdosering acetylsalicylzuur is te overwegen voor secundaire preventie van cerebrale en cardiovasculaire complicaties. Het gebruik van vaatverwijders, zoals nicotinezuurderivaten en prazosine, moet vanwege de mogelijke averechtse effecten op de doorbloeding worden ontraden. ■

Trefwoorden: claudicatio intermittens; trombocytenuitremmers; buflomedil; pentoxifylline; acetylsalicylzuur

Stofnaam	Merksnaam®
acetylsalicylzuur	merkloos, div. fabr., Alka-Seltzer, Aspégic, Aspirine, Aspro
bullomedil	Loftyl
cyclandelataat	merkloos, div. fabr., Cyclospasmol
iloprost	Ilomedine
isoxsuprine	merkloos, div. fabr., Duvadilan
nicotinalcohol	Ronicol
pentoxifylline	Trental
prazosine	merkloos, div. fabr., Minipress
xantinolnicotinaat	merkloos, div. fabr., Complamin

Literatuurreferenties

1. Vroonhoven ThJM van, Eikelboom BC. Behandeling van distale arteriële vaatafwijkingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 2089-2092.
2. Bonsema K, Boutens EJ, Kaiser V, Stoffers HEJH. NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden. *Huisarts Wet* 1990; 33: 440-446.
3. Radack K, Wyderski RJ. Conservative management of intermittent claudication. *Ann Int Med* 1990; 113: 135-146.
4. Cameron HA, Waller PC, Ramsay LE. Drug treatment of intermittent claudication: a critical analysis of the methods and findings of published clinical trials, 1965-1985. *Br J Clin Pharm* 1988; 26: 569-576.
5. Bevan EG, Waller PC, Ramsay LE. Pharmacological approaches to the treatment of intermittent claudication. *Drugs Aging* 1992; 2: 125-136.
6. Clissold SP, Lynch S, Sorkin EM. Buflomedil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in peripheral and cerebral vascular diseases. *Drugs* 1987; 33: 430-460.
7. Offerhaus L. Geneesmiddelen voor de behandeling van arteriële doorstromingsstoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 51-53.
8. Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992; 43: 889-924.
9. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
10. Rijn AM van, Solomon C, Packer SGK, Hopkins WG. Chelation therapy for intermittent claudication. A double-blind, randomized, controlled trial. *Circulation* 1994; 1194-1199.

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

Carvedilol

Eucardic® (Boehringer Mannheim BV)
Tablet 25 mg
β-blokker

Carvedilol is geregistreerd voor de behandeling van hypertensie. Het is een lipofiele, niet-selectieve β-blokker met tevens vaatverwijdende eigenschappen, die voornamelijk berusten op een α₁-blokkerende werking. Waarschijnlijk is het α₁-blokkerende effect van carvedilol niet zo sterk als dat van labetalol, dat een vergelijkbaar werkingsmechanisme heeft. In theorie zou dit tweeledige werkingsmechanisme een aanvullend effect op de bloeddrukverlaging en een gunstige invloed op het bijwerkingenprofiel kunnen hebben. De vaatverwijding zou immers de door de β-blokkade veroorzaakte afname van het hartminuutvolume en de hartfrequentie, alsmede de aanvankelijke toename van de perifere vaatweerstand kunnen afzwakken.

In een aantal kleine, kortdurende onderzoeken is de effectiviteit als antihypertensivum aangetoond. De bloeddrukverlagende werking van carvedilol 25-50 mg 1 dd verschilde niet

significant van die van diverse andere β-blokkers, zoals atenolol 50-100 mg 1 dd, metoprolol 100 mg 2 dd, labetalol 200 mg 2 dd en pindolol 15 mg 1 dd. Wel was in een aantal van deze onderzoeken sprake van een iets geringere verlaging van de hartfrequentie. Het middel is eveneens vergeleken met diverse antihypertensiva uit andere groepen. Daarbij bleek geen verschil in effectiviteit te bestaan tussen enerzijds carvedilol 25-50 mg 1 dd en anderzijds hydrochloorthiazide 25-50 mg 1 dd, nitrendipine 20 mg 1 dd en captopril 25-50 mg 2 dd.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, misselijkheid, vochtretentie, bradycardie en koude extremiteiten. Verder treedt, als gevolg van de α₁-blokkerende werking, nogal eens orthostatische hypotensie op, vooral bij ouderen. Zo kwam in een vergelijkend onderzoek met pindolol bij de eerste dosering een significant sterkere hypotensie voor die bovendien langer aanhield. In de twee vergelijkende onderzoeken met labetalol wordt hierover niets gemeld. Onduidelijk is daarom of carvedilol, gezien de geringere α₁-blokkerende werking, minder frequent orthostatische hypotensie veroorzaakt dan labetalol. In de zwangerschap wordt terughoudendheid aanbevolen omdat over het gebruik bij de mens onvoldoende gegevens bestaan.

Plaatsbepaling

Carvedilol heeft een tweeledig werkingsmechanisme: het blokkeert niet-selectief de β-receptoren en geeft vaatverwijding, voornamelijk door α₁-blokkade. Dit levert in onderzoeken echter geen voordelen op ten opzichte van andere β-blokkers of antihypertensiva. Het verlaagt de bloeddruk even effectief. Vanwege de α₁-blokkerende eigenschappen komt nogal eens orthostatische hypotensie voor.

stofnaam	merknaam*	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
carvedilol	Eucardic	37,5 mg	38,75
labetalol	Trandate	600 mg	52,50
diverse β-blokkers		5-400 mg	19,00-62,60

VARIATIES

Fluticason

Flixonase® (Glaxo BV)
neusspray 50 µg/dosis
nieuwe toedieningsvorm

Na de tracheale toepassing van fluticason (Flixotide®) bij asthma bronchiale (*Gebu 1994; 28: 57-58*) is onlangs de neusspray geïntroduceerd voor de profylaxe en behandeling van allergische rinitis en rinitis vasomotorica.

Er is bij de aanbevolen doseringen geen verschil in werkingsmechanisme, effectiviteit, bijwerkingenpatroon of doelgroep tussen fluticason en de andere intranasale glucocorticosteroiden, zoals beclometason, budesonide, flunisolide en tixocortol.

De door de fabrikant aanbevolen dosering bedraagt 200 µg 1 dd, bij voorkeur 's morgens, zo nodig 2 dd. In het GVS is een dagdosering van 300 µg/dag vastgesteld. Een voordeel van fluticason zou de eenmaal daagse dosering kunnen zijn, maar in sommige gevallen blijkt 200 µg 1 dd onvoldoende effectief. Bij de behandeling van seizoengebonden rinitis was in twee vergelijkende onderzoeken fluticason 200 µg 1 dd even werkzaam als 168 µg beclometason 2 dd. In twee kortdurende onderzoeken bleek fluticason 200 µg 1 dd effectiever te zijn dan oraal terfenadine 60 mg 2 dd.

Over niet-seizoengebonden rinitis zijn weinig gegevens bekend. In een zes maanden durend onderzoek bij allergische patiënten is fluticason 200 µg 1 dd even effectief gebleken als beclometason 168 µg 2 dd. In een ander onderzoek bleek na één jaar echter geen significant verschil in symptoomscore

te bestaan tussen fluticason 200 µg 2 dd en beclometason 200 µg 2 dd.

Er zijn geen vergelijkende gegevens over budesonide beschikbaar en ook geen gecontroleerde onderzoeken die de eenmaal daagse toediening van fluticason vergelijken met de eenmaal daagse van een ander glucocorticosteroïde.

Plaatsbepaling

Bij frequent optreden van allergische rinitis zal in eerste instantie profylaxe met intranasaal cromoglicinezuur de voorkeur hebben. Indien dit onvoldoende resultaat geeft, behoort lokaal gebruik van één van de glucocorticosteroïden tot de mogelijkheden. Tot nu toe zijn van fluticasonneusspray geen voordelen vastgesteld ten opzichte van de andere intranasale glucocorticosteroïden.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
fluticason andere corticosteroïden	Flixonase	300 µg	33,40 24,60-31,75

Fluvoxamine

Fevarin® (Duphar Nederland BV)
Tablet 50 en 100 mg

nieuwe indicatie: obsessief-compulsieve stoornis

Een obsessief-compulsieve of dwangstoornis wordt gekenmerkt door steeds terugkerende dwanggedachten of -handelingen. Onderzoeken hebben aangetoond dat met gedragstherapie in ongeveer 70% van de gevallen een verbetering wordt bereikt die na zes jaar nog waarneembaar is.

Na clomipramine is nu ook fluvoxamine voor deze indicatie geregistreerd. In enkele onderzoeken verbeterde fluvoxamine de symptomen significant effectiever dan een placebo, maar slechts de helft van de patiënten reageerde. Een meta-analyse van placebogecontroleerde onderzoeken bij een obsessief-compulsieve stoornis liet zien dat het aantal patiënten dat op fluvoxamine reageerde kleiner was dan dat op clomipramine. Flu-

voxamine (100-250 mg/dag) is verder in één onderzoek bij 66 patiënten gedurende zes weken direct vergeleken met clomipramine (100-250 mg/dag). Het effect van de twee behandelingen verschildte niet significant. Met fluvoxamine verbeterde de klachtenscore, die 26,1 aan het begin was, met gemiddeld 8,6 punten. Met clomipramine was dat bij een beginscore van 25,2 met 7,8 punten. Bij de gebruikte hoge doseringen treden vaak bijwerkingen op: met fluvoxamine bij 88% en met clomipramine bij 80% van de patiënten. Bij fluvoxamine kwamen het meest frequent voor: misselijkheid, hoofdpijn, slaperigheid, slapeloosheid, asthenie, koude rillingen en een droge mond. Fluvoxamine gaf ten opzichte van clomipramine minder vaak aanleiding tot anticholinerge bijwerkingen en seksueel dysfunctioneren, maar vaker tot hoofdpijn en slapeloosheid.

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 50 mg/dag gedurende een week. Daarna dient deze geleidelijk te worden verhoogd tot de gewoonlijk effectieve dosering van 100-200 mg/dag. De maximale dagdosis is 300 mg. Er zijn geen onderzoeken verricht om na te gaan hoe lang de behandeling met fluvoxamine moet worden voortgezet. Men kan er van uitgaan dat na staken van een succesvolle behandeling zonder anderzootige therapie de symptomen terug zullen keren.

Plaatsbepaling

Bij de behandeling van dwangstoornissen wordt met gedragstherapie bij ongeveer 70% van de patiënten een verbetering bereikt die na zes jaar nog waarneembaar is. Fluvoxamine en clomipramine zijn minder effectief dan gedragstherapie, belasten de patiënt vaak met bijwerkingen en geven na staken van een succesvolle behandeling aanleiding tot terugkeer van de symptomen. Geneesmiddelen zijn daarom alleen te overwegen bij een kleine groep patiënten, zoals zij die niet reageren op gedragstherapie of die een steuntje in de rug nodig hebben om deze te gaan volgen. Het is nog niet overtuigend aangetoond dat fluvoxamine even effectief is als clomipramine, terwijl de bijwerkingen

gen niet minder maar anders zijn. Het dure fluvoxamine kan men toepassen indien clomipramine niet wordt verdragen.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
fluvoxamine clomipramine	Fevarin merkloos, div. fabr. Anafranil	150 mg 150 mg	120,70 45,- 48,75

LET OP!

Acitretine (Neotigason®): na twee jaar nog in het lichaam?

Acitretine (Neotigason®) en het uit de handel genomen etretinaat (Tigason®) zijn teratogeen. Gebleken is dat acitretine kan worden omgezet in etretinaat dat zeer traag wordt uitgescheiden. Daarom is na gebruik van acitretine de termijn om niet zwanger te worden gesteld op twee jaar (*Gebu Prikbord 1991; 25:3*). De vraag is nu of deze periode voor iedere vrouw voldoende is, bij welke dosering er geen risico op teratogeniteit meer bestaat en of er in dit opzicht mogelijk een verschil is tussen acitretine en etretinaat.

De fabrikant heeft de haar bekende zwangerschappen bij het gebruik van beide middelen nader geanalyseerd.¹ Bij zwangerschap na het gebruik van etretinaat (n=173) werd bij acht vrouwen een typische, aangeboren afwijking geconstateerd aan de foetus of het kind. Deze vrouwen waren allen binnen twee jaar na staken van etretinaat zwanger geworden. De duur van het gebruik was gemiddeld 15 maanden en varieerde van 3 weken tot 45 maanden. Zwangerschap tijdens het gebruik (n=75) leverde bij 11 vrouwen eenzelfde uitkomst op. Na het gebruik van acitretine (n=67), dat gemiddeld 5 maanden had geduurd en varieerde van 6 weken tot 23 maanden, werden geen typische, aangeboren afwijkingen gevonden, tijdens het gebruik (n=8) één keer. Het aantal spontane abortussen was bij acitretine aanmerkelijk hoger dan bij etretinaat.¹ De fabrikant concludeert dat op grond van proefdieronderzoek geen dosering zonder risico op teratogeniteit bij de mens valt vast te stellen. Ook acitretine zou tijdens het eerste trimester

een groot risico vormen voor de foetus. Gedurende de twee jaar na staken zou dit echter klein zijn, kleiner voor acitretine dan voor etretinaat, en waarschijnlijk het risico in een normale populatie niet te boven gaan.¹ Uit deze gegevens valt het precieze risico van beide stoffen echter niet te bepalen. Er is immers niet bekend om hoeveel zwangerschappen het in totaal ging en hoe hiervan de afloop was. Bovendien dient te worden gewezen op de zeer variabele eliminatiehalveringstijd van etretinaat die 175 dagen kan bedragen.

In een ander, Nederlands onderzoek zijn bij 37 vrouwen (gem. 34 jaar) de concentraties van etretinaat, acitretine en β -cis-acitretine gemeten in zowel plasma als subcutaan vetweefsel.² Twintig van hen gebruikten nog steeds acitretine, waarvan 16 eerder etretinaat hadden gebruikt. De andere 17 waren 1 tot 29 maanden tevoren met acitretine gestopt en hiervan hadden 11 eerder etretinaat gebruikt. In plasma waren concentraties etretinaat aantoonbaar bij 45% van de gebruikers en bij 18% van hen die waren gestopt. In vetweefsel was dit echter 83% respectievelijk 86%! Indien in plasma dus geen etretinaat meer wordt aangetroffen, zegt dit niets over de mogelijke aanwezigheid ervan in vet. Beide stoffen waren aantoonbaar in vet, en soms ook in plasma. Dit was zelfs het geval bij de drie vrouwen die reeds twee jaar geen acitretine meer gebruikten en waarvan er één eerder geen etretinaat had gebruikt. Deze termijn is veel langer dan oorspronkelijk werd aangenomen.

De minimale teratogene concentraties etretinaat en acitretine zijn onbekend. Daarom is het aan te bevelen om bij vrouwen die zwanger willen worden en acitretine hebben gebruikt, eerst te onderzoeken of er nog concentraties in plasma en in vetweefsel aantoonbaar zijn. Dit laatste gebeurt doorgaans onder lokale verdoving in een polikliniek dermatologie door een pons-biopsie van de huid en het subcutane vet in de bil. Een periode van twee jaar na gebruik van acitretine lijkt voor sommige vrouwen te kort te zijn. Momenteel onderzoekt men of er problemen tijdens of na de zwangerschap bekend zijn van vrouwen die meer dan

twee jaar daarvoor waren gestopt met acitretine.

Zodra het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen over deze kwestie een standpunt heeft ingenomen, komen wij hierop terug.

1. Geiger JM, Baudin M, Saurat JH. Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology* 1994; 189: 109-116.
2. Sturkenboom MCJM, Jong-van den Berg LTW de, Cornel MC, Stricker BHCh, Wesseling H. Inability to detect plasma etretinate and acitretin is a poor predictor of the absence of these teratogens in tissue and after stopping acitretin treatment. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 229-235.

Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (BBG) signaleert:

Leverbeschadiging bij het gebruik van disulfiram

Disulfiram (Antabus®, Refusal®) wordt gebruikt als hulpmiddel om overmatig alcoholgebruik te verhinderen. De laatste jaren zijn ongeveer 20 gevallen van leverbeschadiging beschreven, waarbij niet zelden sprake was van een heftig verlopende hepatitis.¹ Het histologische beeld laat meestal hepatocellulaire veranderingen zien die afwijken van dat bij alcoholische leverbeschadiging.

Bij het BBG werd tweemaal melding gemaakt van levertoxiciteit tijdens het gebruik van disulfiram. De eerste melding betrof een 30-jarige man die sinds 15 jaar bekend was met alcoholmisbruik. Vier weken nadat hij begon met disulfiram 400 mg 1 dd en stopte met drinken, ontwikkelde de patiënt een progressieve icterus die gepaard ging met koorts en moeheid. De concentraties van de transaminasen en van het totale bilirubine waren sterk verhoogd. De virusserologie was negatief. De patiënt raakte in een coma hepaticum, ontwikkelde een status epilepticus bij een hepatische encefalopathie, vervolgens een hepatorenaal syndroom, waarna hij overleed. Bij obductie werden afwijkingen gevonden van het leverparenchym die pasten bij een massale necrotiserende hepatitis.

De tweede melding betrof een 42-jarige man, die sinds kort bekend was met alcoholmisbruik. Binnen één week nadat hij begon met disulfiram 250 mg 1 dd werd hij progressief icterisch. Een infectie werd uitgesloten. De leverenzymwaarden, die aanvankelijk sterk

waren verhoogd, bereikten vijf weken na het staken van disulfiram weer het normale niveau.

Omdat andere oorzaken werden uitgesloten of niet aangetoond en omdat er een tijdsrelatie bestond tussen de inname van disulfiram en de leverbeschadiging, wijst de differentiaal-diagnose in beide gevallen niet alleen op een alcoholische, maar ook op een medicamenteuze hepatitis.

1. Bartle WR, Fischer MM, Kereneyi N. Disulfiram induced hepatitis, report of two cases and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 834-837.

Impotentie en priapisme door geneesmiddelen

Niet zelden zijn geneesmiddelen de oorzaak van impotentie of priapisme (*Gebu* 1994; 28: 53-56). Dat kan aanleiding geven tot veel psychosociale problematiek en ongerustheid. Zodra een bepaald geneesmiddel door de patiënt als 'boosdoener' wordt gezien, kan therapie-ontrouw het gevolg zijn.

Het BBG ontving in de afgelopen negen jaar 72 meldingen van impotentie en 10 van priapisme als mogelijke bijwerking.¹ De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 49 jaar, waarbij de patiënten met impotentie als bijwerking gemiddeld ouder waren (50 j.) dan degenen met priapisme (44 j.). Van negen patiënten is bekend dat het opnieuw toedienen van het geneesmiddel resulteerde in het wederom optreden van de bijwerking. Met in totaal 22 meldingen van impotentie treden de ACE-remmers als groep het meest op de voorgrond. Geneesmiddelen waarvan meer dan één keer impotentie werd gemeld, waren: enalapril (10), captopril (8), ranitidine (7), fluvoxamine (4), lisinopril (3), clomipramine (2), felodipine (2), isoniazide (2) en metoprolol (2). Priapisme werd in vier gevallen toegeschreven aan het gebruik van zuclopentixol.¹

Sommige patiënten brengen hun seksueel dysfunctioneren niet gemakkelijk ter sprake. Wellicht zullen ze wel op eigen initiatief het gebruik van een 'verdacht' geneesmiddel staken. Daarom verdient het aanbeveling om bij de evaluatie van een behandeling naar eventuele problemen op dit ge-

bied te informeren. Bij impotentie speelt waarschijnlijk vooral het probleem van de therapie-ontrouw een rol. Priapisme kan ernstig verlopen en noopt eerder tot staken van het geneesmiddel. Soms is chirurgisch ingrijpen noodzakelijk.

1. Meinhardt W, Ottervanger JP, Lycklama à Nijeholt AAB, Zwartendijk J. Erectiestoornissen en priapisme door geneesmiddelen. Ned Tijdschr Geneesk 1995 [in druk].

ALLERLEI

Helicobacter pylori en het maagulcus

De rol van *Helicobacter pylori* bij het ulcus duodeni is al langer bekend (Gebu 1991; 25: 42-45), maar de laatste tijd wordt ook het belang ervan bij het maagulcus steeds duidelijker.

Aan een onderzoek namen 85 patiënten deel met een endoscopisch vastgesteld, niet door een NSAID veroorzaakt, maagulcus en een, via een kweek bepaalde, infectie met *H. pylori*.¹ Zij werden willekeurig ingedeeld in twee behandelingsgroepen. De ene groep kreeg gedurende één week een tripeltherapie bestaande uit 4 dd bismutsubcitraat 120 mg, tetracycline 500 mg en metronidazol 400 mg. De andere groep kreeg gedurende vier weken 1 dd omeprazol 20 mg. Na vijf weken verschilde het aantal patiënten bij wie geen *H. pylori* meer aantoonbaar was significant: 91% in de groep met de tripeltherapie en 13% in die met omeprazol. De mate van ulcusgenezing was niet significant verschillend: 84% bij de tripeltherapie en 73% bij omeprazol. Na negen weken was dit evenmin het geval, namelijk 96% bij de tripeltherapie en 95% bij omeprazol. De pijn aan het begin van de behandeling verdween met omeprazol sneller (gem. $1,9 \pm 2,6$ dagen) dan met de tripeltherapie (gem. $3,6 \pm 3,0$ dagen). Dit verschil was significant, maar er was sprake van een grote overlap van de spreiding. In beide behandelingsgroepen staaakte 11% van de patiënten de behandeling. Na een jaar was in de omeprazolgroep bij 52% van de patiënten een recidiefocus opgetreden, significant vaker dan met de tripeltherapie (5%). De aanwezigheid van *H. pylori* is de belangrijkste voor-

speller voor recidivering van het ulcus. Bij 85% van de patiënten met een recidiefocus werd deze vastgesteld.

Uit dit onderzoek kan men concluderen dat bij de behandeling van een, niet door een NSAID veroorzaakt, maagulcus waarbij *H. pylori* is vastgesteld, met een tripeltherapie gedurende één week het ulcus even goed genas als met omeprazol gedurende vier weken. Na één jaar was bij de tripeltherapie het aantal recidieven aanzienlijk geringer (5%) dan met omeprazol (52%).

1. Sung JJY, Chung SCS, Ling TKW, Yung MY, Leung VK, Enders KWN et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. New Engl J Med 1995; 332: 139-142.

FTO

Onderzoek naar het voorschrijfgedrag

Sinds 1 februari jl. is aan de Faculteit Geneeskunde te Groningen de leerstoel 'Gezondheidszorg, in het bijzonder betreffende het geneesmiddelengebruik' ingesteld. In haar oratie liet mw prof. dr F.M. Haaijer-Ruskamp weten zich vooral bezig te zullen houden met de manier waarop de arts beslissingen neemt ten aanzien van de farmacotherapie.¹ In ons land gaan artsen over het algemeen op een goede wijze om met het voorschrijven van geneesmiddelen. In vergelijking met het buitenland worden hier relatief weinig, maar wel relatief dure geneesmiddelen voorgeschreven. Tussen artsen onderling zijn echter veelvuldig grote verschillen in voorschrijfgedrag geconstateerd. Het vergelijken van voorschrijfpatronen is zinvol, maar om de kwaliteit en de doelmatigheid ervan te kunnen interpreteren, moet meer bekend zijn over de bijbehorende indicatie. Daarom wordt momenteel onderzocht of het mogelijk is om gegevens over de indicatie uit elektronische medische dossiers te koppelen aan cijfers over het voorschrijven.

Het is ook van belang om fundamenteel inzicht te ontwikkelen in de totstandkoming van het voorschrijfpatroon. De criteria voor het maken van een keuze zijn deels gebaseerd op de eigenschappen van de verschillende

geneesmiddelen, zoals de effectiviteit, de bijwerkingen, de toedieningsvorm en de kosten. Daarnaast spelen ook de opvattingen van collegae en apothekers een rol, evenals de vraag van de patiënt. Aan de hand van hypothetische casusbeschrijvingen wordt bijvoorbeeld geprobeerd te achterhalen welke patiëntenkenmerken leiden tot een specifieke therapiekeuze.

Om het voorschrijfgedrag te veranderen is het bieden van informatie alleen, hoe belangrijk ook als basis, onvoldoende. Het is nodig om artsen bewust te maken van de manier waarop ze kiezen en de wenselijkheid daarvan ter discussie te stellen, bijvoorbeeld door te vergelijken met wat geldt als standaard. Door het terugkoppelen van prescriptiegegevens en de bespreking daarvan met directe collega's kunnen eventuele ongewenste gewoonten worden doorbroken. Het is belangrijk hier ook bij te betrekken welke achterliggende redenen hebben geleid tot een bepaalde therapie. Het FTO biedt hiertoe een goede structuur, die nu moet worden geëvalueerd. Ook is het tijd voor een uitbouw van deze structuur naar de tweede lijn om tot een betere aansluiting van de farmacotherapie te komen met de eerste lijn.

Haaijer-Ruskamp FM. Op het snijvlak van wetenschap en klinische realiteit. Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar Gezondheidszorg, in het bijzonder betreffende het geneesmiddelengebruik, 31 januari 1995.

KOSTE-WAT-HET-KOST?

Kostenstijging en het GVS

In het door de Ziekenfondsraad in juni 1994 uitgebrachte advies 'Kostenbeheersing farmaceutische hulp' staan diverse overzichten van de volume- en kostenontwikkeling van het geneesmiddelengebruik voor rekening van de AWBZ over de periode 1990-1992. Het is nu mogelijk deze gegevens te actualiseren met cijfers uit 1993:

Apotheekinkoopkosten in guldens per 1000 ziekenfondsverzekerden			
1990	1991	1992	1993
188.469	202.412	221.768	253.616
stijging in %:	+ 7,4%	+ 9,6%	+ 14,4%

© GIP/Ziekenfondsraad

Men kan constateren dat de apotheekinkoopkosten in 1993 ten opzichte van 1990 met bijna 35% zijn gestegen. Dat is een gemiddelde stijging van 10,5% per jaar.

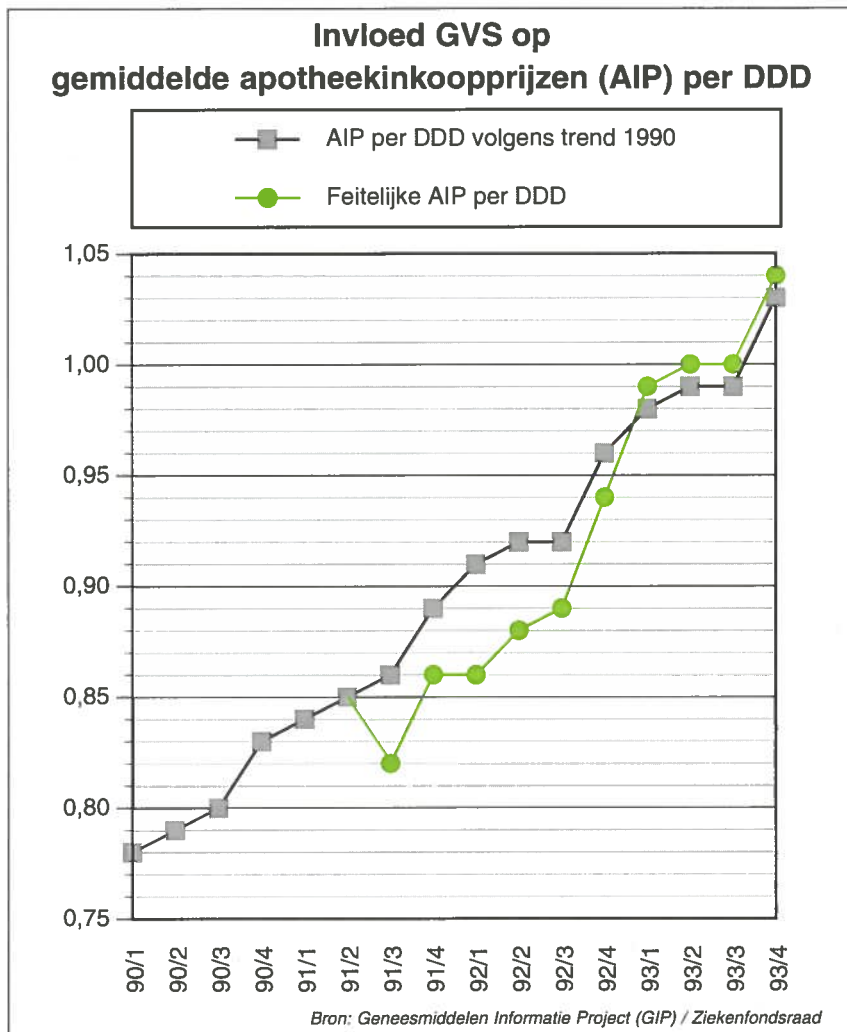
De oorzaak hiervan moet niet zozeer worden gezocht in een toename van het gebruik of in een stijging van de prijzen. Mede als gevolg van de introductie van het GVS was veeleer sprake van een zekere prijsdaling. Voorts vond een kleine stijging plaats van het geneesmiddelengebruik met 3% per jaar, gemeten als aantal standaarddagdoseringen (DDD).

De stijging van de apotheekinkoopkosten moet vooral worden gezocht in een verschuiving naar het gebruik van relatief dure geneesmiddelen. Zo'n verschuiving doet zich bijvoorbeeld voor binnen de antidepressiva en bij middelen ter behandeling van peptische aandoeningen. Deels betreft het naar verhouding nieuwe middelen, die bij de introductie een hoge prijs meekregen.

Het rapport 'Kostenbeheersing farmaceutische hulp' bevat ook een grafiek waaruit is af te lezen welke invloed de invoering van het GVS heeft gehad op de ontwikkeling van de apotheekinkoopkosten. De grafiek vergelijkt de feitelijke ontwikkeling met de trend zoals die bij een ongewijzigd beleid, op grond van cijfers uit de zes kwartalen voorafgaand aan het GVS, verwacht had kunnen worden. Met de nodige voorzichtigheid gehanteerd, geeft deze trendmethode een indicatie over het GVS-effect. De vraag hoe de prijsstelling van nieuwe geneesmiddelen zou zijn geweest zonder het GVS blijft buiten beschouwing. Hier volgt een actualisatie van de grafiek.

De grafiek maakt de invloed van het GVS, dat in juli 1991 werd ingevoerd, onmiskenbaar zichtbaar. In het derde kwartaal van 1991 is sprake van een sterke daling van de apotheekinkoopkosten per DDD, terwijl op grond van de trend een lichte stijging kon worden verwacht. Het verschil tussen trend en feitelijke ontwikkeling neemt echter in de loop der tijd af. In 1993 vindt een omslag plaats en liggen de gemiddelde kosten hoger dan op grond van de trend zou kunnen worden verwacht.

De besparing die het GVS in 1991



tweeëg bracht, wordt geraamd op 65 miljoen. Hiervan was ongeveer 9 miljoen afkomstig van door de patiënt betaalde eigen bijdragen. In 1991 had het GVS alleen betrekking op de kosten van ziekenfondsverzekerden gedurende de laatste helft van het jaar. Doordat de farmaceutische hulp in 1992 onder de AWBZ werd gebracht, werd het GVS eveneens van toepassing op de kosten van particuliere verzekerden. Over 1992 wordt de besparing becijferd op 150 miljoen (aandeel eigen bijdragen: 31 milj.) en voor 1993 op 19 miljoen (aandeel eigen bijdragen 50 milj.). Dit betekent dat in 1993 de besparing van het GVS alleen nog dankzij de eigen bijdragen positief uitvalt.

Door het GVS voelden fabrikanten zich genooddaakt om de prijzen aan te passen aan de geldende limieten. Dit resulteerde voor nogal wat geneesmiddelen in prijsverlagingen. Anderzijds werd getracht dit te compenseren door prijsverhogingen van ge-

neesmiddelen die niet in het GVS zijn ingedeeld (bijlage 6, regeling farmaceutische hulp) en door de prijs van reeds ingedeelde, relatief goedkope geneesmiddelen te laten stijgen tot de limietprijs.

Uit bovenstaande gegevens komen aanwijzingen dat het GVS heeft bijgedragen aan een daling van de kosten voor farmaceutische hulp. Dat effect lijkt echter tijdelijk te zijn doordat het na verloop van tijd is overschaduwd door compensatoire mechanismen, zoals een verschuiving naar het gebruik van relatief dure geneesmiddelen.

GVS IN HET KORT

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

NB. Plaatsing van een product in het

GVS hoeft niet automatisch te betekenen dat het al in de handel is.

Ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Gyno-Miconazolnitraat vaginale crème 20 mg/g is de eerste generieke presentatievorm van het merk Gyno-Daktarin® met het antimycoticum miconazolnitraat als werkzaam bestanddeel.

Clomipramine dragees 10 mg en 25 mg, en maagsapresistente **tabletten 75 mg** met vertraagde afgifte zijn de eerste generieke presentatievormen van het antidepressivum met het merk Anafranil®.

Neoral® capsules 25 mg en 100 mg, en **drank 100 mg/ml**, met als werkzaam bestanddeel het immunosuppressivum ciclosporine, worden in een nieuwe groep op bijlage 5 geplaatst samen met de andere ciclosporine bevattende geneesmiddelen.

PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

Falende vergelijkingen met Prezal®

Bij de introductie van de protonpompremmer lansoprazol (Prezal®) luidde de conclusie in *Gebu* 1993; 27: 88 dat het in effectiviteit gelijk is aan omeprazol (Losec®). Ook de aard van de bijwerkingen is nagenoeg gelijk aan die van omeprazol onmiddellijk na de introductie. Een nadeel van lansoprazol is het beperkte indicatiegebied aangezien het niet is geregistreerd voor het Zollinger-Ellison-syndroom noch voor de onderhoudsbehandeling van reflux-oesofagitis.

Desondanks beweerden de fabrikanten Janssen Pharmaceutica BV en Roussel BV dat lansoprazol een aantal voordelen zou hebben ten opzichte van omeprazol. Bij reflux-oesofagitis zou het de symptomen sneller verlichten en minstens even hoge genezingspercentages geven; bij ulcus duodeni zou het leiden tot een snellere genezing, en bij ulcus ventriculi tot hogere genezingspercentages, waarbij bovendien de pijn eerder zou verdwijnen. Daarnaast zou er in vitro een vier keer zo sterk effect tegen *Helicobacter pylori* bestaan en zou een com-

binatie met antibiotica hogere eradicaatiepercentages geven. Tenslotte zou er geen enkel nadeel bestaan ten opzichte van de gangbare therapie. Deze beweringen waren opgenomen in de zogenaamde 'Deventer-lijst' die algemene, (bio)farmaceutische en therapeutische informatie bevat. De lijst wordt door de fabrikant opgesteld volgens de normen van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, maar er vindt geen toetsing op de juistheid van de informatie plaats.

De firma Astra Pharmaceutica BV diende een klacht in bij de door Nefarma in het leven geroepen Raad voor de Geneesmiddelenaanprijzing. Een jaar later, terwijl ondertussen de campagne gewoon doorliep, kwam de Raad tot de conclusie dat de klacht in al haar onderdelen gegrond was. Men overwoog daarbij dat de juistheid van een claim aangaande de werking van een produkt in vergelijking met een ander produkt dient te worden aangetoond met de resultaten van, in het algemeen, tenminste twee vergelijkende onderzoeken. Deze dienen onafhankelijk van elkaar en conform algemeen aanvaarde wetenschappelijke normen te zijn uitgevoerd. De volledige onderzoeksgegevens dienen te zijn gepubliceerd en hieruit moet de juistheid van de claim eenduidig blijken. Tenslotte mag dit niet worden tegengesproken door de resultaten van andere onderzoeken.

De Raad verzocht de firma's Roussel BV en Janssen Pharmaceutica BV om de misleidende vergelijkingen te rectificeren. Omdat zij hieraan geen gevolg gaven, moest de rechter er aan te pas te komen en deze stelde Roussel BV en Janssen Pharmaceutica BV volledig in het ongelijk. Op al de genoemde punten hebben zij nu hun beweringen moeten rectificeren.

Het voorbeeld van Prezal® leert dat ook objectief ogend informatie-materiaal, zoals de 'Deventer-lijst', misleidende promotionele claims kan bevatten. Het zou wenselijk zijn dat de Raad voor de Geneesmiddelenaanprijzing voortaan veel sneller tot een uitspraak komt. Nog beter zou het zijn wanneer deze Raad, of een andere, onafhankelijke instan-

tie, voorafgaande aan de publikatie al het promotionele materiaal zou beoordelen op de aanwezigheid van onjuiste informatie en onterecht geclaimde voordelen.

BOEKENPLANK

Geneesmiddelen en ouderen

Het aantal mensen van 65 jaar en ouder zal in ons land in de komende 40 jaar naar verwachting toenemen van 2,4 tot 3,8 miljoen. Van de 65- tot 69-jarigen gebruikt de helft één of meer geneesmiddelen. Van de 80- tot 84-jarigen is dat driekwart en van de mensen boven de 89 jaar bijna iedereen. Ook het gemiddeld gebruik stijgt met de leeftijd: van gemiddeld 1,4 geneesmiddelen per dag in de groep van 65-69 jaar tot 3,9 bij personen van 90 jaar en ouder.¹

Daarnaast heeft het verminderd functioneren van de oudere mens ook gevolgen voor de behandeling met geneesmiddelen zelf. Daarom heeft een commissie van de Gezondheidsraad een rapport uitgebracht over vraagstukken rond het geneesmiddelengebruik door ouderen en, waar nodig, aanbevelingen gedaan ter verbetering van de situatie.²

De commissie is van mening dat het instellen van de juiste dosering bij de oudere patiënt een meer individuele benadering vereist dan bij de jongere. Voor een grote groep geneesmiddelen geldt: 'start laag, ga traag'. Dat wil zeggen: start met een lage dosering en verhoog deze pas, met kleine stapjes, bij het uitblijven van het gewenste effect en van ongewenste bijwerkingen. Een illustratie van onnodig geneesmiddelengebruik en onnodige bijwerkingen vormen de benzodiazepinen, die door ruim één op de drie ouderen regelmatig worden gebruikt. Uit onderzoek blijkt dat deze vaak te hoog worden gedoseerd met als gevolg een verhoogde kans op sufheid en spierverlaging, met name bij de langwerkende middelen. Dit vergroot het risico op vallen en dus van fracturen die vaak het levenseinde van de oudere patiënt inluiden. Overigens komt ook onderbehandeling voor, vaak vanuit de opvatting dat veel aandoeningen onvermijdelijk bij de ouderdom horen

en daarom geen behandeling behoeven.

De commissie meent dat onnodige medicatie kan worden tegengegaan door een zorgvuldige, op de individuele patiënt gerichte benadering door de voorschrijver, gevolgd door een regelmatige evaluatie van de doelmatigheid en doeltreffendheid ervan. Daarbij heeft de apotheker met behulp van zijn geneesmiddelenregistratie (medicatiebewaking) een eigen rol en een signalerende taak. Het rapport bepleit om de arts toegang te geven tot die geneesmiddelenregistratie in de apotheek. Geneesmiddelen die de patiënt van elders betrekt worden echter niet in dat systeem opgenomen. De verouderende patiënt zal niet altijd in staat zijn om informatie te verstrekken over de geneesmiddelen die buiten de arts en apotheek om zijn aangeschaft. Daarom beveelt de commissie aan om zoveel mogelijk gebruik te maken van de informatie van anderen, zoals familie en wijkverpleging. Het geneesmiddelenpaspoort wordt als achterhaald beschouwd en onderzoek naar de mogelijkheden van registratie met een smart-card wordt aanbevolen.

De commissie bepleit meer aandacht in de opleiding van arts en apotheker voor de behandeling van de ou-

dere mens met geneesmiddelen, de gerontofarmacotherapie. In het Farmacotherapeutisch Kompas, het Geneesmiddelenbulletin en andere vakbladen zou dit onderwerp meer aandacht moeten krijgen, hetgeen eveneens geldt voor het FTO.

De voorlichting door de arts aan de oudere patiënt zal doorgaans meer tijd vergen dan aan de jongere. De apotheek speelt daarin een eigen rol, waarbij wordt gepleit voor een aparte spreekkamer voor het geven van voorlichting. Een klinisch geriater kan een belangrijke adviseur zijn voor zowel de huisarts, de specialist als de patiënt. De wijkverpleegkundige kan binnen de sociale omgeving van de patiënt als intermediair dienen. De commissie acht de huidige fabrieksbijsluiters uit het oogpunt van informatieoverdracht ongeschikt.

De commissie meent dat, voordat tot de registratie van een nieuw geneesmiddel wordt overgegaan, er ook gegevens bekend moeten zijn uit onderzoek onder oudere patiënten. Aangezien bij ouderen het verband tussen symptoom en geneesmiddelenwerking vaak minder duidelijk is dan bij jongeren, is 'postmarketing surveillance' voor het opsporen van bijwerkingen bij hen minder geschikt. Desalniettemin beveelt de commissie toch

aan om ook voor geneesmiddelen bij ouderen van dit instrument gebruik te maken.

Tenslotte wordt gepleit voor meer onderzoek naar het verouderingsproces en de daarbij behorende veranderingen in lichaamsfuncties. De resultaten moeten leiden tot betere mogelijkheden om bij de individuele patiënt de juiste combinatie van geneesmiddelen in de juiste dosering te kunnen voorschrijven. Middelen waarvan wordt beweerd dat ze het verouderingsproces uitstellen of vertragen, spelen daarbij geen rol. De commissie kent geen enkel middel waarvoor dit vermogen wetenschappelijk is aangetoond.

1. Herings RMC, Heerdink ER, Bakker A. Ouderen en gecombineerd gebruik van geneesmiddelen. Pharm Weekbl 1993; 128: 1498-1500.
2. Gezondheidsraad: Commissie Gerontofarmacotherapie. Geneesmiddelen en ouderen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994: publikatie nr 1994/29, ISBN 90-55-49-058-X.

HARTELIJK DANK (2)

Voor hun bijdrage in 1994 danken wij ook:

mw drs M Danz
drs CFH Rosmalen
dr S Thomas

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 CJ de Groot, kinderarts/Amsterdam
dr JVTH Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam
dr TJK Havinga, huisarts/Delfzijl
dr MJAJM Hoes, zenuwarts/Tiel
ACJ van der Hoeven, huisarts/Avenhom
dr ALM Kerremans, internist/Helmond
dr J de Koning, kinderarts/Rijswijk
dr JFF Lekkerkerker, internist/Enschede
mw dr K Meeter, cardioloog/Rotterdam
dr ILD Nauta, cardioloog/Nijmegen
mw dr BCP Polak, oogarts/Rotterdam
prof dr AJ Porsius, farmacoloog/Utrecht
RW Zaadnoordijk, arts/tandarts/kaakchirurg/
Warmond

Redactiecommissie

prof dr E van der Does (voorzitter), huisarts/
Rotterdam

W Blijleven, arts/Utrecht
H Buurma, apotheker/Leiden
prof dr MNG Dukas, adviseur/Washington (VS)
mw dr LTW de Jong-van den Berg, apotheker/
Groningen

dr JWA van Loenhout, internist/Nijmegen
prof dr JP Nater, dermatoloog/Heerde
mw M Pannevis, apotheker/Rotterdam

Redactie bureau

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.

Extra nummer f 7,50 (incl. verzendkosten). Opgave abonnementen en adreswijzigingen aan het redactie-adres.

Opbergbanden

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

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, 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

