

Interacties van geneesmiddelen: achtergronden en klinische betekenis*

Ruim 20 jaar geleden verscheen in *Gebu* 1974; 8: 13-30 voor het laatst een overzichtsartikel over geneesmiddeleninteracties. Hoewel bestaande interacties niet 'verouderen', is in de tussentijd het inzicht in de mechanismen van interacties vergroot. Van sommige geneesmiddelen, die reeds enige tijd op de markt zijn, zijn voorts nieuwe interacties bekend geworden. Ook hebben recent op de markt gekomen geneesmiddelen nieuwe interacties gegenereerd.

Een interactie van geneesmiddelen is een onderlinge wisselwerking, waardoor de effectiviteit of de toxiciteit van één of meer van de geneesmiddelen verandert. Uit onderzoeken blijkt dat geneesmiddeleninteracties frequent voorkomen. Het aantal potentiële interacties varieert bij ziekenhuispatiënten van 2-30% en bij poliklinische patiënten van 9-70%. Statistisch gezien loopt een patiënt die zeven verschillende geneesmiddelen gebruikt, risico op tenminste één interactie. Het vaststellen van een potentiële interactie door de voorschrijver of apotheker betekent niet dat deze ook altijd klinisch relevant is, dat geldt slechts voor ongeveer 1% van de gevallen.¹

Dit artikel gaat in op de interacties tussen geneesmiddelen onderling. Buiten beschouwing blijven de interacties met voedsel² en alcohol.³ Dat geldt ook voor de interacties die de bereiding of de receptuur van geneesmiddelen betreffen en voor de wisselwerking van geneesmiddelen met biochemische, lichaamseigen stoffen, alsmede die met radioactieve farmaca.⁴

Interacties

Een interactie kan zowel de hoofd- als de bijwerking(en) betreffen en kan gewenst of ongewenst zijn.⁵ Van gewenste geneesmiddeleninteracties wordt klinisch gebruik gemaakt. Een voorbeeld is de combinatie van trimethoprim met sulfamethoxazol. Deze werkt synergistisch, dat wil zeggen dat de afzonderlijke bestanddelen elkaar versterken. Een ander voorbeeld is de combinatie van een thiazide met een kaliumsparend diureticum, zoals triamteren of amiloride. Deze wordt in de praktijk toegepast om het kaliumverlies door het thiazidediureticum te compenseren.

Dit artikel beperkt zich verder tot geneesmiddeleninteracties die ongewenst zijn. Deze kunnen ontstaan als twee geneesmiddelen elkaar tegenwerken (bv. agonist-antago-

nist). Het combineren van middelen met een al dan niet gedeeltelijk dezelfde werking kan een ongewenst, groter klinisch effect geven of het effect van beide verzwakken. Een gevolg van een ongewenste interactie kan een versterking of verzwakking zijn van de effecten van één van de geneesmiddelen of van beide.

Mechanismen geneesmiddeleninteracties

Geneesmiddeleninteracties kunnen farmacokinetisch en/of -dynamisch van aard zijn. Farmacokinetische interacties hebben betrekking op wijzigingen in de absorptie, de distributie, het metabolisme en/of de eliminatie van het geneesmiddel. De wijzigingen zijn vast te stellen door concen-

PRIKOBORD

NIEUWE GENEESMIDDELEN

Formestan (Lentaron®) bij borstkanker.....	51
Atovaquon (Wellvone®) bij <i>Pneumocystis carinii</i> -pneumonie.....	52

LET OP!

Ernstige aritmieën na intraveneus erytromycine.....	52
Verkeerd gebruik van salmeterol.....	53

ALLERLEI

NSAID's en pijn bij kanker.....	53
Foliumzuur als aanvulling op methotrexaat.....	53

FTO

Antibiotica bij luchtweginfecties.....	54
--	----

KOSTE-WAT-HET-KOST?

Prijsverschillen tussen macroliden.....	55
---	----

GVS IN HET KORT

Wijzigingen per 1 april 1995.....	56
-----------------------------------	----

PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

Haastige spoed met Ceclor® is zelden goed.....	56
--	----

BOEKENPLANK

Patiënteninformatie over zelfzorggeneesmiddelen.....	56
--	----

* Prof. dr JRB Brouwers, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

tratiemeting van het geneesmiddel in lichaamsvloeistoffen.

Farmacodynamische interacties kunnen ontstaan doordat verschillende geneesmiddelen op dezelfde receptoren aangrijpen. Hierbij is dan sprake van een competitief agonisme of antagonisme. Ze ontstaan ook als het gaat om verschillende receptorsystemen en wel in die gevallen, waarbij geneesmiddelen via verschillende biologische systemen een zelfde soort effect bewerkstelligen. Een voorbeeld hiervan is de obstiperende werking van butylscopolamine en van verapamil. Ook veranderingen in fysiologische omstandigheden of biochemische agentia kunnen farmacodynamische interacties veroorzaken. Deze zijn veel moeilijker vast te stellen dan de farmacokinetische, omdat ze niet gepaard gaan met veranderde plasmaconcentraties. Soms concludeert men daarom dat een interactie farmacodynamisch is uitsluitend op grond van de klinische verschijnselen of van wijzigingen in de biochemische variabelen.

Farmacokinetische interacties

Absorptie. Metaalionen kunnen een complex of een andere verbinding met geneesmiddelen vormen. Deze verbinding 'metaal-geneesmiddel' wordt slechter geabsorbeerd dan het ongebonden geneesmiddel. Voorbeelden van dergelijke metaalionen zijn: Al^{3+} -ionen uit antacida of sucralfaat; Bi^{3+} -ionen uit bismutsubcitraat; Fe^{2+} -ionen uit ferrosulfaat of -fumaraat, en Ca^{2+} -ionen uit calciumverbindingen. Zo kan de absorptie van (fluoro)chinolonen verminderen door de gelijktijdige inname van antacida, sucralfaat of Fe^{2+} -verbindingen.⁶ Een ander voorbeeld is de verminderde absorptie van tetracyclinen door de gelijktijdige inname van calcium, aluminium-, ijzer- of bismutverbindingen. Met doxycycline zijn de effecten echter geringer dan met de andere tetracyclinen, de combinatie met ijzer uitgezonderd. Verder vermindert de absorptie van methyldopa en levodopa door gelijktijdige inname van ijzerverbindingen, en die van bifosfonaten door antacida en calciumverbindingen. Fluoride wordt door calcium gebonden tot het onoplosbare calciumfluoride.

Adsorberende stoffen. De interacties die de absorptie verstoren zijn relevant wanneer het geneesmiddel hierdoor niet of onvoldoende in de algemene circulatie komt. Meestal is de interactie te voorkómen door de toedieningstijd tussen de beide middelen voldoende lang te maken (min. 3 uur). Adsorberende stoffen, zoals geactiveerde kool, sucralfaat, colestyramine en colestipol, kunnen laaggedoseerde geneesmiddelen zo sterk binden dat deze niet worden geabsorbeerd. Voorbeelden zijn thyroxine, digoxine, cumarinen en oestrogenen (bv. in de anticonceptiepillen). Omdat deze geneesmiddelen eenmaal daags worden toegediend, kan men voor de zekerheid het beste een interval van zes uur tussen de inname aanhouden om de interactie te vermijden.

Maag-darmmotiliteit. Geneesmiddelen die de motiliteit van het maag-darmkanaal beïnvloeden, kunnen de absorptiesnelheid van andere geneesmiddelen veranderen. Motiliteitsbevorderende stoffen, zoals metoclopramide, domperidon en cisapride, kunnen bijvoorbeeld de absorptie van ergotamine verminderen doordat ze de darmpassa-

ge versnellen. Anticholinergica of opioïden kunnen daarentegen de maag-darmmotiliteit verminderen. Hierdoor neemt de absorptiesnelheid af, maar de totaal geabsorbeerde hoeveelheid toe. Dit laatste is relevant bij geneesmiddelen waarvan een snel therapeutisch effect gewenst is, zoals bij acute pijn.

Bacteriële splitsing. Voor een aantal geneesmiddelen is een intacte darmflora van belang. Een verstoring ervan door bijvoorbeeld breed-spectrumantibiotica kan de werking van deze geneesmiddelen verminderen. Zo is het effect van de 'pro-drugs' sulfasalazine en olsalazine afhankelijk van de splitsing door bacteriële enzymen, waarbij 5-aminosalicylzuur (5-ASA) als werkzame stof vrijkomt. Indien de darmflora is verstoord, kan de mate van splitsing zijn afgenomen. Ook de werking, en dus de betrouwbaarheid van de anticonceptiepillen, kan afnemen door verstoring van de darmflora. Dit beïnvloedt namelijk de enterohepatische kringloop van de oestrogenen negatief. Hierbij vindt uitscheiding van de oestrogenen plaats in de vorm van conjugatie in de darm, vervolgens hydrolyse door de darmflora en tenslotte opnieuw resorptie in de darm.⁷

pH in de maag. Sommige geneesmiddelen zijn voor hun absorptie afhankelijk van een bepaalde pH in de maag. Het antimycoticum ketoconazol bijvoorbeeld wordt goed geabsorbeerd vanuit een zure maaginhoud bij een $pH < 3$, maar vrijwel niet bij een $pH > 6$. Hetzelfde geldt in mindere mate voor itraconazol. Co-medicatie met antacida, H_2 -antagonisten en protonpompremmers kunnen daarom de absorptie van ketoconazol geheel of gedeeltelijk verhinderen. Bisacodyldragees bevatten een zuurresistente omhulling om irritatie van het maagslijmvlies door de werkzame stof te voorkomen. Bij een te hoge pH, door bijvoorbeeld antacida, lost de omhulling op en dit kan dan irritatie veroorzaken. Sommige andere geneesmiddelen hebben een pH-afhankelijk afgiftepatroon. Bij een te hoge pH in de maag kan het geneesmiddel dan bijvoorbeeld versneld in de dunne darm vrijkomen. Het gevolg kan zijn een te snelle absorptie en (te) hoge plasmaconcentraties, of het middel komt in onvoldoende hoeveelheden op de plaats waar het werkzaam moet zijn, bijvoorbeeld de dunne darm. Een voorbeeld is het 5-ASA-preparaat mesalazine-Eudragit S.

Distributie. Na absorptie verdeelt het geneesmiddel zich over de lichaamsvloeistoffen en de weefsels. Sommige geneesmiddelen binden zich aan plasma-eiwitten, waarbij ze soms in staat zijn een ander geneesmiddel van zijn plasma-eiwitbinding te verdringen. De vrije fractie van het verdrongen geneesmiddel neemt daardoor toe. Aangezien de werking van een geneesmiddel wordt bepaald door de vrije fractie kan hierdoor in korte tijd het effect sterk toenemen. Dit type geneesmiddeleninteractie is vrijwel nooit klinisch relevant, omdat er compensatiemechanismen in werking treden door een toegenomen metabolisme en/of een verhoogde eliminatie. Hierdoor ontstaat snel een nieuwe evenwichtstoestand, uitzonderingen daargelaten, zoals bij een afgenomen nier- of leverfunctie. Bij geneesmiddelen waar een kortdurende, hoge plasmaconcentratie gevaarlijk is, kan de interactie wél klinisch relevant zijn. Een voorbeeld is de verdringing van methotrexaat van zijn eiwitbinding door de gelijktijdige toediening van salicylzuur. Toxische

methotrexaatconcentraties hebben bij enkele patiënten zeer ernstige bijwerkingen veroorzaakt.⁸

Metabolisme. De remming of inductie van enzymprocessen in de lever of andere organen is een belangrijke oorzaak van geneesmiddeleninteracties. Remming van de leverenzymen zal hogere concentraties van de werkzame stof geven en daarmee een te sterk effect. Inductie van de leverenzymen leidt daarentegen tot een snellere metabolisatie en een geringer effect.

In de lever is het cytochroom P-450 enzymstelsel verantwoordelijk voor de oxidatieve omzetting van geneesmiddelen. Het heeft diverse subsystemen die ieder een eigen rol kunnen spelen. De specifieke remming of inductie van één van de subsystemen, verklaart de verschillen in het optreden van geneesmiddeleninteracties. Zo remt omeprazol cytochroom P-450 enzymen uit subklasse IIc, die nodig zijn voor de omzetting van onder meer diazepam en fenytoïne. Het remt echter niet de enzymen uit subklasse Ia, die nodig zijn voor het omzetten van theofylline, en die uit subklasse IIIa voor het omzetten van ciclosporine of kinidine.

Remming van de metaboliserende enzymen door geneesmiddelen komt veel voor. Deze begint zodra een voldoende hoge concentratie van het geneesmiddel in de lever aanwezig is. Het effect is maximaal na ongeveer vijfmaal de halveringstijd. Geneesmiddelen met een korte eliminatiehalveringstijd zullen de interactie dan ook vrij snel geven, terwijl middelen met een lange eliminatiehalveringstijd pas na enige tijd merkbare effecten geven. Na staken van een middel dat enzymremming veroorzaakt, kan men het omgekeerde effect verwachten. Geneesmiddelen met een bepaalde chemisch functionele groep geven vrijwel altijd aanleiding tot enzymremming, zoals cimetidine, omeprazol, ciprofloxacine, itraconazol, ketoconazol en metronidazol.

Enzyminductie, waardoor de metaboliserende enzymen harder gaan werken, treedt veelal pas na twee tot drie weken op, zodat effecten op de co-medicatie, zoals een verminderde werking, pas na enige tijd meetbaar zijn. Na staken van een enzyminducerend middel kan het wel enige weken duren voordat het effect is verdwenen. Een uitzondering vormt de enzyminductie door rifampicine, dat een korte aanloop- en afbouwtijd heeft. In tabel 1 staan de middelen die enzymremming of -inductie geven.

1. Geneesmiddelen die enzyminductie en -remming geven⁹

enzyminductie		
carbamazepine	fenytoïne	
fenobarbital/primidon	rifampicine	
enzymremming		
allopurinol	diltiazem	orale anticonceptiva
amiodaron	erytromycine	sulfonamiden
azapropazon	fenylbutazon	tamoxifen
cimetidine	isoniazide	
ciprofloxacine	ketoconazol	
co-trimoxazol	metronidazol	

Bij orale toediening van bepaalde geneesmiddelen kan enige metabolisering plaatsvinden voordat het geneesmiddel de algemene circulatie bereikt. Enzymen in de darmwand of in de lever kunnen daarvoor verantwoordelijk zijn. De invloed van een eventueel optredende enzymremming

of -inductie zal in dit geval relatief groter zijn. Het gevolg kan zijn dat slechts een beperkt gedeelte van het toegediende geneesmiddel de algemene circulatie bereikt. Dit is onder meer het geval bij propranolol, amitriptyline en verapamil.

Eliminatie. Geneesmiddelen die voor hun uitscheiding grotendeels afhankelijk zijn van de nierfunctie, zullen accumuleren indien de uitscheiding negatief wordt beïnvloed. De verminderde nierfunctie kan een stijging van de plasmaconcentratie veroorzaken en daarmee een verhoogde toxiciteit. Dit mechanisme is vooral klinisch relevant bij geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte. Een voorbeeld is digoxine waarvan de uitscheiding wordt verminderd door kinidine, verapamil of amiodaron. Thiazidediuretica en, in mindere mate, de lisdiuretica verhogen de terugresorptie van lithium in de proximale tubulus. Daardoor stijgt de lithiumplasmaconcentratie. Ook NSAID's kunnen door hun effecten op de nier de lithiumuitscheiding verminderen.

De uitscheiding via de nier kan ook worden beïnvloed door middelen die de pH van de urine wijzigen. Zo kan natriumwaterstofcarbonaat (> 4 g/dag) de urine alkalisch maken, maar maakt ammoniumchloride (> 8 g/dag) de urine zuur. Geneesmiddelen die minder goed in zure of alkalische urine oplossen, kunnen hierdoor in hun uitscheiding worden belemmerd. Door bicarbonaat wordt de excretie van salicylaten bevorderd. Bij een zure pH wordt de amfetamine-uitscheiding vertraagd.

Farmacodynamische interacties

Synergisme. Geneesmiddelen met hetzelfde farmacologisch aangrijpingspunt kunnen bij gelijktijdige toediening een te sterk farmacologisch effect of bijwerkingen geven. Ook bij verschillende farmacologische aangrijpingspunten kan een farmacologische interactie ontstaan. Omdat acetylsalicylzuur en de NSAID's de trombocytenaggregatie verminderen, zal bij gelijktijdig gebruik van cumarinen het risico op (ernstige) bloedingen dan ook zijn verhoogd.⁸

Antagonisme. Interacties die berusten op antagonisme spelen zich af op receptorniveau.⁸ Dopamine-antagonisten, zoals metoclopramide en prochlorperazine, die worden gebruikt om misselijkheid te bestrijden, kunnen in het centrale zenuwstelsel doordringen. Indien men deze middelen in hoge doseringen toepast bij Parkinson-patiënten die dopamine-agonisten, zoals levodopa of bromocriptine gebruiken, kan een verergering van de Parkinson-verschijnselen optreden. Een ander voorbeeld is de interactie van opioïden met nalorfine.

Elektrolytverschuivingen. Verschuiving van de uitscheiding van elektrolyten kan de toxiciteit van sommige geneesmiddelen beïnvloeden. Thiazidediuretica verhogen de kaliumuitscheiding en de ontstane hypokaliëmie vergroot de toxiciteit van digoxine. Daarentegen kan door de combinatie van een kaliumsparend diureticum met een ACE-remmer de kans op hyperkaliëmie toenemen. Farmacodynamische interacties kunnen optreden tussen NSAID's enerzijds en lisdiuretica of ACE-remmers anderzijds, in die zin dat de NSAID's de bloeddrukverlagende werking van lisdiuretica en ACE-remmers kunnen verminderen.

Klinische relevantie interacties

Geneesmiddeleninteracties zijn klinisch relevant wanneer daar effecten uit voortkomen die klinisch ongewenst zijn. Leeftijd, zoals ouderdom, en storingen in hart-, lever- en nierfuncties zijn daarbij patiëntgebonden risicofactoren.¹⁰ Zo zal het combineren van een tricyclisch antidepressivum met bepaalde antipsychotica de kans op anticholinerge bijwerkingen doen toenemen. Bij jongere patiënten kunnen deze zich als vervelende bijwerkingen (droge mond) manifesteren. Bij ouderen kunnen echter veel ernstigere bijwerkingen ontstaan, zoals een delier door een sterk centraal anticholinerg effect en urineretentie.

De klinische relevantie is afhankelijk van de indicaties van de geneesmiddelen, de aard van de interactie en de mate en richting waarin de farmacokinetische en/of -dynamische parameters worden gewijzigd (*Gebu 1994; 28: 17-21*). Bij geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte kunnen gevaarlijke interacties optreden. Bepaling van de plasmaconcentraties is in deze gevallen veelal zinvol. In tabel 2 staat een aantal geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte waarbij de kans op farmacokinetische interacties relatief groot is.

2. Geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte

aminoglycosiden	fenytoïne
ciclosporine	lithium
cumarinen	methotrexaat
digoxine	theofylline
fenobarbital	thyroxine

Richtlijnen voor de praktijk

De literatuur over interacties is zeer omvangrijk. Voor gedetailleerde informatie wordt verwezen naar een aantal standaardwerken.¹¹⁻¹² In ons land maken de geautomatiseerde systemen voor interactiesignalering gebruik van het Interactie Databestand van de KNMP¹³ of dat van Pharmacom/Medicom.¹⁴ De Federatie van Thrombosediensten heeft haar eigen richtlijnen voor interacties met orale anticoagulantia en stemt deze regelmatig af met de KNMP (*Gebu 1994; 28: 58-59*). Bijna alle apotheken en steeds meer huisartsen beschikken over een geautomatiseerd systeem. Een goed gebruik van de medicatiebewaking staat of valt echter met het maken van eenduidige afspraken en de naleving ervan. Zo dient te worden vastgelegd welke gesignaleerde interacties actie vereisen, en behoren de (apothekers)assistenten hiertoe over instructies te beschikken. De voorschrijver dient zich steeds te realiseren dat de patiënt mogelijk tevens geneesmiddelen gebruikt, die door een andere arts zijn voorgeschreven of zonder recept verkrijgbaar zijn.¹⁵

Conclusie en samenvatting

Bij een patiënt die verschillende geneesmiddelen gebruikt bestaat kans op een interactie. Deze kan farmacokinetisch en/of -dynamisch van aard zijn en is in een klein percentage van de gevallen klinisch relevant. De kans op een klinisch relevante interactie is groot bij geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte, zoals digoxine, cumarinen, fenytoïne, lithium en theofylline. Ouderdom en storingen in hart-, lever- en nierfuncties vormen patiëntgebonden risicofactoren. Over de handelswijze bij signalering van een kans op interacties dienen goede afspraken te worden gemaakt. ■

Trefwoorden: interacties; farmacokinetische -; farmacodynamische -; klinisch relevante -

Stofnaam

allopurinol
amidaron
amitriptyline
ammoniumchloride
azapropazon
bisacodyl

bismutsubcitraat
bromocriptine
butylscopolamine
carbamazepine
ciclosporine
cimetidine
ciprofloxacine
cisapride
colestipol
colestyramine
co-trimoxazol

diazepam
digoxine
diltiazem
domperidon
doxycycline

erytromycine
fenylbutazon

fenytoïne
isoniazide
itraconazol
ketoconazol
kinidine
kool, geactiveerde
levodopa
lithium
mesalazine-Eudragit S
methyl dopa
metoclopramide
metronidazol
olsalazine
omeprazol
prochlooperazine
propranolol
rifampicine
sucralfaat
sulfasalazine
tamoxifen
theofylline

verapamil

Merknaam*

merkloos, div. fabr., Apurin, Zyloric
merkloos, div. fabr., Cordarone
merkloos, div. fabr., Sarotex, Tryptizol
Ammoniumchloride drank FNA
Prolixan
merkloos, div. fabr., Bisacodyl zetpillen FNA, Dulcolax, Nourilax N, Primalax, Toilax, Zwitsalax
De-Nol
merkloos, div. fabr., Parlodel
Buscopan
merkloos, div. fabr., Carbymal, Tregretol
Sandimmune
merkloos, div. fabr., Tagamet
Ciproxin
Prepulsid
Colestid
merkloos, div. fabr., Questran
merkloos, div. fabr., Bactrimel, Eusaprim, Sulfotrim, Trimoxol
merkloos, div. fabr., Stesolid, Valium
merkloos, div. fabr., Lanoxin
merkloos, div. fabr., Surazem, Tildiem
Motilium
merkloos, div. fabr., Dagracycline (N), Doxymycin, Dumoxin, Unidox, Vibramycin, Vibra S
merkloos, div. fabr., Eryc, Erythrocin (ES)
merkloos, div. fabr., Fenylbutazon caps. FNA, Butazolidin
merkloos, div. fabr. Diphantoïne Z
merkloos, div. fabr.
Trisporal
Nizoral
Cardioquin, Kinidine Durettes, Kiditard
Norit
Eidopal, Madopar, Sinemet
merkloos, div. fabr., Camcolit, Priadel
Asacol
merkloos, div. fabr., Aldomet, Sembrina
merkloos, div. fabr., Primperan
merkloos, div. fabr., Flagyl
Dipentum
Losec
Stemetil
merkloos, div. fabr., Inderal
Rifadin, Rimactan
merkloos, div. fabr., Ulcogant
merkloos, div. fabr., Salazopyrine
merkloos, div. fabr., Nolvadex, Tamoplex
merkloos, div. fabr., Euphylong, Pediaphyllin PL, Theo 2, Theolair, Theolin Retard, Unilair
merkloos, div. fabr., Geangin, Isoptin

Literatuurreferenties

1. Lee A, Stockley IH. Drug Interactions. In: Walker R, Edwards C, eds. Clinical pharmacy and therapeutics. Edinburg: Chemical Livingstone, 1994: 21-29.
2. Guchelaar HJ. Geneesmiddelinteracties met alcohol. Pharma Selecta 1994; 10: 8-13.
3. Merkus FWHM, Smet PAGM de. Geneesmiddelen vóór, tijdens of na de maaltijd. In: Smet PAGM de, Loenen AC van, Offerhaus L, Does E van der, red. Medicatiebegeleiding. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum BV, 1990: 382-397.
4. Hesselwood S, Leung E. Drug interactions with radiopharmaceuticals. Eur J Nucl Med 1994; 4: 348-356.
5. Caranasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Clinically desirable drug interactions. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1985; 25: 67-95.
6. Brouwers JRB. Drug interactions with quinolone antibacterials. Drug Safety 1992; 7: 268-281.
7. Geurts TBP, Goorissen EM, Sitsen JMA. Summary of drug interactions with oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group Carnford, 1993.
8. Brouwers JRB, Smet PAGM de. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions with NSAIDs. Clin Pharmacokin 1994; 27: 461-485.
9. Brodie MJ, Feely J. Adverse drug interactions. BMJ 1988; 296: 845-849.
10. McInnes GT, Brodie MJ. Drug interactions that matter: a critical reappraisal. Drugs 1988; 36: 83-110.
11. Hansten PD. Drug interactions & updates quarterly. Vancouver: Applied Therapeutics Inc., 1994.
12. Stockley IH. Drug interactions. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991.
13. Hansten PD. Beslissingstabellen geneesmiddeleninteracties. In: Smet PAGM de, Loenen AC van, Offerhaus L, Does E van der, red. Medicatiebegeleiding. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum BV, 1990: 257-343, XV-XVIII.
14. Pharmacom/Medicom. Commentaren Medicatiebewaking. Haarlem: Stichting Health Base, 1994.
15. Hansten PD, Horn JR. Pitfalls in the evaluation of drug interactions literature. Drug Interactions Newsletter 1987; 7: 27-30.

Geneesmiddelenbulletin

PRIK BORD

NIUWE 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 april 1995, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

Formestan

Lentaron® (Ciba-Geigy BV)
Poeder voor injectievloeistof 250 mg
bij borstkanker

De primaire behandeling van borstkanker bestaat uit chirurgie en/of radiotherapie. De groei van borstkanker wordt vaak bevorderd door oestrogenen, die bij vrouwen zonder ovaria en na de overgang voornamelijk worden aangemaakt door de omzetting van androgenen. Deze vindt plaats in de perifere weefsels onder invloed van het enzym aromatase.

Tamoxifen bezet de oestrogeenreceptoren en vormt de eerste keuze als adjuvante therapie. Indien de be-

handeling met tamoxifen niet (meer) werkt, kunnen andere orale hormonale therapieën nog wel effectief zijn. Het betreft de progestagenen en de niet-specifieke aromataseremmer aminoglutethimide. Het gebruik daarvan wordt echter beperkt door de slechte verdraagbaarheid. Progestagenen kunnen gewichtstoename en cardiovasculaire problemen veroorzaken. Aminoglutethimide geeft kans op lethargie, gegeneraliseerde huidreacties en suppressie van de bijnierschors.

Formestan remt specifiek het enzym aromatase en daarmee de vorming van estron uit androsteendion en van estradiol uit testosteron. De productie van bijnierschors hormonen wordt echter, anders dan bij aminoglutethimide, niet onderdrukt. De gelijktijdige toediening van corticosteroiden kan daarom achterwege blijven. Het is geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd, hormoongevoelig mammacarcinoom bij patiënten in de postmenopauze, bij wie tamoxifen is gecontraïndiceerd of geen effect meer heeft.

Ongeveer 600 postmenopauzale vrouwen met uitgezaaide borstkanker, die niet meer reageerden op de eerder toegepaste hormonale therapie, namen deel aan verschillende, niet-gelanceerde onderzoeken. Zij kregen 250 of 500 mg formestan i.m. om de één of twee weken. Bij gemiddeld 22% van degenen die het onderzoek voltooiden, werd een verbetering gevonden, dat wil zeggen een verkleining

van de tumor met ten minste de helft gedurende minimaal een maand. Die verbetering hield gemiddeld 5-12 maanden aan, maar duurde bij sommigen minstens twee jaar. De remissie was bij 4% compleet. Bij 20-30% van de patiënten werd een stabilisatie van de ziekte bereikt. In een recent onderzoek bij 91 patiënten trad na acht maanden bij de helft van degenen bij wie de ziekte was gestabiliseerd toch een progressie op, na 22 maanden zelfs bij 95%. Formestan is niet direct vergeleken met de progestagenen of aminoglutethimide, maar indirecte vergelijkingen duiden op eenzelfde effectiviteit.

De meest voorkomende bijwerking (13%) is een lokale reactie op de injectieplaats. Bij 12% treden systemische bijwerkingen op, meestal in verband met de onttrekking van oestrogenen: opvliegers, doorbraakbloedingen en emotionele labiliteit. Bij minder dan 7% traden lethargie, huiduitslag, misselijkheid en krampen, alopecia, artralgie en anafylactische reacties op. Het gebruik ervan is gecontraïndiceerd bij vrouwen vóór de menopauze.

Plaatsbepaling

Formestan remt specifiek het enzym aromatase en daardoor de vorming van estron en estradiol. Het is geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd, hormoongevoelig mammacarcinoom bij patiënten in de postmenopauze, voor wie tamoxifen is gecontraïndiceerd of

geen effect meer heeft. De effectiviteit van formestan lijkt vergelijkbaar met die van de progestagenen en van aminoglutethimide, dat aromatische niet specifiek remt. Directe vergelijkingen met deze middelen ontbreken echter, zodat een betere verdraagbaarheid nog niet is bevestigd. Formestan veroorzaakt geen onderdrukking van de bijnierschors, zodat de gelijktijdige toediening van corticosteroïden achterwege kan blijven.

stofnaam	merknaam*	dosis 30 dagen	prijs 30 dagen	bijbetaling 30 dagen
formestan tamoxifen	Lentaron merkloos, div. fabr. Nolvadex Tamoplex	500 mg	437,90	437,90
		20 mg	47,25	
		20 mg	58,10	
		20 mg	47,55	

Atovaquon

Wellvone® (Wellcome Pharmaceuticals BV)

Tablet 250 mg

bij *Pneumocystis carinii*-pneumonie

Atovaquon is werkzaam tegen een groot aantal protozoën, waaronder die welke *Pneumocystis carinii*-pneumonie (PCP) veroorzaakt, één van de meest voorkomende opportunistische infecties bij patiënten met aids. De werking berust waarschijnlijk op een selectieve remming van het mitochondriale elektrontransport in de protozoën en daardoor van de vorming van pyrimidine, een belangrijke stof bij de synthese van DNA en RNA. Het middel is geregistreerd voor de acute behandeling van milde tot matig ernstige PCP bij patiënten die de behandeling met co-trimoxazol niet kunnen verdragen.

In een vergelijkend onderzoek bij 322 aidspatiënten met PCP was atovaquon 3 dd 750 mg minder effectief en gaf meer sterfte dan de standaardtherapie co-trimoxazol 3 dd 1920 mg. Wel traden minder vaak bijwerkingen op die noopten tot het staken van de behandeling. In een ander onderzoek verschilde de effectiviteit van atovaquon 3 dd 750 mg niet significant van

die van het reservemiddel pentamidine 3-4 mg/kg i.v. Ook hier gaf atovaquon significant minder vaak bijwerkingen die noodzaakten tot het staken van de therapie. Het middel is niet onderzocht als therapie bij ernstige episoden van PCP, noch als profylacticum zodat het bijvoorbeeld niet is vergeleken met pentamidine per inhalatie.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn huiduitslag, misselijkheid, diarree, hoofdpijn, braken, koorts en slapeloosheid. De biologische beschikbaarheid van atovaquon is laag en variabel. Het is dan ook zeer belangrijk om het gelijktijdig met, bij voorkeur vetrijk, voedsel in te nemen. De gelijktijdige toediening van metoclopramide en rifampicine deed in een onderzoek de plasmaconcentratie van atovaquon aanzienlijk dalen.

Plaatsbepaling

Bij de behandeling van *Pneumocystis carinii*-pneumonie is de toepassing van oraal co-trimoxazol op grond van de goede effectiviteit eerste keus. Bijwerkingen nopen hierbij nogal eens tot het staken van de therapie. Atovaquon zou dan bij lichte tot matige vormen van PCP een alternatief kunnen vormen. Het is minder effectief en aanzienlijk duurder, maar veroorzaakt minder bijwerkingen dan co-trimoxazol. Ten opzichte van pentamidine i.v. is sprake van een vergelijkbare effectiviteit, maar vertoont het minder, met name ernstige, bijwerkingen en heeft het een beter verdraagbare toedieningsvorm. Atovaquon komt niet voor vergoeding in aanmerking.

stofnaam	merknaam*	gem. dagdosis	kuurprijs	bijbetaling
atovaquon co-trimoxazol	Wellvone merkloos, div. fabr.	2250 mg	987,95	987,95
		5750 mg	70,95	
pentamidine	Pentacarinat (inj. vlst.)	300 mg	931,-	

LET OP!

Ernstige aritmieën na intraveneus erytromycine

Onlangs ontving de Australische bijwerkingenregistratie (ADRAC) vier meldingen van ernstige aritmie na de

intraveneuze toediening van erytromycine.¹

Een 15-jarig meisje met diabetes mellitus kreeg in het ziekenhuis voor een diabetische keto-acidose en een luchtweginfectie intraveneus insuline, amoxicilline en erytromycine toegediend. Drie en een half uur na de infusie met erytromycinelactobionaat (1 uur, i.v. 600 mg), ontwikkelde zij een ventriculaire tachycardie. Reanimatie mocht niet meer baten.

Een 58-jarige vrouw met een atypische kroepieuze pneumonie en een afgenomen hartfunctie kreeg een infusie van erytromycinelactobionaat (30 min., i.v. 1000 mg). Hierna kreeg zij binnen 30 minuten last van multifocale, ventriculaire ectopische slagen, die overgingen in een ventriculaire tachycardie. Bij de tweede dosering van 750 mg traden de ectopische slagen opnieuw op, maar niet meer bij de daaropvolgende 500 mg. Dit lijkt erop te wijzen dat deze bijwerking samenhangt met de dosering. Zij gebruikte overigens tevens vele andere geneesmiddelen, waaronder morfine, midazolam, adrenaline, dopamine, heparine en sucralfaat.

Een 77-jarige man met een genormaliseerde hypertensie en een regelmatige dialyse in verband met chronisch nierfalen, werd opgenomen vanwege een luchtweginfectie. Zijn medicatie, bestaande uit atenolol, nifedipine, prochlorperazine en ranitidine werd gecontinueerd. Gedurende tien minuten werden cefotaxim (i.v. 1000 mg) en erytromycine (i.v. 1000 mg) toegediend. Hierna trad ventrikelfibrilleren op, gevolgd door een hartstilstand, die niet reageerde op reanimatie.

Een 49-jarige vrouw met diabetes mellitus en een genormaliseerde hypertensie werd opgenomen voor de behandeling van een atypische pneumonie en een daarmee samenhangend longoedeem. Haar gebruikelijke medicatie van insuline en enalapril werd gecontinueerd en zij werd intraveneus behandeld met ceftriaxon en erytromycine. De eerste dosering erytromycine (i.v. 1000 mg) werd gedurende twee uur toegediend waarna een ventriculaire tachycardie ontstond. Na verlaging van de dosering tot 500 mg en verlenging van de infusieduur

tot drie uur, werden verder geen problemen meer gemeld.

In deze vier gevallen waren er diverse complicerende factoren, zoals een soms aanzienlijke co-medicatie. Toch laten ze zien dat de intraveneuze infusie van hoge doseringen erytromycine binnen enkele minuten tot uren kan worden gevolgd door een ernstige ventriculaire aritmie.

Ook elders is recent deze bijwerking enkele malen gemeld. Het betreft onder meer het ontstaan van torsade de pointes bij twee bejaarde vrouwen,² van torsade de pointes en ventrikelfibrilleren bij Legionella-pneumonie (Gebu 1995; 29: 1-4) en van fatale cardiale toxiciteit bij twee vroeggeboren neonaten.³

Voorzichtigheid is geboden wanneer erytromycine intraveneus in hoge dosering en met een hoge infusiesnelheid wordt toegediend.

1. Serious arrhythmias with intravenous erythromycin. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 1995; 14, no. 1: 2-3.
2. Giller B, Berger LS, Buffa SD. Torsades de pointes induced by erythromycin. Chest 1994; 105: 368-372.
3. Gouyon JB, Benoit A, Bétremieux P, Sandre D, Sgro C, Bavoux F et al. Cardiac toxicity of intravenous erythromycin lactobionate in preterm infants. Ped Infect Dis J 1994; 13: 840-841

Verkeerd gebruik van salmeterol

Onlangs waarschuwde een geriatr voor een verkeerd gebruik van het langwerkende β_2 -sympathicomimetikum salmeterol (Serevent[®]) (Gebu Prikbord 1992; 26: 45).¹ In de verwachting dat het de therapietrouw zou bevorderen, had hij veel van zijn patiënten 2 dd 1 inhalatie salmeterol voorgeschreven. Binnen drie maanden hadden twee oudere patiënten met matig-ernstige astma echter thuis een fatale ademstilstand gekregen. Beiden hadden hun inhalatoren nog in de hand. Hen was verteld dat de bronchodilaterende werking van salmeterol een half tot één uur op zich zou laten wachten. In noodgevallen konden ze hun vorige inhalatiemiddel (salbutamol) gebruiken, maar ze hadden dit niet gedaan.

Na meldingen van verscheidene sterfgevallen door het verkeerd gebruik van salmeterol zijn in de VS de

volgende waarschuwingen in de bijsluiter opgenomen:²

- een behandeling met salmeterol dient niet te worden ingesteld bij patiënten met een aanzienlijk verergerende of acuut verslechterende astma;
- salmeterol dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van acute astmasymptomen;
- salmeterol vormt geen vervanging voor geïnhaleerde of orale corticosteroiden.

Voorts zijn alle artsen en apothekers in de VS schriftelijk door de fabrikant op de hoogte gebracht van deze wijziging.

In ons land is de eerste waarschuwing niet, maar zijn de andere twee wél opgenomen in de bijsluiter tekst.

Indien salmeterol nodig mocht zijn, is het gelijktijdig voorschrijven van een middel om een aanval te behandelen van groot belang. Een goede uitleg van het gebruik van de astmamiddelen is essentieel.

1. Finkelstein FN. Risks of salmeterol? N Engl J Med 1994; 331: 1314.
2. US Serevent[®] labelling altered. Reactions; 11 Feb. 1995: 3

ALLERLEI

NSAID's en pijn bij kanker

In een meta-analyse werd onlangs de effectiviteit van NSAID's onderzocht bij de behandeling van pijn bij kankerpatiënten.¹ Het betrof 25 gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken met 16 verschillende NSAID's bij in totaal 1545 patiënten. De NSAID's werden vergeleken met placebo, met zwakke opioïden zoals codeïne, dextropropoxyfeen en pentazocine, soms gecombineerd met paracetamol, en met morfine. De meta-analyse onderzocht eveneens het effect van de combinatie van een NSAID met een zwak opioïde. De helft van de onderzoeken had betrekking op een eenmalige toediening omdat het herhaaldelijk gebruik van een placebo bij patiënten met kanker als onethisch wordt beschouwd.

De onderzoeken met een eenmalige toediening lieten zien dat de analgetische werkzaamheid van NSAID's 1,5-2 keer (significant) groter was dan

die van placebo, en ongeveer equivalent aan 5-10 mg morfine i.m. Het verschil in pijnstilling tussen hoog- en laaggedoseerde NSAID's was niet significant. Voorts bestond er geen significant verschil tussen acetylsalicylzuur en enkele andere onderzochte NSAID's. Bij een eenmalige dosering met een NSAID traden bijwerkingen op bij 14% van de patiënten, hetgeen niet verschilde van placebo. Dit liep echter op tot 59% bij herhaalde toediening van het NSAID gedurende 7-10 dagen. Vooral gastro-intestinale bijwerkingen kwamen vaak voor.

Een opmerkelijke uitkomst was dat de toevoeging van een zwak opioïde (bv. codeïne 60 mg/dag) aan een NSAID of aan paracetamol zowel bij eenmalige als herhaalde toediening de effectiviteit ervan niet bleek te verhogen. De frequentie waarmee bijwerkingen optraden steeg wel: van gemiddeld 14% naar 20%.

De bevindingen van deze meta-analyse duiden erop dat de eerste stap in de pijnbestrijding bij kanker, namelijk de toepassing van een niet-opioïde pijnstiller effectief is. Vraagtekens kan men echter zetten bij de gebruikelijke tweede stap, waarbij een zwakwerkend opioïde wordt gecombineerd met de niet-opioïde pijnstiller, namelijk een NSAID of paracetamol, uit de eerste stap. Hierdoor nemen de bijwerkingen toe, terwijl de pijn volgens deze meta-analyse niet beter onder controle lijkt te worden gehouden. Dit bevestigt het belang om bij onvoldoende werkzaamheid van fase 2 van het pijnschema niet onnodig laat over te stappen op morfinomimetica (Gebu 1994; 28: 74-75).

1. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. J Clin Oncol 1994; 12: 2756-2765.

Foliumzuur als aanvulling op methotrexaat

De behandeling van ernstige reumatische aandoeningen met methotrexaat, die waarschijnlijk berust op de remming van foliumzuur in gewrichts-

weefsel, brengt vaak bijwerkingen mee. Het betreft onder meer gastro-intestinale stoornissen, hematologische afwijkingen, alopecia, en hepato- en pulmonale toxiciteit. Sommige van deze bijwerkingen, zoals de gastro-intestinale stoornissen, worden waarschijnlijk veroorzaakt door een tekort aan tetrahydrofoliumzuur. Dit wordt namelijk in mindere mate uit dihydrofoliumzuur gevormd dan normaal, omdat methotrexaat het enzym dihydrofolaatreductase remt dat voor de omzetting zorgt.

Daarom is gerandomiseerd dubbelblind onderzocht of suppletie met foliumzuur de bijwerkingen van methotrexaat kan verminderen, zonder dat de effectiviteit afneemt.¹ 79 Patiënten die gemiddeld 9 mg/week methotrexaat gebruikten, werden in drie groepen verdeeld. Zij kregen op twee dagen dat geen methotrexaat werd gebruikt in totaal 5 of 27,5 mg/week foliumzuur of placebo. Over een jaar werd de frequentie gemeten waarmee bijwerkingen optraden. Deze verschilde in de groepen met 5 mg (48%) en 27,5 mg (65%) significant van die in de placebogroep (89%). Tussen de beide doseringen foliumzuur was het verschil niet significant. De effectiviteit van methotrexaat bleek in alle groepen even groot. Dit positieve resultaat bevestigt de uitkomst van een eerder placebogecontroleerd onderzoek met de suppletie van 7 mg/week foliumzuur.² Uit een ander placebogecontroleerd onderzoek is gebleken dat ook *folinezuur* 2,5-5 mg/week (24 uur na methotrexaat) effectief is in het verminderen van de bijwerkingen van methotrexaat zonder dat de werkzaamheid ervan afneemt.³ Vergelijkend onderzoek is, voor zover bekend, niet verricht, maar er zijn geen aanwijzingen dat foliumzuur minder effectief zou zijn dan het veel duurdere *folinezuur*. De frequentie waarmee ernstige bijwerkingen, zoals cirrose en pneumonitis, optreden, wordt helaas door geen van beide stoffen verminderd.

1. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Austin JS, Veitch TA, Lee JY et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 833-841.
2. Morgan SL, Baggott SL, Vaughn WH, Young PK, Austin JV, Krumdieck CL et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose

methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 9-18.

3. Shiroky JB, Neville C, Esdaile JM, Choquette D, Zummer M, Hazeltine M et al. Low-dose methotrexate with leucovorin (folic acid) in the management of rheumatoid arthritis. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 795-803.

FTO

Antibiotica bij luchtweginfecties

Aan het FTO in het stadje Dommel nemen alle 11 huisartsen en 4 apothekers deel. De samenwerking is zodanig dat de groep toe is aan het opstellen van een gezamenlijk beleid.

De eerstvolgende bijeenkomst gaat over antibiotica bij luchtweginfecties. De voorbereiders, een huisarts en een apotheker, hebben een FTO-adviseur uitgenodigd om mee te denken over de aanpak daarvan.

Vorbereiding

De apotheker heeft de indruk dat de huisartsen nogal eens cefalosporinen voorschrijven en dat recent geïntroduceerde macroliden snel in de pen komen. Hij meent ook dat er te vaak breed-spectrumantibiotica worden voorgeschreven wanneer een smal-spectrum zou volstaan. De huisarts kreeg bij navraag in de groep de indruk dat het aantal verschillende antibiotica dat wordt ingezet, is toegenomen.

Besloten wordt met behulp van voorschrijfcijfers de huisartsen inzicht te geven in hun preparaatkeuze. De apotheker heeft de cijfers van enkele jaren geleden nog beschikbaar, zodat ook de verschuivingen in het voorschrijfgedrag aan bod kunnen komen.

Het doel van de bijeenkomst wordt het maken van afspraken over eerste- en tweede-keusantibiotica voor de verschillende luchtweginfecties. Verder willen de voorbereiders afspreken welke middelen voor de tweede lijn worden gereserveerd en voor welke nieuwe antibiotica er plaats is in het assortiment. Als basis hiervoor dienen het Advies voor Farmacotherapie 'Antibiotica bij luchtweginfecties' en de NHG-Standaarden 'Otitis media acuta', 'Sinusitis' en 'Acute keelpijn'.

De bijeenkomst

Na een inleiding over het doel en de opbouw van het overleg deelt de

apotheker een formulier uit met de volgende vragen:¹

1. Wat denkt u dat de 'Top 3' is van de antibiotica die u voorschrijft bij luchtweginfecties² en welk percentage maken deze uit van het totale aantal voorschriften antibiotica?
2. Wat is volgens u het percentage smal- en breedspectrumantibiotica van uw voorschriften?
3. Voor hoeveel procent denkt u dat de cefalosporinen, de macroliden en amoxicilline/clavulaanzuur deel uit maken van uw totale volume antibiotica?

De huisartsen krijgen vijf minuten de gelegenheid om de schattingen in te vullen. Daarna krijgt elke huisarts een cijferoverzicht zodat ieder op het formulier ook het werkelijke voorschrijfgedrag in kan vullen.

Vervolgens worden in tweetallen de volgende vragen besproken:

- * Waar wijkt uw eigen beleid het sterkst af van uw verwachting?
- * Waar wijkt uw eigen beleid het sterkst af van de groep?
- * Hoe kunt u de verschillen verklaren?

Voor de gezamenlijke bespreking heeft de apotheker twee overzichten gemaakt. Op de eerste staat per huisarts het aantal voorschriften amoxicilline/clavulaanzuur, cefalosporinen en macroliden als percentage van het totale aantal voorschriften antibiotica bij luchtweginfecties. Daarbij is ook het groepspercentage over 1987 en 1994 opgenomen (zie tabel 1).

1. Percentage van totaal antibioticavoorschriften			
	amoxicilline/ clavulaanzuur (J01CR02)	cefalosporinen (J01DA..)	macroliden (J01FA..)
totaal 1987 n = 7700	4	3	5
totaal 1994 n = 9000	16	3	5
per arts okt '93 tot mrt '94			
1	14	3	9
2	12	6	3
3	26	0	11
4	6	0	6
5	27	0	3
6	9	0	4
7	9	1	6
8	35	3	5
9	4	0	4
10	5	5	3

Uit de tabel blijkt onder meer dat een aantal artsen zich goed en een aantal zich niet aan de richtlijnen houdt, namelijk het zeer terughoudend voorschrijven van amoxicilline/clavulaanzuur en cefalosporinen.

De apotheker heeft de kuurprijs van een aantal middelen op een rijtje gezet (zie ook: 'Koste-wat-het-kost' in dit nummer). De huisartsen zijn verrast over het feit dat de kuurprijs van erytromycine bijna vijfmaal zo hoog is als die van doxycycline. Daarbij zij opgemerkt dat de indicatie voor erytromycine soms anders ligt. Binnen de groep macroliden wordt erytromycine het meest (46%) voorgeschreven. Op een tweede overzicht staat het percentage smal- versus breed-spectrumantibiotica. Het percentage voorschriften voor smal-spectrumantibiotica blijkt te variëren van 1-16% (zie tabel 2).

	smal-spectrum	breed-spectrum
totaal 1987	18	82
totaal 1994	12	88
per arts 1994		
1	12	88
2	1	99
3	15	85
4	16	84
5	1	99
6	9	91
7	13	87
8	14	86
9	16	84
10	16	84

De huisarts bespreekt vervolgens twee schema's uit het 'Advies voor Farmacotherapie'. Het ene betreft de gevoeligheid van bacteriële verwekkers voor de verschillende antibiotica. Het andere gaat over de middelen van eerste en tweede keus bij de verschillende luchtweginfecties waarvoor een antibioticum is geïndiceerd. Daaruit blijkt dat amoxicilline en doxycycline beide geschikt zijn als middelen van eerste keus bij luchtweginfecties. Alleen bij een keelontsteking is een smal-spectrumantibioticum het middel van eerste keus.

Hoewel de voorschrijfprijs in de FTO-groep anders is gegroeid, kan iedereen zich vinden in het voorkeurs-

schema. De groep spreekt af om het voorschrijven van de middelen die niet in dit schema zijn opgenomen, te beperken tot de volgende gevallen:

* Cefalosporinen worden alleen nog toegepast nadat het resistentiepatroon is bepaald. De huisartsen besluiten dat de toepassing ervan bij voorkeur tot de kliniek beperkt blijft.

* Macroliden komen in aanmerking bij resistentie tegen of overgevoeligheid voor penicilline. De groep geeft bij luchtweginfecties aan erytromycine de voorkeur omdat er sprake is van bewezen veiligheid, ook tijdens de zwangerschap. Erytromycine wordt middel van tweede keus bij een keelontsteking en *Mycoplasma pneumoniae*.

* Amoxicilline/clavulaanzuur wordt gereserveerd voor infecties door micro-organismen die resistent zijn tegen amoxicilline door de vorming van clavulaanzurgevoelige β -lactamase. Verder is het alleen een tweede-keusmiddel voor luchtweginfecties bij baby's jonger dan zes maanden.

De huisarts-voorbereider verzoekt

iedereen een realistisch percentage te noteren waarmee diens volume aan amoxicilline/clavulaanzuur, cefalosporinen en 'nieuwe' macroliden dient af te nemen.

Tot slot wordt gevraagd wat zou helpen bij de uitvoering van de afspraken. Dit levert het volgende op:

* Over een jaar komt het onderwerp terug op de agenda en wordt bekeken of de afspraken realistisch zijn geweest.

* De apotheker belooft aan het einde van de bijeenkomst om aan elke huisarts de overzichten, het Advies en een afsprakenlijstje toe te sturen.

* De huisarts stelt voor om deze eveneens te sturen aan de formulariumcommissie in het plaatselijke ziekenhuis.

1. De besproken methode is deels afkomstig uit 'Antibiotica bij luchtweginfecties' van de serie 'Het voorbereiden van FTO', verkrijgbaar bij de FTO-contactpersonen of de Stichting DGV (030 - 916 216). Bij hen is ook het Advies voor farmacotherapie verkrijgbaar.

2. Tenzij koppeling met ICPC-codes mogelijk is, zal in de cijfers ruis optreden, omdat een aantal antibiotica ook voor andere infecties wordt voorgeschreven.

KOSTE-WAT-HET-KOST?

Prijverschillen tussen macroliden

In *Gebu 1995; 29: 1-4* werd opgemerkt dat voor vergelijkbare indicaties de prijs van een behandeling met macroliden beduidend hoger ligt dan die van amoxicilline en doxycycline.

Uit onderstaand overzicht blijkt dat er ook tussen de macroliden onderling prijverschillen bestaan.

stofnaam	merknaam®	toedieningsvorm	gem. dagdosis	kuurprijs*
doxycycline	merkloos, div. fabr.	caps. 100 mg	100 mg	11,30
amoxicilline	merkloos, div. fabr.	caps. 250 mg caps. 375 mg caps. 500 mg	1125 mg	12,45
azitromycine	Zithromax	caps. 250 mg	500 mg	29,85
erytromycine-stearaat	merkloos, div. fabr.	tabl. 250 mg tabl. 500 mg	1500 mg	37,90
roxitromycine	Rulide	tabl. 150 mg	300 mg	38,45
erytromycine-ethylsuccinaat	Erythrocin-ES	tabl. 500 mg	1500 mg	39,75
claritromycine	Klacid	tabl. 250 mg tabl. 500 mg	500 mg	39,95
erytromycine-stearaat	Erythrocin	tabl. 250 mg	1500 mg	47,70
erytromycine	Eryc	caps. 250 mg	1500 mg	47,70

* Het betreft apotheekinkooprijzen, excl. BTW, incl. stimulans.

De kuur van azitromycine duurt drie dagen, die van de overige macroliden zeven dagen, omdat kortere kuren onvoldoende zijn onderzocht.

Bij doxycycline is rekenig gehouden met een stootdosis van 200 mg op de eerste dag.

GVS IN HET KORT

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

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

Ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Bezalip® tabletten 200 mg, met als werkzame stof het antilipaemicum bezafibraat, worden op bijlage 5 geplaatst in een nieuwe groep. Binnenkort zullen hierin ook worden opgenomen **Lopid® tabletten 600 mg**, met als werkzaam bestanddeel gemfibrozil.

Miconazolnitraat/hydrocortison crème 20 mg/10 mg per g is de eerste generieke presentatievorm van het combinatiepreparaat **Daktacort®**.

Selegiline Dagra® tabletten 5 mg voor de behandeling van de ziekte van Parkinson zijn de eerste generieke presentatievorm van het merk **Eldepryl®**.

PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

Haastige spoed met Ceclor® is zelden goed

Volgens Eli Lilly Nederland bezit het cefalosporine cefaclor (Ceclor®) bij bronchitis en sinusitis 'de juiste balans tussen effectiviteit en tolerantie'. En: 'Nog steeds is de resistentie van de belangrijkste luchtwegpathogenen tegen Ceclor® minder dan 3,5%'. Men zou dit kunnen opvatten als de bekende aansporing: '*Hurry, hurry, start using the drug before it stops working!*' Het Farmacotherapeutisch Kompas 1995 adviseert echter als volgt: 'De cefalosporinen dienen als 'reserve' antimicrobiële middelen te worden beschouwd. Cefaclor dient met name achter de hand te worden gehouden voor infecties veroorzaakt door β -lactamaseproducerende stammen van *Haemophilus influenzae* en *Moraxella catarrhalis*, waarbij behandeling met amoxicilline/ clavulaanzuur of co-tri-

moxazol onvoldoende resultaat heeft opgeleverd'. Juist omdat in ons land veel huisartsen zich laten leiden door de adviezen van het Farmacotherapeutisch Kompas en de NHG-Standaarden en omdat in de meeste ziekenhuizen een stringent antibioticabeleid wordt gevoerd, is de resistentieproblematiek nog beheersbaar. Er is daarom geen enkele reden om overhaast een reserve-antibioticum voor te schrijven bij een ongecompliceerde bronchitis of sinusitis, die bovendien in hun acute vorm voornamelijk van virale aard zijn. Integendeel: met het lage resistentiepercentage van 3,5% zou het dan wel eens snel afgelopen kunnen zijn.

BOEKENPLANK

Patiënteninformatie over zelfzorg-geneesmiddelen

De afgelopen tijd zijn drie uitgaven verschenen die tot doel hebben de consument te informeren over vrij verkrijgbare geneesmiddelen: '*Gezond met zelfzorg*', '*Zelf dokteren*' en '*Wat doe ik? Neem ik medicijnen?*'

Gezond met zelfzorg is een uitgave van de Nederlandse Vereniging van de Farmaceutische Industrie van Zelfzorggeneesmiddelen. Het belooft een 'overzicht van veel voorkomende klachten en bijbehorende zonder recept verkrijgbare geneesmiddelen' te zijn. Het boekje bevat over tien veel voorkomende aandoeningen een korte inleiding, gevolgd door een opsomming van merkgeneesmiddelen die hierbij toepasbaar zijn. Naar analogie van het Repertorium staat van elke geneesmiddelverpakking een kleurenfoto afgedrukt. Daarna volgt een zeer summiere produktinformatie, met name over de contra-indicaties. De volledige bijsluitertekst wordt echter niet vermeld. De afweging of het nuttig is bij een bepaalde aandoening een geneesmiddel te gebruiken en zo ja welke dan het beste is, komt nauwelijks of niet aan de orde. Ook worden zonder nadere toelichting diverse geneesmiddelen vermeld die in het Farmacotherapeutisch Kompas een negatief advies (rood) meekregen. Merkloze geneesmiddelen, die bij elke drogist en

apotheker zonder recept vrij verkrijgbaar zijn, ontbreken geheel. Merkwaardig is dat daarentegen wel allerlei zogenaamde 'gezondheidsprodukten' staan vermeld, terwijl dat geen geneesmiddelen zijn.

Zelf dokteren is een uitgave van de Consumentenbond met als ondertitel 'gids voor het verantwoord te lijf gaan van uw kleine kwalen'. Na enige algemene informatie over het gebruik van geneesmiddelen beschrijft het boek in afzonderlijke hoofdstukken 24 aandoeningen. Steeds komen eerst het probleem en de mogelijke oorzaken ervan aan de orde. Vervolgens luidt de vraag: al of niet behandelen? De eventueel toe te passen middelen worden kritisch en afgewogen besproken. Een tabel aan het einde van elk hoofdstuk geeft duidelijk aan welke middelen respectievelijk eerste, tweede en derde keuze zijn. Ieder hoofdstuk eindigt met een advies wanneer het verstandig is om het zelf dokteren te staken en naar de huisarts te gaan. Ook merkloze geneesmiddelen staan vermeld, maar informatie over prijzen ontbreekt.

Wat doe ik? Neem ik medicijnen? is een publikatie die tot stand kwam met steun van het ministerie van VWS. Het is de derde uitgave in de serie 'Wat doe ik?'. Het boekje legt uit wat de consument zelf aan allerlei veel voorkomende klachten en kwalen, ook zonder medicijnen, kan doen en wanneer men de dokter dient te raadplegen. Na enkele inleidende hoofdstukken worden 54 aandoeningen summier behandeld. De produktinformatie over de vrij verkrijgbare, soms merkloze, geneesmiddelen is zeer beknopt. Tenslotte staat aangegeven welke geneesmiddelen de arts op recept kan voorschrijven.

- Nephrofarm. *Gezond met zelfzorg*. Overzicht van veel voorkomende klachten en bijbehorende zonder recept verkrijgbare geneesmiddelen. Alkmaar: Van Duuren & Van der Linden, 1994, ISBN: 90-72385-04-7, f 5,95.
- Consumentenbond. *Zelf dokteren*. Gids voor het verantwoord te lijf gaan van uw kleine kwalen. Baarn: Bosch & Keuning, 1994, ISBN: 90-246-0141-X, f 24,50, leden: f 19,50.
- Wat doe ik? *Neem ik medicijnen?* Rotterdam: Ketting Partners BV, 1995, ISBN: 90-801251-3-X, f 8,50. Vanaf mei 1995 verkrijgbaar via de apotheek.