

De plaats van farmacotherapie bij benigne prostaathyperplasie*

Inleiding

Benigne prostaathyperplasie (BPH) is een veel voorkomend probleem bij de oudere man. De prevalentie- en incidentiecijfers ervan zijn niet goed bekend. Dit komt met name omdat epidemiologisch onderzoek wordt bemoeilijkt door het ontbreken van een eenduidige, algemeen geaccepteerde definitie van deze aandoening. De oorzaak van de hyperplasie is onbekend. Vrijwel alle mannen die oud genoeg worden (> 85 j.) ontwikkelen microscopisch vast te stellen aanwijzingen voor BPH in pathologisch anatomische zin. Bij de helft van hen is de prostaat macroscopisch vergroot en bij de helft daar weer van treden klachten op.¹ In de praktijk worden de diagnose en de indicatie om therapeutisch in te grijpen niet op grond van pathologisch anatomische bevindingen gesteld, zoals de term BPH misschien zou doen vermoeden. Dit gebeurt in de urologische praktijk aan de hand van een drietal klinische criteria. Ten eerste is dat de aanwezigheid van een verzameling niet-specifieke klachten die samen ook wel, enigszins misleidend en soms ten onrechte, prostatismeklachten worden genoemd. Ten tweede betreft het een toename van het volume van de prostaat en ten derde het bestaan van een objectief vastgestelde, bemoeilijkte mictie.² In de huisartsenpraktijk wordt een waarschijnlijkheidsdiagnose en behandeling gebaseerd op symptomen en bevindingen bij rectaal toucher.³

In ons land zijn twee onderzoeken verricht naar het vóórkomen van prostatismeklachten. Volgens het ene onderzoek werden, met behulp van de Boyarsky-klachtenscore, bij 26% van alle mannen tussen 55 en 74 jaar in een aantal huisartsenpraktijken matige tot ernstige prostatismeklachten gevonden.⁴ In het andere onderzoek werden in dezelfde leeftijdsgroep met behulp van de klachtenscore van de American Urologic Association (AUA-7) bij 30% van de mannen in de algemene populatie matige (24%) tot ernstige (6%) klachten gevonden.⁵ Het percentage mannen met ernstige klachten was in deze dwarsdoorsnede van de populatie vanaf de leeftijd van 55 tot 74 jaar verbazingwekkend stabiel tussen de 5 en 6%.⁵ Het natuurlijke beloop bij bemoeilijkte mictie is erg wisselend. De klachten kunnen in-

termitterend optreden, stabiel blijven, progressief zijn of verdwijnen.³

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 18.000 prostaatoperaties verricht. Bij de behandeling van ernstige, op BPH berustende klachten, is de prostaatrectomie nog steeds de therapie van eerste keuze. Bij lichte tot matige klachten is in de eerste plaats waakzaam afwachten aangewezen. Vervolgens bestaat er een steeds breder scala aan minimaal invasieve of medicamenteuze behandelingsopties. De minimaal invasieve behandelingen, zoals laserprostatectomie, thermotherapie, 'high-intensity focused ultrasonographic therapy' en het plaatsen van 'stents', verkeren alle nog in een experimenteel stadium. In gerandomiseerde onderzoeken naar geneesmiddelen voor BPH en naar waakzaam afwachten versus transurethrale resectie van de prostaat (TURP) zijn tot nu toe alleen patiënten met matige klachten opgenomen geweest. Het effect van deze

PRIKBORD

NIEUWE GENEESMIDDELEN

Loracarbef (Lorax[®]) β -lactam antibioticum.....63

VARIETIES

Ciclosporine (Neoral[®]) concentraat voor micro-emulsie63

LET OP!

Ondervinden patiënten bijwerkingen omdat ze hiervoor zijn gewaarschuwd?64

ALLERLEI

ACE-remmers en diabetische nefropathie64

EPIDEMIOLOGIE

Chemotherapie bij borstkanker: 20 jaar later65

FTO

Het voorbereiden van FTO66

KOSTE-WAT-HET-KOST?

De geneesmiddelen top-2567

GVS IN HET KORT

Wijzigingen per 1 mei 199568

BOEKENPLANK

Patiëntenrechten wettelijk vastgelegd68

* Dr JLHR Bosch, onder medeverantwoordelijkheid van de redactie-commissie

benaderingen bij patiënten met ernstige klachten is daarom onbekend. Dit artikel zal zich beperken tot het bepalen van de waarde van de medicamenteuze therapie.

Farmacologie

Voor de medicamenteuze behandeling staan twee groepen geneesmiddelen ter beschikking, namelijk de 5- α -reductaseremmers en de α_1 -blokkers.

5- α -Reductaseremming. Tot nu toe is finasteride de enige geregistreerde vertegenwoordiger van deze groep. Het is een neutraal 4-azasteroïde en remt competitief het 5- α -reductase type II, het belangrijkste isoenzym in de menselijke prostaat (*Gebu Prikbord 1992; 26: 53*). Het 5- α -reductase zet testosteron om in het metabolisch actieve dihydrotestosteron (DHT), dat essentieel is voor de groei en instandhouding van de prostaat. Finasteride onderdrukt de DHT-concentratie in prostaatweefsel voor meer dan 85%.⁶ Het middel heeft geen androgene, oestrogene of gestagene eigenschappen.

Het belangrijkste effect van finasteride is een verkleining van de prostaat. De snelste daling van het volume vindt plaats tijdens de eerste drie maanden van de behandeling. Daarna treedt nog een lichte aanvullende daling op, die zich na een jaar lijkt te stabiliseren. De gemiddelde daling in prostaatvolume, gemeten met transrectale echografie of met magnetische resonantie (MRI), bedroeg in dubbelblinde onderzoeken 19-23%.⁷⁻⁸ In een ander MRI-onderzoek was na een jaar behandelen het totale prostaatvolume met 17% afgenomen.⁹ Het volume van de periurethrale zone, waarvan wordt aangenomen dat daar de grootste groei optreedt bij het ontstaan van BPH, was met 7% afgenomen. Het volume van de perifere zone daalde weliswaar met 14%, maar dit was statistisch niet significant.⁹

De onderzoekers van finasteride gaan van de te toetsen stelling uit dat door de afname van het volume van de prostaat de subvesicale obstructie zal verminderen, dat de urinestroomsnelheid hierdoor zal verbeteren en dat daardoor de klachten zullen afnemen.¹⁰

α_1 -Blokkade. De subvesicale obstructie bij BPH wordt voor een deel bepaald door dynamische, reversibele factoren die onder invloed staan van α -receptoren.¹¹ Deze zijn aangetoond in het gladde spierweefsel van de blaashals, de prostaatkapsel en in prostaatadenomen. De contractie van gladde spiercellen in de prostaat en in de blaashals wordt voornamelijk via die α_1 -adrenerge receptoren overgebracht. De zogenaamde selectieve α_1 -blokkers grijpen met name aan op de α_1 -adrenerge receptoren. Het werkingsmechanisme ervan bij BPH zou dan ook de relaxatie van het gladde spierweefsel in de prostaat en blaashals moeten zijn. Hierdoor zou de dynamische component van de subvesicale obstructie verminderen, waardoor de urinestroomsnelheid zou verbeteren en de klachten zouden verminderen. De α_1 -blokkers hebben dus geen invloed op de hyperplasie zelf.

Het gladde spierweefsel bevindt zich vooral in het bindweefselstroma van de prostaat. De stromale component van de prostaat is bij BPH groter dan normaal. Niet iedere patiënt met BPH heeft echter een even grote hoeveelheid

stroma in de prostaat, terwijl bovendien de hoeveelheid glad spierweefsel in het stroma per patiënt verschilt. De reactie op een α -blokkade zou beter moeten zijn bij patiënten met een relatief grote hoeveelheid glad spierweefsel. Morfometrisch onderzoek heeft een redelijk goede correlatie aangetoond tussen de hoeveelheid glad spierweefsel en de verbetering van de urinestroomsnelheid, maar niet met de mate van symptomatische verbetering.¹² Dat zou ook te maken kunnen hebben met een ander fenomeen. Er zijn namelijk aanwijzingen dat bij subvesicale obstructie door een verandering van receptorconcentraties de β -adrenerge reactie van de blaasspier verandert in een α -adrenerge. Dit zou mede een verklaring kunnen zijn voor de instabiliteit van de blaas en voor de irritatieve symptomen die vaak worden gezien bij patiënten met BPH.¹³

Binnen de groep van selectieve α_1 -blokkers zijn geen verschillen in selectiviteit, maar wel in farmacokinetiek. Zo bestaan er kortwerkende middelen, zoals alfuzosine en prazosine, en langwerkende middelen, zoals doxazosine en terazosine (*Gebu 1993; 27: 88-89*).

Werkzaamheid

Aan 1260 mannen met benigne prostaathyperplasie werd in verschillende onderzoeken 2-24 weken lang een placebo gegeven.¹⁴ Bij 42% van hen trad een verbetering van de symptomen op, bij 46% bleven deze gelijk en bij 12% trad een verslechtering op.¹⁴ Behalve een groot placebo-effect, laat de kwaliteit van geneesmiddelenonderzoeken bij BPH nogal eens te wensen over. Daarom worden hier alleen dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met een behandelingsperiode van 12 weken of langer besproken. Verder moet een klachtenscoresysteem zijn toegepast of een objectieve rapportage van de urinestroomsnelheden worden vermeld. Deze selectie resulteert in tien onderzoeken. Het betreft drie onderzoeken met finasteride. Voor de selectieve α_1 -blokkers gelden de volgende aantallen: alfuzosine (2),¹⁵⁻¹⁶ doxazosine (2),¹⁷⁻¹⁸ prazosine (1),¹⁹ en terazosine (2).²⁰⁻²¹ Langer durende onderzoeken zijn open en niet-gecontroleerd, waarbij alleen de patiënten die aanvankelijk gunstig reageerden werden gevolgd. De effectiviteit kan hiermee niet worden beoordeeld, maar de bijwerkingen op de langere termijn wel. Bij alle besproken onderzoeken zijn alleen mannen met lichte tot matige klachten betrokken. Mannen die voor een prostaatresectie in aanmerking komen, hebben in het algemeen matig-ernstige tot ernstige klachten. Met betrekking tot verbeteringen in de urinestroomsnelheid moet men zich realiseren dat de patiënt dit doorgaans pas als een subjectieve verbetering merkt als deze met meer dan 5 ml/sec toeneemt.¹⁹ Verder is aangetoond dat het 'kritische verschil' in urinestroomsnelheid tussen twee metingen ongeveer 4,1 ml/sec is.²² Dat wil zeggen dat de kans dat dit verschil op toeval berust minder dan 20% is. Zo is bijvoorbeeld de kans dat een toename van de urinestroomsnelheid met 1,5 ml/sec op toeval berust 70%.²²

Finasteride. De resultaten van de drie onderzoeken met finasteride, een Amerikaans,⁷ internationaal⁸ en Scandinavisch,²³ zijn samengevat in tabel 1.

1. De effectiviteit van finasteride in dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken*

		VS ⁷		Internationaal ⁸		Scandinavisch ²³	
		finasteride	placebo	finasteride	placebo	finasteride	placebo
Dagdosering		1 of 5 mg		1 of 5 mg		5 mg	
Onderzoeksduur		12 mnd		12 mnd		6 mnd	
Aantal patiënten		595	300	495	255	94	88
Aantal patiënten dat behandeling staakte		68 (11%)	37 (12%)	NB	NB	6 (6%)	3 (3%)
Aantal patiënten dat behandeling staakte vanwege bijwerkingen		30 (5%)	18 (6%)	NB	NB	6 (6%)	1 (1%)
Symptomatische verbetering*	punten	10,2 →7,5	9,8 →8,8	18,6 →15,2	18,2 →16,2	**	
	netto-effect	-2,7 (1,7)	-1,0	-3,4 (1,4)	-2,0	-2,0 (1,3)	-0,7
Verbetering maximale urinestroomsnelheid in ml/sec.	begin	9,6	9,6	9,2	8,6	8,0	7,6
	eind	11,2	9,8	10,5	9,0	9,6	8,7
	verschil	(+1,6)	(+0,2)	(+1,3)	(+0,4)	(+1,6)	(+1,1)
	netto-effect	(+1,4)		(+0,9)		(+0,5)	

NB = niet bekend

indien meerdere doseringen van het geneesmiddel zijn vergeleken met placebo, dan wordt in de tabel de meest effectieve dosering bedoeld

* aantal punten verbetering op een gemodificeerde Boyarsky-klachtenscore (schaal van 0-36)

** in dit onderzoek wordt de verbetering met betrekking tot de obstructieve symptomen en niet de totale symptoomscore vermeld

Met finasteride wordt in vergelijking met placebo een iets grotere symptomatische verbetering gevonden van 1,3-1,7 symptoompunt op een schaal van 0-36. Dit verschil is klinisch irrelevant en statistisch alleen significant vanwege de zeer grote aantallen patiënten die in deze onderzoeken zijn opgenomen. Voor de verbetering van de maximale urinestroomsnelheid van 0,5-1,4 ml/sec ten opzichte van placebo geldt hetzelfde. Deze verbetering van de maximale urinestroomsnelheid onder invloed van finasteride is klinisch irrelevant en valt binnen de normale dagelijkse variatie.

Tijdens de open vervolgonderzoeken, waarbij degenen die niet reageerden zijn weggefallen, nam in het Amerikaanse onderzoek na een behandelingsduur van 36 maanden de klachtenscore af van 19,8 naar 16,2 punten.¹⁰ In het internationale onderzoek verminderde deze van 19 naar 15,4 punten. De gemiddelde maximale urinestroomsnelheid nam in deze twee onderzoeken resp. met 2,4 ml/sec toe van 11,2 ml/sec naar 13,6 ml/sec, en met 2,3 ml/sec van 10,8 ml/sec naar 13,1 ml/sec.¹⁰ Deze verbeteringen zijn nog steeds gering te noemen. In een onderzoek onder een dwarsdoorsnede van de bevolking in Minnesota (VS) werd gevonden dat de maximale urinestroomsnelheid met gemiddeld 0,2 ml/sec/levensjaar leek te verminderen.²⁴ Daarop is de claim van de onderzoekers gebaseerd dat door een verbetering in de maximale urinestroomsnelheid van 2,3-2,4 ml/sec in drie jaar tijd, de klok wat het natuurlijke beloop betreft met 12 jaar wordt teruggedrukt. Deze conclusie is echter nogal uit de lucht gegrepen, aangezien een dwarsdoorsnede-onderzoek geen informatie oplevert omtrent het beloop van BPH bij individuele patiënten.

Finasteride biedt voorts geen bescherming tegen het optreden van een acute retentie. De incidentie daarvan ver-

schilde in het internationale onderzoek niet tussen de finasteride- en de placebogroep.⁸ Na het staken van finasteride treedt binnen enkele maanden weer een toename van het prostaatvolume op. In principe zou de behandeling daarom voor de rest van het leven moeten worden voortgezet.

α₁-Blokkers. De gegevens over de effectiviteit van de selectieve α₁-blokkers in gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken zijn samengevat in tabel 2. De symptomatische effecten van de verschillende α₁-blokkers zijn iets beter dan van placebo. De statistische significantie van de verbetering van de klachtenscore die in vier onderzoeken^{15 16 20 21} wordt aangetoond, is vooral een reflectie van de grote aantallen patiënten die hierin zijn opgenomen. Vanuit klinisch oogpunt zijn de verschillen marginaal. De effecten van alfuzosine, doxazosine en prazosine op de maximale urinestroomsnelheid zijn zeer marginaal tot afwezig. In het onderzoek met alfuzosine hanteerde men echter bij de inclusiecriteria geen grenswaarde waaronder zich de initiële, maximale urinestroomsnelheid moest bevinden. In de onderzoeken met doxazosine en prazosine hadden alle patiënten een maximale urinestroomsnelheid beneden de 15 ml/sec. In het onderzoek met terazosine was een urinestroomsnelheid van 5-12 ml/sec vereist. Blijkbaar was lering getrokken uit een eerder open onderzoek met als inclusie criterium een urinestroomsnelheid van 4-15 ml/sec. Daarin werd na twee jaar geen significante verbetering van de maximale urinestroomsnelheid gezien.²⁵ Dit beantwoordt aan de verwachting, aangezien de kans groter is dat zeer lage urinestroomsnelheden het gevolg zijn van een gestoorde blaascontractiliteit en niet van obstructie. Opvallend is, dat in het onderzoek met terazosine, ondanks randomisatie, de initiële maximale urinestroomsnelheid in de place-

2. De effectiviteit van selectieve α_1 -blokkers in gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken*

	alluzosine ¹⁵		alluzosine ¹⁶		doxazosine ^{17**}		doxazosine ¹⁸		prazosine ¹⁹		terazosine ²⁰		terazosine ²¹	
	7,5-10 mg	placebo	7,5 mg	placebo	4 mg	placebo	4 mg	placebo	4 mg	placebo	2,5; 10 mg	placebo	1; 2; 5; 10 mg	placebo
	26 wkn		12 wkn		30 wkn		12 wkn		12 wkn		12 wkn		24 wkn	
Dagdosing	251	267	104	101	52	48	67	68	29	29	216	69	81	79
Onderzoeksduur	28%	34%	5%	12%	NB	NB	10%	7%	24%	17%	22%	19%	15%	9%
Aantal patiënten														
Percentage patiënten dat behandeling staakt														
Symptomatische verbetering***	4,0	3,0	2,0	1,0	NS		ja (geen score)		geen		4,5	2,3	4,6	1,1
netto-effect	1,0*		1,0*								2,2*		3,5*	
Verbetere begin	12,1	12	9	9	9,2	10,9	9,1	9,1	9,4	10,2	8,8	10,1	8,6	8,8
maximale einde	13,5	13,3	11	10	10,4	10	11,7	10,2	12,6	11	11,8	11,1	11,2	10
verschil	(+1,4)	(+1,3)	(+2)*	(+1)	(+1,2)*	(-0,9)	(-2,6)	(+1,1)	(-2,2)	(+0,8)	(-3,0)*	(+1,0)	(-2,6)*	(-1,2)
netto-effect	+0,1		+1*		+2,1*		+1,5		+1,4		+2,0*		+1,4*	
Verbetere gemiddelde urnestroom-snelheid in ml/sec.	6,6	6	NB	NB	NB	NB	4,4	4,3	NB	NB	4,3	5,1	4,2	4,4
verschil	7,5	6,6					5,4	4,5			5,9	5,5	5,9	4,8
netto-effect	(+0,9)*	(+0,6)					(-1,0)*	(+0,2)			(-1,6)*	(+0,4)	(-1,7)*	(+0,4)
	+0,3*						+0,8*				+1,2*		+1,3*	

NS = niet significant

NB = niet bekend

Indien meerdere doseringen van het geneesmiddel zijn vergeleken met placebo, dan wordt in de tabel de meest effectieve dosering bedoeld; alle onderzoeken geven de resultaten weer in gemiddelde waarden, behalve het onderzoek in ref. 16 dat de mediane waarden geeft

* statistisch significant verschil tussen geneesmiddel en placebo

** gerapporteerd is de Deense bijdrage aan een multinationaal onderzoek;¹⁷ de Britse bijdrage is apart gepubliceerd;¹⁸ de andere bijdragen voldeden niet aan de gestelde eis van onderzoeksduur \geq 12 wkn (zie tekst)

*** aantal punten verbetering op de Boyarsky-klachten score (spreiding 0 tot 27) voor de onderzoeken met terazosine, of op een gemiddelde Bojarsky-klachten score (spreiding 0 tot 21) voor het onderzoek met alluzosine beschreven in ref. 15, terwijl het onderzoek met alluzosine in ref. 16 de Madsen-Iversen-klachten score gebruikt (spreiding 0 tot 25)

bogroep om onduidelijke redenen met gemiddeld 10,1 ml/sec. nogal wat hoger is dan in de 10 mg-terazosinegroep (8,8 ml/sec). De maximale urinestroomsnelheid na 12 weken behandeling is in de placebogroep met 1,0 ml/sec toegenomen tot 11,1 ml/sec en in de 10 mg-terazosinegroep met 3,0 ml/sec tot 11,8 ml/sec. Dit vertegenwoordigt een stijging van 10,4% in de placebo- en 34% in de terazosinegroep. Hieruit blijkt dat het rapporteren van procentuele veranderingen zonder de absolute waarden van de uitgangssituatie ongewenst is, omdat het geen inzicht geeft in de betekenis van het effect voor de praktijk.

Wanneer in het onderzoek met alfuzosine alleen de mannen met een initiële maximale urinestroomsnelheid onder de 10 ml/sec worden bekeken, dan zijn de absolute verbeteringen wat meer uitgesproken. Er is echter nog steeds geen significant verschil tussen de alfuzosine- en de placebogroep.

In vier onderzoeken met alfuzosine,¹⁵ doxazosine,¹⁸ en terazosine^{20, 21} wordt ook de gemiddelde urinestroomsnelheid en de stijging daarvan beschreven. Deze blijken steeds statistisch significant te zijn. In alle onderzoeken bedroegen de verbeteringen in de actief behandelde groep echter minder dan 2 ml/sec, zodat deze klinisch niet relevant zijn.

In een gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek tussen alfuzosine (7,5 mg) en prazosine (4 mg) werd noch wat de verbetering van de symptomen, noch wat die van de urinestroomsnelheid betreft, een verschil gevonden.²⁶ Een belangrijk effect in het zes maanden durende, placebogecontroleerde onderzoek met alfuzosine was wel het feit dat de incidentie van acute urineretentie in de placebogroep 2,6% en in de alfuzosinegroep slechts 0,4% bedroeg, een significant verschil.¹⁵

Bijwerkingen

Met de toepassing van finasteride op de lange termijn bestaat nog geen ervaring, maar tot nu toe heeft het relatief weinig bijwerkingen te zien gegeven. Alle genoemde, mogelijk aan finasteride gerelateerde bijwerkingen kwamen op drie na bij minder dan 1% van de patiënten voor.⁷ Alleen een verminderd libido (4,7%) en ejaculatiestoornissen (4,4%) werden significant vaker gezien bij patiënten met 5 mg finasteride dan met placebo. Voorts treedt door finasteride een daling met 50% van de serumwaarden van prostaatspecifiek antigeen (PSA) op, waarmee men rekening moet houden bij de evaluatie van een eventueel prostaatsarcinoom.⁷

α_1 -Blokkeers vertonen als belangrijkste bijwerking orthostatistische hypotensie, met name na toediening van de eerste dosering. Verder kunnen onder meer optreden: duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, maag-darmklachten, perifere oedeem, tachycardie en impotentie. Alfuzosine had meer vasodilatatoire en gastro-intestinale bijwerkingen dan placebo, maar het aantal patiënten dat de behandeling vanwege de bijwerkingen moest staken verschilde niet. Orthostatistische hypotensie kwam met alfuzosine bij 1,9% voor en met placebo bij 1,1%.¹⁵ Alfuzosine (7,5 mg) had in een vergelijkend onderzoek minder vasodilatatoire, maar meer

gastro-intestinale bijwerkingen dan prazosine (4 mg).²⁶ Bij patiënten met terazosine 5 mg kwam orthostatistische hypotensie significant vaker (8,3%) voor dan bij placebo, maar vanwege de bijwerkingen hoefden niet meer patiënten de behandeling te staken.²⁰ Verder was er in een vergelijkend onderzoek geen significant verschil in bijwerkingen aantoonbaar tussen doxazosine en placebo, maar bij één patiënt moest de behandeling met doxazosine worden gestaakt.¹⁸ Patiënten die met een prostaatrectomie worden behandeld hebben in het algemeen ernstige klachten. De geneesmiddelenonderzoeken hebben uitsluitend betrekking op patiënten met matige klachten. Een vergelijking tussen de bijwerkingen van prostaatrectomie met die van geneesmiddelen is dus niet geheel op zijn plaats, omdat de patiëntengroepen erg verschillend zijn.

Samenvatting en conclusie

Omdat de kwaliteit van de onderzoeken bij benigne prostaathyperplasie (BPH) soms te wensen over laat en het effect van een placebobehandeling groot is, zijn in dit overzicht alleen de resultaten van dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken betrokken. Hoewel finasteride het prostaatvolume verkleint, vertaalt dit effect zich niet in een klinisch relevante verbetering van de klachten en van de urinestroomsnelheid. De verschillende α_1 -blokkeers lijken een iets grotere symptomatische verbetering te geven. Dit dient echter met enige reserve te worden gesteld, aangezien er nog geen gerandomiseerde, vergelijkende onderzoeken tussen finasteride en α_1 -blokkeers zijn gepubliceerd. De bij de α_1 -blokkeers geconstateerde verbeteringen in de urinestroomsnelheid zijn marginaal tot afwezig. De verschillen in effectiviteit die tussen de α_1 -blokkeers onderling lijken te bestaan, berusten vooral op verschillende inclusiecriteria voor de onderzoeken. Indien andere onderzoeken bevestigen dat tijdens het gebruik van alfuzosine de incidentie van acute retentie afneemt, dan is dat een belangrijk gegeven. Prazosine en terazosine lijken meer orthostatistische bijwerkingen te vertonen dan de andere α_1 -blokkeers. Er is echter nog geen gerandomiseerde vergelijking tussen terazosine en andere α_1 -blokkeers uitgevoerd.

Patiënten met ernstige klachten kunnen het beste met een prostaatrectomie worden behandeld. Patiënten die om welke reden dan ook niet kunnen of willen worden geopereerd, zouden voor medicamenteuze behandeling in aanmerking kunnen komen. Bij lichte tot matige klachten kan worden gekozen voor een beleid van waakzaam afwachten. Afgaande op de geringe effectiviteit die naar voren komt uit de onderzoeken, is de plaats van de medicamenteuze behandeling van BPH zeer beperkt. ■

Trefwoorden: benigne prostaathyperplasie; prostaatsymptomen; 5- α -reductaseremmers; α_1 -blokkeers

MIDDELEN BIJ BENIGNE PROSTAATHYPERPLASIE

stofnaam	merknaam®	gem. dagdos/s	kosten 30 dagen	prijsvergelijking*
prazosine	merkloos, div. fabr. Minipress	5 mg	22,65 - 27,05	
doxazosine	Cardura	3 mg	52,10	
terazosine	Hytrin	5 mg	66,05	
finasteride	Proscar	5 mg	77,70 - 80,95	
alfuzosine	Xatral	7,5 mg	92,70 - 103,55	

* de bandbreedte geeft het verschil aan tussen het goedkoopste generieke of parallel geïmporteerde produkt en de duurste specialiteit

Literatuurreferenties

- Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989; suppl 2: 33-50.
- Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. *Prostate* 1989, suppl 2: 69-77.
- Klomp MLF, Gercama AJ, Jonge-Wubben JGM de, Mulders AHPW, Romeijnders ACM, Rosmalen CFH. NHG-Standaard Bemoelijkte mictie bij oudere mannen. *Huisarts Wet* 1994; 37: 357-365.
- Wolfs GGMC, Knottnerus JA, Janknegt RA. Prevalence and detection of micturition problems among 2734 elderly men. *J Urol* 1994; 152: 1467-1470.
- Bosch JLHR, Niemer AQHL, Kirkels WJ, Schröder FH. Signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia in men screened for prostatic carcinoma. In: Kurth KH, Newling DWW (eds). *Benign prostatic hyperplasia: recent progress in clinical research and practice*. EORTC genitourinary group monograph 12, New York: Wiley-Liss, 1994: 97-107.
- McConnell JD, Wilson JD, George FW, Geller J, Pappas F, Stoner E. Finasteride, an inhibitor of 5- α -reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 505-508.
- Gormley GJ, Stoner E, Bruskevitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1185-1191.
- Finasteride Study Group: Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993; 22: 291-299.
- Tempany CM, Partin AW, Zerhouni EA, Zinreich SJ, Walsh PC. The influence of finasteride on the volume of the peripheral and periurethral zones of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993; 22: 39-42.
- Stoner E and members of the Finasteride Study Group. Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994; 43: 284-294.
- Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T, Izumi T, Abiko Y. Alfa-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1982; 128: 836-839.
- Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. The response to alfa blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *Prostate* 1992; 21: 297-307.
- Perlberg S, Caine M. Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction. Its relation to detrusor instability. *Urology* 1982; 20: 524-527.
- Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate* 1990; suppl 3: 1-7.
- Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali and the BPH-ALF group: alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. *Lancet* 1991; 337: 1457-1461.
- Hansen BJ, Nordling J, Mensink HJA, Walter S, Meyhoff H-H, and the Alftech Study Groep. Alfuzosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: effects on symptom scores, urinary flow rates and residual volume. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Urol Nephrol* 1994; suppl 157: 169-176.
- Janknegt RA, Chapple CR for the Doxazosin Study Groups. Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1993; 24: 319-326.
- Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, Kirby RS, Bryan J, Milroy EJJ et al. A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic outlet obstruction. *Br J Urol* 1994; 74: 50-56.
- Chapple CR, Christmas TJ, Milroy EJJ. A twelve-week placebo-controlled study of prazosin in the treatment of prostatic obstruction. *Urol Int* 1990; 45 (suppl): 47.
- Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, Narayan P, Soloway M, Lowe F et al. A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 1467-1474.
- Brawer MK, Adams G, Epstein H, the Terazosin Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Arch Fam Med* 1993; 2: 929-935.
- Barry MJ, Girman CJ, O'Leary MP, Walker-Corkery ES, Binkowitz BS, Cockett AT et al. Using repeated measures of symptom score, uroflowmetry and prostate specific antigen in the clinical management of prostate disease. *J Urol* 1995; 153: 99-103.
- Beisland HO, Binkowitz B, Brekkan E, Ekman P, Konturi M, Lehtonen T et al. Scandinavian clinical study of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1992; 22: 271-277.
- Girman CJ, Panser LA, Chute CG, Oesterling JE, Barrett DM, Chen CC et al.

Natural history of prostatism: urinary flow rates in a community-based study. *J Urol* 1993; 150: 887-892.

- Lepor H, Meretyk S, Knapp-Maloney G. The safety, efficacy and compliance of terazosin therapy for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 147: 1554-1557.
- Buzelin JM, Hebert M, Blondin P and the PRAZALF Group. Alpha-blocking treatment with alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia: comparative study with prazosin. *Br J Urol* 1993; 72: 922-927.

Geneesmiddelen bulletin

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 JRBJ Brouwers (vice-voorzitter), ziekenhuisapotheker/Heerenveen
 prof dr FWJ Gribnau, internist/Nijmegen
 prof dr DE Grobbee, epidemioloog/Rotterdam
 prof dr CJ de Groot, kinderarts/Amsterdam
 dr JVTH Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam
 dr TJK Havinga, huisarts/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 prof dr BCP Polak, oogarts/Rotterdam
 prof dr AJ Porsius, farmacoloog/Utrecht

Redactiecommissie

prof dr E van der Does (voorzitter), huisarts/Rotterdam
 W Blijleven, arts/Utrecht
 H Buurma, apotheker/Leiden
 prof dr MNG Dukes, adviseur/Washington (VS)
 mw dr LTW de Jong-van den Berg, apotheker/Groningen
 dr JWA van Loenhout, internist/Nijmegen
 prof dr JP Nater, dermatoloog/Heerde
 mw M Pannevis, apotheker/Rotterdam

Redactiebureau

WGM Toenders, apotheker/eindredacteur
 mw MH van de Merwe, huisarts/redacteur
 mw JJ Doorschodt-van der Steenhoven, redactie-assistente
 mw J Harting, redactie-assistente
 mw M Klopper, redactie-assistente

Redactie-adres

Lomanlaan 85
 3526 XC Utrecht
 Telefoon 030 - 80 26 60
 Fax 030 - 80 23 88

Druk: Drukkerij De Boer Cuperus/Utrecht

Abonnementen/adreswijzigingen

Het abonnement kan elk gewenst moment ingaan en wordt automatisch verlengd, tenzij twee maanden voor de vervaldatum schriftelijk is opgezegd. Abonnementprijs voor Nederland f 75,- per jaar. Extra nummer f 6,50 (excl. verzendkosten). Opgave abonnementen en adreswijzigingen aan het redactie-adres.

Opbergbanden

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

Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie. Het Geneesmiddelenbulletin neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

ISSN: 0304-4629



NIEUWE GENEESMIDDELEN

In deze rubriek worden nieuwe geneesmiddelen besproken, kort nadat ze in de handel zijn gebracht. Van sommige producten kan de plaatsbepaling slechts voorlopig zijn omdat nog relatief weinig bekend is over de veiligheid en effectiviteit. Toch menen we dat een vroeg commentaar van belang kan zijn voor de praktijk. Wanneer na verloop van tijd nieuwe gegevens daartoe aanleiding geven komen we op de eerste bespreking terug.

De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van mei 1995, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

Loracarbef

Lorax® (Eli Lilly Nederland BV)
Capsule 400 mg; granulaat voor suspensie 40 mg/ml

β-lactam antibioticum

Loracarbef is een β-lactam antibioticum voor oraal gebruik. Het behoort tot de carbacefems die wat betreft structuur en werkingsspectrum nauw verwant zijn aan de cefalosporinen. Loracarbef is chemisch vrijwel identiek aan cefaclor: een zwavelatoom is vervangen door een methyleengroep. Het is geregistreerd voor de behandeling van licht tot matig ernstige infecties van de bovenste luchtwegen, ongecompliceerde urineweginfecties, acute otitis media en infecties van de huid en weke delen. In tegenstelling tot vergelijkbare cefalosporinen voor oraal gebruik, is het niet geregistreerd voor de behandeling van lage luchtweginfecties. Evenals de 2^o- en 3^o-generatie cefalosporinen is het ook werkzaam bij infecties door β-lactamase producerende stammen van *Haemophilus influenzae* en *Moraxella catarrhalis*.

In vergelijkende onderzoeken bleek loracarbef bij faryngitis/tonsillitis

even effectief als fenoxymethylpenicilline en bij otitis media acuta als amoxicilline, al dan niet gecombineerd met clavulaanzuur. Bij sinusitis maxillaris was het even effectief als doxycycline of amoxicilline/clavulaanzuur. Verder was het bij ongecompliceerde urineweginfecties gelijkwaardig aan cefaclor en norfloxacin en bij infecties van de huid en weke delen aan cefaclor. Voor zover bekend is er geen vergelijkend onderzoek met andere orale cefalosporinen van de 2^o- en 3^o-generatie.

Ook het bijwerkingenprofiel lijkt overeen te komen met dat van cefaclor en de andere cefalosporinen. Het meest frequent komen maag-darmstoornissen, overgevoeligheid, hoofdpijn en slaperigheid voor. Overgevoeligheid voor cefalosporinen vormt een contra-indicatie.

De normale dosering voor volwassenen bedraagt 2 dd 200-400 mg gedurende tien dagen. Bij ongecompliceerde urineweginfecties is dat 1 dd 200 mg gedurende zeven dagen. De dosering bij kinderen vanaf zes maanden is 15-30 mg/kg/dag verdeeld over twee doses. Omdat de chemische stabiliteit van de suspensie groter is dan die van cefaclor, hoeft deze niet in de koelkast te worden bewaard.

Plaatsbepaling

Loracarbef lijkt wat betreft chemische structuur, werkingsspectrum, effectiviteit en bijwerkingen sterk op cefaclor. Het enige verschil is dat cefaclor 3 dd en loracarbef, evenals andere orale cefalosporinen van de 2^o- en 3^o-generatie, doorgaans 2 dd worden toegediend. Loracarbef en de cefalosporinen komen bij de geregistreerde indicaties zeker niet als eerste keuze in aanmerking, maar zijn dure reservemiddelen. Bij bijvoorbeeld faryngitis/tonsillitis heeft, indien al antimicrobiële therapie nodig is, een penicilline de voorkeur en bij ongecompliceerde

urineweginfecties trimethoprim, sulfamethizol of nitrofurantoïne.

stofnaam	merknaam*	gem. dag-dosis	kosten per week
loracarbef	Lorax (caps.)	600 mg	84,55
	Lorax (susp.)	600 mg	93,35
amoxicilline	merkloos, div. fabr.	1125 mg	11,45
amoxicilline/clavulaanzuur	Augmentin	1500/375 mg	44,10* - 48,85
cefaclor	Ceclor	1500 mg	63,00* - 84,40

* parallel geïmporteerd

VARIATIES

Ciclosporine

Neora® (Sandoz BV)

Capsule 25 en 100 mg; drank 100 mg/ml

concentraat voor micro-emulsie

Neora® bevat, evenals Sandimmune®, de werkzame stof ciclosporine, zij het met ander hulpstoffen. Het concentraat voor micro-emulsie bevat lipofiele en hydrofiele oplosmiddelen en een oppervlakte-actieve stof. Daardoor ontstaat na oplossing in water of maagsap een micro-emulsie, die na verdunning met waterige vloeistoffen druppeltjes vormt van een vrij constante grootte. De inname van Sandimmune® leidt tot een olie-in-water emulsie in de maag, van waaruit de absorptie van ciclosporine variabel is.

Neora® laat bij therapeutische doseringen een lineair verband zien tussen de dosering en de totaal geabsorbeerde hoeveelheid ciclosporine. In vergelijking met Sandimmune® geeft het een geringere inter- en intra-individuele variabiliteit in de biologische beschikbaarheid van ciclosporine. Vanwege de smalle therapeutische breedte zou dit voor sommige patiënten van belang kunnen zijn. Voor de nieuwe samenstelling gelden dezelfde indicaties als voor de oude.

Een groep van 86 patiënten kreeg na een niertransplantatie gedurende twee weken Sandimmune® toegevend. Na randomisatie ging ongeveer de helft van hen dubbelblind over op Neoral®. Hiervan bleek de onderhoudsdosering, op geleide van de plasmaconcentraties, na 12 weken 16% lager te kunnen zijn dan van Sandimmune®. Er was geen significant verschil wat betreft het risico op afstoting, noch op bijwerkingen. Een uitzondering vormde het vaker optreden van een warmtegevoel bij Sandimmune®. In een ander onderzoek bij 466 stabiele niertransplantatiepatiënten kwam de dosering van Neoral® slechts 3% lager uit, terwijl er evenmin een significant verschil was in effectiviteit of bijwerkingen. Een andere vergelijking bij 48 levertransplantatiepatiënten liet na vier weken geen enkel significant verschil zien in dosering, effectiviteit of bijwerkingen. Tenslotte bleek in een onderzoek bij 12 patiënten met reumatoïde artritis de biologische beschikbaarheid van Neoral® 20% hoger te zijn dan die van Sandimmune®, maar er was geen verschil in effectiviteit of bijwerkingen.

Het is de bedoeling om, ter voorkoming van verwisseling, Sandimmune® te zijner tijd van de markt te halen. Het advies luidt om bij de overschakeling de begindosering gelijk te houden (1:1). Volgens de fabrikant kan vervolgens op geleide van de plasmaconcentraties de dosering zo nodig worden verlaagd. Omdat capsules met een dosering van bijvoorbeeld 90 mg echter ontbreken, zal men dan moeten overgaan op de drankvorm. Men dient aanvankelijk rekening te houden met meer bijwerkingen als gevolg van de mogelijk hogere plasmaconcentraties ciclosporine. De prijzen van de nieuwe en de oude samenstelling zijn even hoog.

Plaatsbepaling

Neoral® bevat ciclosporine in een concentraat voor micro-emulsie, die een geringere variabiliteit in de biologische beschikbaarheid oplevert dan Sandimmune®. In de praktijk betekent dit voor sommige patiënten wellicht een iets lagere onderhoudsdosering, maar in het algemeen geen verschil in effectiviteit of bijwerkingen.

stofnaam	merknaam®	gem. dag-dosis	prijs 30 dagen
ciclosporine	Neoral Sandimmune	300 mg 300 mg	844,95 810,-* - 844,95
* parallel geïmporteerd			

LET OP!

Ondervinden patiënten bijwerkingen omdat ze hiervoor zijn gewaarschuwd?

Veel artsen zijn bang dat patiënten, onder invloed van suggestie, eerder bijwerkingen zullen ondervinden indien zij hierover volledig worden geïnformeerd. In een polikliniek in de VS is het effect onderzocht van voorlichting over de bijwerkingen van een ACE-remmer, co-trimoxazol of een NSAID.¹ Het betrof 99 patiënten die de gebruikelijke uitleg van de arts kregen, dus soms met, maar meestal zonder informatie over bijwerkingen. Honderd en vier anderen kregen van de praktijk-assistent zowel mondelinge als schriftelijke informatie over hun medicatie, alsmede over de drie meest voorkomende bijwerkingen.² Van de ACE-remmer waren dit duizeligheid, hoest en hoofdpijn. Van co-trimoxazol werden huiduitslag, misselijkheid/braken en diarree genoemd, en van het NSAID maagpijn, pijn op de borst en duizeligheid.

Na twee tot drie weken werden de patiënten aan de hand van een standaardvragenlijst geïnterviewd. Er werd onder meer specifiek gevraagd naar het optreden van de genoemde bijwerkingen. Van de patiënten die slechts de gebruikelijke uitleg hadden gekregen, gaf 37% te kennen dat tenminste één van de drie bijwerkingen was opgetreden. Dit maakte geen verschil met de 38% van de patiënten die de extra uitleg hadden gehad. Dit resultaat is in overeenstemming met de bevindingen van diverse andere onderzoeken.

Een zwak punt van het hier beschreven onderzoek is dat niet werd vastgelegd welke informatie als gebruikelijke uitleg werd gegeven in de controlegroep. De resultaten lijken er echter op te wijzen dat de arts zich niet moet laten afhouden van het geven van voorlichting over bij-

werkingen uit angst dat de patiënt deze daardoor ook zal ondervinden.

1. Lamb GC, Green SS, Heron J. Can physicians warn patients of potential side effects without fear of causing those side effects? Arch Intern Med 1994; 154: 2753-2756.
2. Physician Drug Reference drug interactions and side effects diskettes. Oradell, NJ: Medical Economics Data, 1989.

ALLERLEI

ACE-remmers en diabetische nefropathie

Bij één op de tien patiënten met diabetes mellitus ontstaat na verloop van een aantal jaren diabetische nefropathie. Dit geldt zowel voor diabeten met type I als met II. De aandoening wordt gekarakteriseerd door proteïnurie, hypertensie en een teruglopende nierfunctie. Uiteindelijk kan dit leiden tot ernstig nierfalen. Van de 1088 patiënten die in 1992 in ons land een nierdialyse nodig hadden, hadden er 123 een diabetische nefropathie. Onder hen waren 84 diabeten met type I en 39 met type II.¹ Diabetische nefropathie gaat gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Tot nu toe bleken drie therapieën effectief om de achteruitgang van de nierfunctie te vertragen. Ten eerste kwam uit het DCCT-onderzoek naar voren dat een intensieve behandeling met insuline het risico op diabetische nefropathie verlaagt (*Gebu 1994; 28: 59-60*). Daarbij treedt echter drie keer zo vaak een hypoglykemie op als bij een normale behandeling. Een dergelijk beleid is daarom alleen toepasbaar bij de groep patiënten die zelf hun diabetes goed kunnen reguleren. Een tweede behandelingsmogelijkheid is eiwitbeperking in het dieet. In een onderzoek bij 585 patiënten, waarvan een deel geen diabetische nefropathie had, was het effect na ruim twee jaar echter minder groot dan verwacht.² Ten derde resulteert een behandeling van de, vaak bij diabetische nefropathie optredende, hypertensie in een trage progressie van de nierinsufficiëntie.³

Uit onderzoek met proefdieren komt naar voren dat van de antihypertensiva de ACE-remmers hierbij het meest uitgesproken effect hebben.

Deze zouden nierschade niet alleen voorkómen door bloeddrukverlaging, maar ook door mechanismen die hiervan onafhankelijk zijn. Daarbij claimt men dat ACE-remmers, meer dan andere antihypertensiva, de schadelijke intraglomerulaire druk zouden verlagen. Ook zou het proteïnurieverlagend effect oorzakelijk kunnen zijn.

In diverse klinische onderzoeken zijn de effecten van ACE-remmers vergeleken met die van placebo. Het grootste onderzoek tot nu toe werd enige tijd geleden gepubliceerd.⁴ Aan dit gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek namen 409 patiënten deel met diabetes mellitus type I en een proteïnurie (urine-excretie van proteïne > 500 mg/24 uur). De meeste patiënten hadden bovendien hypertensie waarvoor zo nodig antihypertensiva, met name diuretica of β -blokkers, werden gebruikt. De ene helft van de deelnemers kreeg captopril 3 dd 25 mg toegevoegd en de andere helft placebo. Daarbij bleek dat bij ACE-remming de achteruitgang in nierfunctie trager plaatsvond dan bij placebo. Dit effect was onafhankelijk van de bloeddrukverlagende werking. Captopril had een significant remmende invloed op de stijging van het creatininegehalte in serum: in de placebogroep verdubbelde het creatininegehalte bij 43 patiënten en in de captoprilgroep bij 25 patiënten. Verder verminderde captopril over een periode van drie jaar significant het risico op het gecombineerde eindpunt van sterfte (8 vs. 14), de noodzaak van niertransplantatie en -dialyse (20 vs. 31). Het behandelingseffect was het grootst bij patiënten met een relatief ernstige nierfunctiestoornis bij aanvang van het onderzoek.

Op dit onderzoek is wel enige kritiek mogelijk.⁵ Zo waren in de controlegroep meerdere risicofactoren voor een teruglopende nierfunctie oververtegenwoordigd. Tevens hield de ACE-remmer op verschillende tijdstippen in het onderzoek de bloeddruk significant beter onder controle dan de andere antihypertensiva.⁵

De meeste andere onderzoeken wijzen eenzelfde richting op. Daarom mag, ondanks deze bezwaren, worden gesteld dat ACE-remmers momenteel eerste keus dienen te zijn bij

de behandeling van patiënten met diabetes mellitus nefropathie ter voorkoming van het verergeren van hun nierlijden. Dit geldt met name als zij hypertensie hebben. Ook met andere ACE-remmers zijn gunstige resultaten bereikt.^{6,7} Onderling vergelijkende onderzoeken zijn bij deze indicatie niet verricht. In meta-analysen zijn echter tussen de ACE-remmers geen verschillen in effect gevonden wat betreft het verlagen van de bloeddruk en het verminderen van de proteïnurie. Het betreft daarom waarschijnlijk een klassegebonden effect van de gehele groep ACE-remmers.^{8,9}

De meeste onderzoeken zijn verricht bij patiënten met diabetes mellitus type I, maar enkele recente publicaties laten zien dat ACE-remmers ook bij patiënten met type II het creatininegehalte in serum stabiliseren.^{6,7}

Men kan concluderen dat ACE-remmers de eerste keus zijn bij de behandeling van hypertensie bij diabetici met nefropathie. Het lijkt verstandig om bij deze groep patiënten te streven naar een diastolische bloeddruk van 85 mm Hg en een systolische van 140 mm Hg, dus lager dan bij een hypertensie zonder diabetes.^{2,4} ACE-remmers worden nu niet alleen toegepast voor de preventie van het verergeren van diabetes mellitus nefropathie. Dit is in de praktijk ook het geval bij de preventie van nierfalen bij normotensieve patiënten met diabetes mellitus en verschijnselen van diabetes mellitus nefropathie. Daarbij kan worden gewezen op de rol van bloeddruk en proteïnurie als risicofactoren voor het achteruitgaan van de nierfunctie.¹⁰ Hoewel de eerste berichten positief zijn,¹¹ lijkt het nog onvoldoende onderzocht of micro-albuminurie bij een normale nierfunctie en een bloeddruk die aan de genoemde streefwaarden van 140/85 voldoet, behandeling met een ACE-remmer rechtvaardigt. Opgemerkt dient te worden dat een deel van de patiënten met diabetes mellitus geen hypertensie, proteïnurie of een achteruitgang van de nierfunctie ontwikkelt. Het is dan ook niet aangewezen om alle diabetespatiënten met een ACE-remmer te behandelen.

1. Charro F Th de, Geerlings W, Krediet RT, Ramsteijn PG, Tjandra YI. Statistisch verslag van de registratie nierfunctievervangings Nederland. ISBN 90-73713-02-1.
2. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *New Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
3. Remuzzi G, Ruggenenti P. Slowing the progression of diabetic nephropathy. *New Engl J Med* 1993; 329: 1496-1497.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
5. Kraemer BK, Ritz E. Is inhibition of the angiotensin-converting enzyme the treatment of choice in diabetic nephropathy? *J Nephrology* 1994; 7: 268-270.
6. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581.
7. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 1994; 45: S150-S155.
8. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 129-138.
9. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, Zeeuw D de, Jong PE de. The antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* [in druk].
10. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1993; 42: 715-719.
11. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271: 275-279.

EPIDEMIOLOGIE

Chemotherapie bij borstkanker: 20 jaar later

In 1973 begon een onderzoek met 386 vrouwen die een radicale mastectomie hadden ondergaan nadat borstkanker met één of meerdere positieve lymfklieren was vastgesteld.¹ Vervolgens werden zij gerandomiseerd ingedeeld in twee groepen: 179 vrouwen kregen geen enkele verdere behandeling, dus noch bestraling, chemo- of hormonale therapie. De andere 207 vrouwen werden één jaar behandeld met chemotherapie. Deze bestond uit maandelijks cycli met CMF: cyclofosfamide 100 mg/m² oraal van dag 1 tot 14, methotrexaat 40 mg/m² i.v. en fluorouracil 600 mg/m² i.v. op dag 1 en 8. Daarna volgde steeds een rustperiode van dag 15 tot 28. De gemiddelde leeftijd bij mastectomie was 52 jaar in de

controlegroep en 51 jaar in de behandelde groep.

In 1976 wezen de eerste gepubliceerde resultaten er op dat adjuvante chemotherapie de recidiefkans verkleinde.² Volgens critici zou dit echter niet automatisch leiden tot een toename van de totale overlevingsduur.³ Verder zouden deze gunstige, vroege resultaten ook op de langere termijn moeten worden aangetoond.³

Diverse andere onderzoeken en een meta-analyse bevestigden daarna het positieve effect van chemotherapie bij borstkanker.⁴ Ook de resultaten van het eerste onderzoek wijzen nu nog steeds in dezelfde richting. Van de 179 vrouwen in de controlegroep waren er na 20 jaar nog 44 (23%) in leven. Van de 207 in de chemotherapiegroep was dat bij 70 (34%) het geval. Dit betekent ten opzichte van de controlegroep een relatief risico van 0,76 [95% BI = 0,60-0,97]. Het aantal patiënten dat geen recidief had gekregen, verschilde hier niet veel van: in de controlegroep 25% en in de chemotherapiegroep 32%. Dit betekent een relatief risico van 0,65 [95% BI = 0,51-0,83].

In alle subgroepen, behalve bij postmenopauzale vrouwen en patiënten met 4-10 positieve lymfklieren, werd een significant voordeel gezien van de adjuvante behandeling. Voorts was er een aanzienlijk groter positief effect bij de 42 van de 207 vrouwen die minstens 85% van de optimale dosering hadden gebruikt. Het verschil in resultaat tussen pre- en postmenopauzale vrouwen, dat in bijna alle onderzoeken is vastgesteld, verklaren de auteurs uit de toepassing van relatief lage doseringen bij oudere vrouwen.¹ Een andere mogelijkheid is echter dat de chemotherapie geen direct cytotoxische werking heeft, maar een indirect effect via de ovaria.³

Uit het onderzoek wordt niet duidelijk in hoeverre chemotherapie sommige patiënten daadwerkelijk geneest, of dat deze de recidiefvrije periode bij de meeste patiënten tijdelijk verlengt.³ Dit laatste lijkt het meest waarschijnlijk. Na 20 jaar waren in de controlegroep 138 (77%) patiënten overleden, maar slechts 10 (7%) van hen overleden zonder dat een recidief was vastgesteld. In de chemotherapiegroep

waren 137 (66%) vrouwen overleden, waarvan 14 (10%) zonder recidief. Helemaal is er na 25 jaar onderzoek met chemotherapie nog weinig bekend over de kans op een succesvolle behandeling bij individuele vrouwen met borstkanker. Aan dit langdurend onderzoek namen alleen vrouwen met een relatief ernstige vorm van borstkanker deel. Voorts zijn in de loop der jaren de behandelingschema's geoptimaliseerd. Daarom mag worden verwacht dat de gemiddelde overlevingskans van vrouwen met borstkanker die momenteel met chemotherapie worden behandeld, over 20 jaar hoger zal zijn dan die van de vrouwen in dit onderzoek.

Dit onderzoek laat zien dat het voordeel van chemotherapie bij vrouwen met borstkanker ook na tenminste 20 jaar nog aanwezig is. Mogelijk kunnen teleurstellende resultaten bij postmenopauzale vrouwen worden voorkómen door een te lage dosering te vermijden.

1. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-906.
2. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405-410.
3. Henderson IC. Paradigmatic shifts in the management of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 951-952.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immune therapy: 133 randomised trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.

FTO

Het voorbereiden van FTO

Het farmacotherapie-overleg (FTO) mag zich verheugen in de belangstelling van velen. Inmiddels bestaat er een stortvloed van informatie-materiaal dat meestal direct afkomstig is van of financieel wordt ondersteund door de farmaceutische industrie. Voorbeelden hiervan zijn de 'FTO-cahiers', de 'Farmacotherapeutische achtergronden' en de 'FTO Werkstukken'. De kwaliteit van deze materialen verschilt aanzienlijk. Soms is deze slecht, soms goed of uitstekend, maar

de informatie is bijna altijd selectief en niet onafhankelijk. Vaak wijken de adviezen af van die in de NHG-Standaarden, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Geneesmiddelenbulletin.

Eén van de doelen van FTO is juist om de claims van de farmaceutische industrie kritisch tegen het licht te houden. Sinds enkele jaren verschijnen daarom de 'Adviezen voor farmacotherapie' onder auspiciën van de Stuurgroep FTO (*Gebu* 1993; 27: 25). Hierin zijn het NHG, de LHV, de KNMP, de VNZ en het ministerie van VWS vertegenwoordigd. Inmiddels zijn brochures beschikbaar over:

1. Hypertensie
2. Antibiotica bij luchtweginfecties
3. Antimicrobiële middelen bij urine-weginfecties
4. Analgetica, pijnbestrijding met niet-opioïde middelen
5. Peptische aandoeningen
6. Slaapstoornissen
7. Depressie
8. Cara
9. Overgangsklachten en osteoporose
10. Huidaandoeningen (apothekbe-reidingen)
11. Obstipatie en acute diarree
12. Generiek voorschrijven
13. Plaatsbepaling van nieuwe ge-neesmiddelen.

Voor de eerste vier onderwerpen zijn nu handleidingen 'Het voorbereiden van FTO' verschenen die een leidraad vormen voor een FTO-bijeenkomst van anderhalf uur. In de loop van 1995 zullen nog zes andere handleidingen beschikbaar komen.

De boekjes geven allereerst aan welke aandachtspunten van een onderwerp men kan bespreken. Er worden methoden beschreven om een discussie over het onderwerp op gang te brengen en om daar een bepaalde structuur aan te geven. Verder bevatten de handleidingen kant en klaar werk materiaal, zoals casussen, stellingen, kennistoetsen en invulschema's voor bijvoorbeeld de eigen prescriptie.

Het is een praktisch bruikbare serie boekjes, die de wens oproept tot de uitgave van meer onafhankelijke adviezen over bijvoorbeeld de volgende onderwerpen: otitis media, migraine,

diabetes mellitus type II en medicatie bij kinderen.

Stuurgroep FTO. Het voorbereiden van FTO: 'hypertensie', 'antibiotica bij luchtweginfecties', 'antimicrobiële middelen bij urineweginfecties', en 'analgetica, pijnbestrijding met niet-opioïde middelen'. Utrecht: Stichting Doelmatige Geneesmiddelenvoorziening (DGV), 1995.
De boekjes zijn verkrijgbaar bij de Stichting DGV (030-916216) en de FTO-coördinatoren van LHV en KNMP.

KOSTE-WAT-HET-KOST?

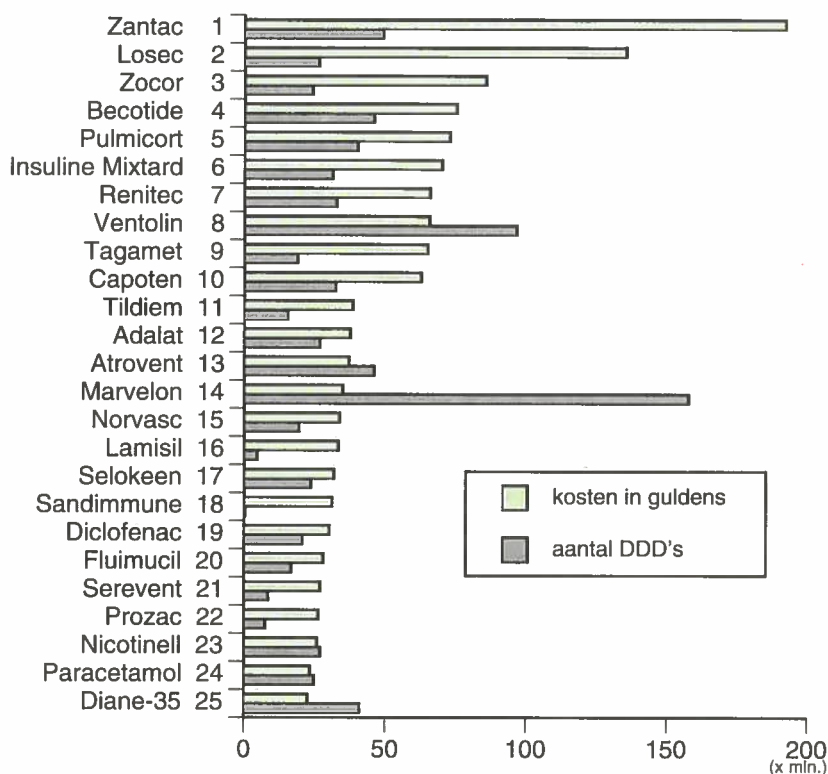
De geneesmiddelen top-25 van 1993

Op grond van het gegevensbestand dat het Geneesmiddelen Informatie Project (GIP) van de Ziekenfondsraad heeft opgebouwd (*Gebu 1995; 29: 9-10*), is het onder meer mogelijk om geneesmiddelen te ordenen naar hun marktaandeel. Figuur 1 laat de top-25 zien van de geneesmiddelen die in 1993 het meest hebben bijgedragen aan de totale kosten voor geneesmiddelen. Het totaalbedrag per geneesmiddel per jaar is het product van de geneesmiddelenprijs en het voorgeschreven volume. De grootste kosten werden veroorzaakt door Zantac®, gevolgd door Losec® en Zocor®.

Van de middelen uit de top-25 zijn in figuur 1, behalve de kosten, ook de totaal voorgeschreven hoeveelheden weergegeven. Het meest voorgeschreven, uitgedrukt in aantal DDD's, werd Marvelon®, gevolgd door Ventolin® en Zantac®.

Figuur 2 toont de geneesmiddelen die het belangrijkste aandeel hadden in de bijbetaling door de patiënt in het kader van het GVS. Veruit bovenaan staan de nicotinepleisters Nicotinell TTS®, die inmiddels niet meer volgens de AWBZ worden vergoed. Opvallend is verder het grote aandeel van de orale anticonceptiva in dit diagram. Door aflevering van het parallel geïmporteerde product kan de bijbetaling vaak worden voorkomen of aanzienlijk verminderd. De Estraderm TTS® pleisters zijn vervangbaar door orale toedieningsvormen van een oestrogeen. Indien al een eetlustremmend middel nodig mocht zijn, dan kan in plaats van Isomeride®, Ponderal® worden voorgeschreven. Alternatieven voor Imigran® zijn ergotamine of een anti-emeticum gecombineerd met een analgeticum.

1. Geneesmiddelen top-25 van 1993



© Geneesmiddelen Informatie Project (GIP)/Ziekenfondsraad

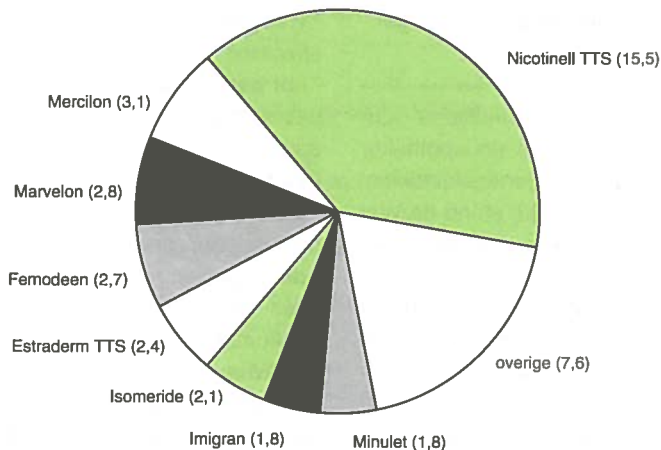
De kosten zijn uitgedrukt in miljoenen guldens, en samengesteld uit de apotheekinkoopprijs, inclusief stimulators (WTG-artikelen) en marge (buiten-WTG-artikelen), maar exclusief bijbetaling, WTG-opslag, abonnementshonorarium en BTW.
Het betreft hier een gewogen schatting van de totale AWBZ-populatie (ziekenfonds- en particulier verzekerden), op basis van onder meer de leeftijds- en geslachtsopbouw.

Alle toedieningsvormen met dezelfde werkzame stof van eenzelfde fabrikant zijn samen genomen, dus specialité's en parallel geïmporteerde specialité's. Generieke producten afkomstig van verschillende fabrikanten zijn eveneens tot een groep samengevoegd, als waren zij afkomstig van één fabrikant.

DDD = defined daily dose.

2. Bijbetaling (in miljoenen guldens) 1993 ten laste van verzekerden

Totaal bijbetaling is f 39,8 miljoen



© Geneesmiddelen Informatie Project (GIP)/Ziekenfondsraad

GVS IN HET KORT

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

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

Elkin® tabletten, een combinatiepreparaat van de diuretica furosemide 40 mg en amiloride 5 mg, zijn opgenomen op bijlage 5.

Ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Divitren® tabletten, een combinatiepreparaat van 70 tabletten estradiol-valeraat 2 mg, 14 tabletten estradiol-valeraat 2 mg/medroxyprogesteron-acetaat 20 mg en 7 placebotabletten, bestemd voor 91 dagen, zijn in de groep geplaatst waarin reeds zijn opgenomen Divina® en Cyclocur®. Het betreft de preparaten tegen overgangsklachten met een stopweek.

Navicalm® tabletten 100 mg, met als werkzame stof hydroxyzine, bevatten een nieuwe sterkte en zijn ingedeeld in de groep met de hydroxyzinen.

Solpadol® bruistabletten, een combinatiepreparaat van paracetamol 500 mg/codeïnefosfaat 30 mg, zijn in een nieuw te vormen groep geplaatst, waarin binnenkort ook alle overige combinaties van paracetamol en codeïne zullen worden opgenomen.

BOEKENPLANK

Patiëntenrechten wettelijk vastgelegd

In het artikel 'De juridische aansprakelijkheid van arts en apotheker bij het gebruik van geneesmiddelen' (*Gebu 1994; 28: 78-83*) stond de Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) centraal. Op 1 april 1995 is deze wet van kracht geworden. Naar aanleiding hiervan zijn enkele brochures en boeken verschenen.

De brochure 'Arts en patiëntenrechten', uitgegeven door de KNMG, geeft in hoofdlijnen aan welke rechten

de patiënt op grond van de nieuwe wetgeving heeft.¹ Achtereenvolgens wordt ingegaan op het recht op informatie, het toestemmingsvereiste, de dossierplicht, de uitwisseling van gegevens, het opzeggen van de behandelingsovereenkomst, de rechten van de vertegenwoordiger van de patiënt en het klacht- en claimrecht.

De uitgave 'Van doktersgeheim naar informatieplicht' bevat alle bijdragen van een congres over de WGBO dat op 10 november 1994 in Rotterdam werd gehouden.² Na een inleiding van de minister van VWS lieten zeven deskundigen hun licht schijnen over de mogelijke gevolgen van de wet voor de praktijk. Wat houden de nieuwe richtlijnen in voor hulpverlener en patiënt, welke medisch-ethische kanttekeningen kun je erbij plaatsen en is de angst voor 'Amerikaanse' schadeclaims gegrond?

Het meest gedegen en complete overzicht biedt het boek 'De WGBO: van tekst naar toepassing'. Hierin komt de wet themagewijs aan de orde. Na een algemene inleiding over de achtergrond en het kader van de WGBO worden de belangrijkste onderdelen ervan besproken. Veelal gebeurt dit aan de hand van een illustratieve casus.

Het boek bespreekt achtereenvolgens:

- de zorg van een goed hulpverlener in relatie tot de professionele standaarden;
- het recht op informatie en het toestemmingsvereiste;
- de rechtspositie van de meerderjarige wilsonbekwame en de minderjarige patiënt;
- vraagstukken rond het dossier en de uitwisseling van gegevens;
- het wetenschappelijk onderzoek met patiëntengegevens of lichaamsmateriaal;
- de eenzijdige beëindiging van de behandelingsovereenkomst door de hulpverlener, en
- de toepassing van de WGBO in situaties waarbij een behandelingsovereenkomst ontbreekt.

Waar mogelijk worden verbindingen gelegd tussen de WGBO en relevante rechtspraak, andere wettelijke regelingen, vormen van zelfregulering en internationale bepalingen. Tenslot-

te wordt besproken wat de wet betekent voor de aansprakelijkheid van de hulpverlener of het ziekenhuis en waar de patiënt terecht kan met klachten over schendingen van WGBO-bepalingen.

1. Doppegieter RMS. KNMG Consult. Arts en patiëntenrechten. Utrecht: KNMG, 1995. Bijlage bij Medisch Contact nr 8, 1995. Gratis voor leden, anderen kunnen bestellen door overmaking van f 7,50 op girorekening 58083 t.n.v. KNMG.
2. Gallas JP, Lankester B (red). Van doktersgeheim naar informatieplicht. Amsterdam: Schotenbrouck & Deneuve, 1995. Te bestellen door overmaking van f 34,50 op girorekening 6360527 t.n.v. S&D PR Amsterdam.
3. Legemaate J (red). De WGBO: van tekst naar toepassing. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1995. ISBN 90-313-18175. f 39,-.

CORRECTIE

In *Gebu 1994; 28: 8-12* staat in de tweede alinea van het hoofdartikel: 'Daar worden de cyclische endoperoxyden door ASA omgezet in prostacycline, dat de plaatjesaggregatie remt.' In deze zin dient 'door ASA' te vervallen.