

Bijwerkingen van geneesmiddelen in de oogheelkunde*

Inleiding

Veel huisartsen zijn goed in staat om in eerste instantie hun patiënten met oogheelkundige problemen zelf te behandelen. Daarom mag men ook verwachten dat zij de gevaren, die zijn verbonden aan de medicamenteuze behandeling, weten te onderkennen. Bovendien wenden patiënten met bijwerkingen van geneesmiddelen die door de oogarts of anderen zijn voorgeschreven, zich vaak eerst met hun klachten tot de huisarts.

Dit artikel begint met een bespreking van de belangrijkste bijwerkingen van oogheelkundige geneesmiddelen op het oog, de oogleden en andere delen van het lichaam. Vervolgens komen aan de orde de oogheelkundige bijwerkingen en contactlensproblemen die het gevolg zijn van niet-oogheelkundige geneesmiddelen.

Lokale bijwerkingen van oogheelkundige geneesmiddelen

Antibiotica vormen de meest voorkomende oorzaak van lokale allergische reacties die zich uiten in jeuk en roodheid van de conjunctivae en van de huid van de oogleden. Chlooramfenicol en de aminoglycosiden (neomycine, framycetine en gentamicine) geven relatief vaak aanleiding tot allergische reacties, maar worden ook frequent voorgeschreven. Een probleem hierbij vormt de kruisallergie, zoals die bijvoorbeeld tussen de verschillende aminoglycosiden bestaat. Bij de behandeling van een virale of bacteriële conjunctivitis en bij de profylaxe van ophthalmia neonatorum gaat de voorkeur uit naar povidon-jood 0,03%-oogdruppels.

Vanuit algemeen bacteriologisch standpunt gezien, kunnen bezwaren worden aangetekend tegen de uitwendige, dus ook de lokaal oogheelkundige toepassing van antibiotica. Dit kan immers leiden tot de ontwikkeling van resistentie en tot sensibilisatie. Als gevolg hiervan kan de toediening van hetzelfde geneesmiddel (of een ander uit dezelfde groep) jaren later, eventueel om vitale redenen, levensgevaarlijk en daarom gecontraïndiceerd zijn. In de oog-

heelkundige praktijk is echter gebleken dat antibiotische druppels en zalven niet kunnen worden gemist.

Indien de huisarts bij een ontsteking of verwonding van het oog toch voor een antibioticum als lokaal therapeuticum kiest, dan dient dit te gebeuren zonder toevoeging van een corticosteroïde. Treedt na drie dagen geen verbetering op, dan is het raadzaam de oogarts te consulteren.

Corticosteroïden kunnen ook na lokale toediening een overgevoeligheidsreactie geven. Een groter gevaar schuilt echter in de verstoring van het natuurlijke afweermecanisme en de remming van de epitheelgenezing. Ook oogboldrukverhoging en lenstroebelingen kunnen zich, zowel na algemene als lokale toediening van corticosteroïden, voordoen. Deze komen vaker voor na lokale toepassing in (of rondom!) het oog, waarbij een hoge concentratie in het voorste oogsegment ontstaat.

PRIKOBORD

NIEUWE GENEESMIDDELEN

Losartan (Cozaar[®]) angiotensine II-antagonist.....87

VARIATIES

Carbasalaatcalcium (Ascal Cardio[®]) bij stabiele angina pectoris87

LET OP!

Urineretentie en pseudo-hallucinaties tijdens gebruik van tramadol (Tramal[®])88

Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen signaleert:

Eetlustremmers en pulmonale hypertensie88

Leverbeschadiging toegeschreven aan het gebruik van simvastatine (Zocor[®])89

Psychiatrische bijwerkingen bij gebruik van aciclovir (Zovirax[®])89

PROEFSCHRIFT

β -Blokkers en musici90

GVS IN HET KORT

Wijzigingen per 1 juli 199590

PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

Mannen, let op uw zaak!90

BOEKENPLANK

Verlossing op recept.....90

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

Combinatiepreparaten van antibiotica met corticosteroiden hebben dezelfde risico's als die van de afzonderlijke bestanddelen, maar het toegevoegde corticosteroïde kan bovendien een eventuele allergie voor het antibioticum onderdrukken. Men dient zich voorts te realiseren dat de antibiotische component (vaak neomycine) niet in staat is de negatieve effecten van een foutieve corticosteroïdebehandeling op te vangen. Dit geldt bijvoorbeeld bij een niet-herkende keratitis herpetica of een infectie met een schimmel. Het is beter dat de huisarts dergelijke combinatiepreparaten niet toepast.

Als de huisarts toch besluit tot een langdurige behandeling met een combinatiepreparaat, bijvoorbeeld bij een blepharitis ulcerosa, moet in ieder geval de oogdruk regelmatig worden gecontroleerd en de patiënt worden gewaarschuwd de therapie te staken zodra het oog rood wordt. Met deze regels zal het aantal ogen dat jaarlijks blind of slechtziend wordt door een onjuiste corticosteroïdetherapie afnemen.

Conserveermiddelen in oogdruppels, oogzalven en contactlensvloeistoffen kunnen allergische reacties veroorzaken, die bij contactlensdragers aanleiding kunnen geven tot het minder goed verdragen van contactlenzen. Allergische reacties zijn bekend van thiomersal, benzalkoniumchloride, chloorhexidine en parabenen. Van fenykwikverbindingen en chloorbutanol zijn geen gevallen van allergie beschreven. Chloorbutanol kan echter wel leiden tot cytotoxische reacties, zoals keratitis punctata, subepitheliale opaciteiten en diep stromale afwijkingen.

Men dient zich altijd af te vragen of de allergische reactie het gevolg is van het toegediende geneesmiddel of van het daaraan toegevoegde conserveermiddel. Plakproeven, uit te voeren door een dermatoloog, kunnen hierover uitsluitsel geven.

Bij een vastgestelde overgevoeligheid kan men een vergelijkbaar preparaat met een ander of zonder conserveermiddel kiezen, zoals 'minims' of 'unit-doses' die een klein volume met daarin de werkzame stof bevatten en zijn bedoeld voor eenmalig gebruik. Bij dragers van harde of zachte contactlenzen is het bij allergische reacties raadzaam over te stappen op niet-geconserveerde vloeistoffen. Het gebruik van oogdruppels in unit-doses verdient ook de voorkeur bij patiënten die een oogheekundige operatie moeten ondergaan of een mogelijke perforatio bulbi hebben.

Conserveermiddelen zijn toxisch voor het cornea-epitheel en -endotheel, terwijl de toediening van gecontamineerde, niet goed geconserveerde oogdruppels het risico op ernstige inwendige ooginfecties kan vergroten. Men kan contaminatie voorkomen door niet te lang met één flesje te druppelen en het na aanraking van het ooglid niet meer voor een volgende patiënt te gebruiken.

Anaesthesia dolorosa

Er moet worden gewaarschuwd voor een overmatig en langdurig (langer dan 1 uur) gebruik van lokaalwerkende anaesthetica in het oog (*Gebu 1980; 14: 47-48*). Lokale anaesthetica, zoals cocaïne, tetracaïne of oxybuprocaine,

verminderen niet alleen de gevoeligheid van de cornea, maar belemmeren ook het regeneratievermogen van het epitheel. Hierdoor kunnen ernstige, soms irreversibele hoornvliesbeschadigingen ontstaan, onder meer aan de zenuwuiteinden, die op zich weer pijn veroorzaken. Indien, vanwege het korter worden van de pijnvrije perioden, de toediening steeds frequenter plaatsvindt, bestaat een groot gevaar dat de patiënt en de arts in een vicieuze cirkel terecht komen en steeds vaker gaan druppelen. Het uiteindelijke gevolg is het ontstaan van een permanente 'anaesthesia dolorosa'. Dit is een ondraaglijke pijn in een overigens ongevoelig hoornvlies, met het dreigend wegsmelten van het corneastroma. Daarom mogen deze middelen, ook de unit-doses, niet aan de patiënt worden meegegeven, maar dienen ze alleen door de arts in de spreek- of behandelkamer of op huisbezoek te worden toegepast.

Algemene bijwerkingen van oogheekundige geneesmiddelen

Bij iedere oculaire toediening zal ook systemische resorptie optreden, waardoor elders in het lichaam bijwerkingen kunnen ontstaan. Van de meeste oogdruppels zijn bij de mens geen plasmaconcentraties aangetoond. Meestal zijn de traanwegen vlot doorgankelijk en wordt het toegediende geneesmiddel niet alleen door het bind- en hoornvlies geresorbeerd, maar ook door het neus- en farynx-slijmvlies. Dit laatste gebeurt vaak in hoge mate, zelfs tot 80% van de toegediende dosis. Soms is de conjunctivale zak ruim, zoals van een diepliggend oog, en wordt frequent gedruppeld met meer dan één druppel per keer. Dan zal de kans op een abnormaal grote resorptie via de conjunctiva of via het slijmvlies van de afvoerende traanwegen en de neus toenemen. Zo nodig kan men deze ongewenste resorptie verminderen, en daarmee de kans op bijwerkingen verkleinen, door de patiënt vlak na het druppelen het onderste traanpuntje kortdurend dicht te laten drukken.

Lokaal in het oog gedruppelde geneesmiddelen kunnen voor sommige patiënten tot levensgevaarlijke plasmaconcentraties aanleiding geven, omdat er bij deze toedieningsweg geen ontgiftiging door de lever plaatsvindt. Op deze wijze kunnen sympathicomimetica en β -blokkers in oogdruppels leiden tot ernstige cardiovasculaire en andere complicaties bij daartoe gepredisponeerde patiënten.

Een uitgebreide anamnese van het geneesmiddelengebruik is bij toediening van dergelijke geneesmiddelen noodzakelijk. Het effect van tegelijkertijd langs andere weg toegediende geneesmiddelen kan door het druppelen worden versterkt of verminderd. Ook eventuele bijwerkingen van systemisch toegediende geneesmiddelen kunnen door gelijktijdig toedienen van oogdruppels versterkt worden waargenomen.

Chlooramfenicol kan ook na lokale, oogheekundige toediening bij daartoe gepredisponeerde patiënten een beenmergdepressie veroorzaken. Deze is niet afhankelijk van de dosis en kan ook na kortdurende toepassing optreden. Mede om deze reden wordt chlooramfenicol voor toepassing in het oog in de VS, na waarschuwingen door de FDA, niet meer voorgeschreven en werd het gebruik recent

in Groot-Brittannië in een commentaar ontraden.

Parasympathicomimetica met een pupilvernauwende werking, zoals pilocarpine, carbacholine en ecothiopaat, kunnen algemene klachten geven die het gevolg zijn van de parasympathicomimetische werking op allerlei organen. Klachten over toegenomen speeksel- en zweetkliersecretie, spierzwakte of -pijn worden hierdoor verklaard. Ze kunnen al ontstaan na het herhaaldelijk om de vijf minuten indruppelen van een pilocarpine 2%-oplossing.

Sympathicomimetica in oogdruppels kunnen het leven van patiënten met arteriële hypertensie in gevaar brengen. Ernstige cardiovasculaire complicaties, een enkele keer met dodelijke afloop, zijn beschreven, zoals na toepassing van fenylefrine 5-15% bij chronisch glaucoom of iridocyclitis. Soms betreft het de combinatie ervan met een mydriaticum voor fluorescentie-angiografie, een laserbehandeling of een operatie.

Oogdruppels met nafazoline of een ander sympathicomimeticum worden vaak uit sleur of gewenning toegepast om de chronisch geprikkelde conjunctivae tijdelijk een blank aspect te geven. Zij kunnen tot atrofie van het neusslijmvlies leiden, nog afgezien van het maskeren van de hieraan ten grondslag liggende aandoening en de kans op gewenning.

Sympathicolitica kunnen eveneens tot gevaarlijke situaties leiden. Zo kunnen β -blokkers in oogdruppels, zoals timolol, metipranolol, levobunolol en befunolol, bij 18-33% van de patiënten met bijwerkingen aanleiding geven tot sinusbradycardie, aritmieën en decompensatio cordis, en bij 7-15% van de patiënten met bijwerkingen leiden tot astmaaanvallen, die soms dodelijk zijn. Bij patiënten met asthma bronchiale zouden selectieve β -blokkers, zoals betaxolol, veiliger zijn. Ook die oogdruppels dient de arts echter bij voorkeur niet voor te schrijven aan patiënten bij wie de systemische toediening van selectieve β -blokkers is gecontraïndiceerd. Het betreft bijvoorbeeld niet goed ingestelde patiënten met obstructieve longaandoeningen of bronchospasmen.

β -Blokkeers in oogdruppels kunnen verder aanleiding geven tot lokale bijwerkingen, zoals een geringe lokaal anesthetische werking en een verminderde traansecretie. Daarnaast kunnen ze een ontregeling van diabetes mellitus, hallucinaties, nachtelijke onrust, depressies en impotentie veroorzaken. De oogdruppels kunnen de werking en de bijwerkingen van tegelijkertijd langs andere weg toegepaste β -blokkers versterken. Klachten over droge ogen kunnen verergeren door β -blokkers in oogdruppels in combinatie met oraal toegediende β -blokkers.

Oogheekundige bijwerkingen van niet-oogheekundige geneesmiddelen

In de tabel zijn de belangrijkste oogheekundige bijwerkingen gerangschikt met daarachter de geneesmiddelen die daarvoor verantwoordelijk worden geacht. Het is van belang om onderscheid te maken tussen bijwerkingen die al dan niet reversibel zijn.

Bijwerkingen die meestal reversibel zijn

Verminderde traansecretie is een bijwerking van verschillende geneesmiddelen. Het kan leiden tot klachten over branderige, droge ogen of tot het minder goed verdragen van contactlenzen. Voorbeelden zijn alle geneesmiddelen met enige parasympathicolitische werking, zoals de mydriatica, de middelen tegen Parkinson, de antihistaminica en de antidepressiva.

Visus- en accommodatieklachten kunnen ontstaan als bijwerking van alle geneesmiddelen met een parasympathicolitische werking. Het belangrijkste zijn pupilverwijding en leesklachten. Ook een aanval van acuut glaucoom is niet ondenkbaar bij daartoe gepredisponeerde patiënten met een vernauwde kamerhoek.

Bruine neerslagen rond of in de ogen zijn meestal het gevolg van fotosensibilisatie. Na gebruik van een geneesmiddel gevolgd door blootstelling aan licht van een bepaalde golflengte treedt dan een fototoxische of foto-allergische reactie op.

Fototoxische reacties komen het meest voor, treden al op na het eerste contact en berusten niet op een immunologische reactie. Bij patiënten die een PUVA-therapie ondergaan, kunnen zich, als uiting van een fototoxische reactie, cataracteuze lensveranderingen ontwikkelen. Om dat te voorkomen moeten zij gedurende 24 uur na inname van het psoraleen ook binnenshuis een donkere bril dragen die ondoorgankelijk is voor UVA-licht.

Bij patiënten die geopereerd zijn vanwege cataract, óók wanneer ze een intra-oculaire lens hebben gekregen, kan PUVA-therapie aanleiding geven tot veranderingen in het pigmentepitheel van het netvlies en tot visusklachten.

Foto-allergische reacties zijn zeldzamer, berusten op een vertraagde immunologische reactie en kunnen worden gediagnostiseerd met fotoplakproeven. Sommige geneesmiddelen, zoals de fenothiazinen en het anti-aritmicum amiodaron, geven zowel fototoxische als foto-allergische bijwerkingen in en rond het oog. Bij patiënten die worden behandeld met amiodaron komt een keratopathie in bijna 100% van de gevallen voor. Dergelijke reversibele bruine neerslagen in de conjunctiva en cornea kunnen ook optreden na gebruik van indometacine, tamoxifen en chloroquinederivaten (*Gebu 1983; 17: 49-52 en Gebu 1995; 29: 35-37*). Mogelijk berusten alle genoemde iatrogene oogafwijkingen op foto-allergische reacties. Zoals bekend kunnen deze middelen ook afwijkingen van de macula geven die meestal irreversibel zijn.

Bijziendheid die acuut ontstaat wordt soms, tijdelijk waargenomen na toediening van diuretica. Deze bijziendheid kan mogelijk een gevolg zijn van een verplaatsing van de lens naar voren. Het is echter waarschijnlijker dat een versterkte breking van de lens optreedt door de diurese, omdat die vocht aan het oog onttrekt. Klachten door een voorbijgaande bijziendheid, namelijk wazig zien op afstand en beter kunnen lezen zonder of met een oude leesbril, kunnen zich ook voordoen na gebruik van sulfonamiden, tetracyclinen, corticosteroïden, bromocriptine, acetylsalicylzuur, anti-diabetica en isotretinoïne.

Subjectieve visuele waarnemingen, zoals lichtflitsen, kunnen zich voordoen na gebruik van β -blokkers, verschillende andere antihypertensiva, digitalis, flecaïnide, chloroquinederivaten, gonadotrope hormonen, benzydamine en antidepressiva.

Bijwerkingen die gedeeltelijk irreversibel zijn

Netvliesbeschadiging die meestal irreversibel is, kan het gevolg zijn van het gebruik van fenothiazinen, chloroquinederivaten en tamoxifen.

Afwijkingen van de oogzenuw die niet altijd reversibel zijn, kunnen worden veroorzaakt door diverse geneesmiddelen. Het betreft de tuberculostatica ethambutol en isoniazide (*Gebu 1981; 15: 43-44*), een aantal cytostatica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat en fluorouracil), nitrofuranderivaten, tetracyclinen, nalidixinezuur, chlooramfenicol, vitamine A, salazopyrine, kinine en ibuprofen. Het al dan niet optreden van deze afwijkingen is afhankelijk van de dosering en de toepassingsduur. Bij een gestoorde lever- en nierfunctie kunnen gemakkelijk toxische plasmaconcentraties worden bereikt. Ook kan sprake zijn van een individuele gevoeligheid voor het geneesmiddel.

Helaas worden dergelijke afwijkingen, die het gezichtsvermogen soms blijvend kunnen beschadigen, vaak pas in een laat stadium opgemerkt. Zo kan onder invloed van ethambutol een beginnende beschadiging van de nervus opticus bestaan zonder dat de patiënt visus- of leesstoornissen heeft gemerkt. Soms kunnen in een vroeg stadium van een intoxicatie kleurziestoornissen worden gevonden. Bij een door chloroquine veroorzaakte retinopathie daalt de gezichtsscherpte pas wanneer de zichtbare macula-afwijkingen met het typische 'bull's eye'-aspect tot volle ontwikkeling zijn gekomen. Indien men de dosering bij voorbaat beperkt houdt, worden de patiënten op oogheelkundig gebied niet in gevaar gebracht (*Gebu 1995; 29: 35-37*). Het is belangrijk de patiënt te waarschuwen voor eventuele visus- of leesstoornissen of afwijkingen in het zien van kleuren. Voor de vroege diagnostiek is echter vaak bijzonder onderzoek noodzakelijk.

Contactlenzen en geneesmiddelen

Dragers van harde contactlenzen, waaronder ook de meer zuurstofdoorlatende, kunnen in het algemeen zonder problemen oogdruppels gebruiken. Men dient echter op zijn hoede te zijn bij het gebruik van oogdruppels met een lokaal anesthesische en/of β -sympathicolytische werking, zoals timolol. Deze kunnen leiden tot microlaesies van het cornea-epitheel en tot intolerantie voor contactlenzen.

Zachte contactlenzen kunnen onherstelbaar worden beschadigd na de toediening van gekleurde oogdruppels. Na kleuring van het hoornvlies met fluoresceïne dienen zachte, hydrofiële contactlenzen tenminste de eerste twee uren niet te worden ingezet. Met name materiaal waarin polyvinylpyrrolidon is verwerkt, heeft een grote affiniteit voor fluoresceïne. Patiënten met zachte contactlenzen kunnen zonder problemen oogdruppels tegen glaucoom gebruiken.

Een uitzondering vormen epinefrine-oogdruppels die een bruine verkleuring van het lensmateriaal veroorzaken. Dit is ook waargenomen na het gebruik van tetracycline-oogdruppels. Dipivefrine-oogdruppels kunnen daarentegen zonder problemen worden toegepast.

Verschillende conserveermiddelen in oogdruppels en contactlensvloeistoffen worden door het materiaal van zowel harde, zuurstofdoorlatende als zachte contactlenzen opgenomen. Zo kunnen zij aanleiding geven tot contactallergische en toxische reacties, zoals hierboven is beschreven. Ook op de verminderde traansecretie en intolerantie voor contactlenzen onder invloed van geneesmiddelen met een parasymphicolytische werking, werd reeds gewezen.

Tenslotte is het raadzaam om patiënten met ontstekingen of mechanische beschadigingen van het voorste oogsegment de lenzen niet te laten dragen totdat volledig herstel is ingetreden. Voordat de lenzen opnieuw worden ingezet, dient men ze te laten controleren door de contactlensspecialist om beschadigingen en infecties door krassen en aanslag te vermijden.

Conclusie en samenvatting

Het blijft altijd raadzaam te informeren naar de reeds bestaande medicatie van de patiënt. Helaas weet niet iedereen wat hij of zij gebruikt en worden met name oogdruppels niet altijd beschouwd als geneesmiddelen. Het effect en de bijwerkingen van andere geneesmiddelen kunnen worden versterkt door oogdruppels. Dit artikel bespreekt de belangrijkste bijwerkingen van oogheelkundige geneesmiddelen op het oog, de oogleden en andere delen van het lichaam. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van, soms irreversibele, oogheelkundige bijwerkingen als gevolg van geneesmiddelen. In beide beschreven situaties komen tevens eventuele problemen met contactlenzen aan de orde.

Men kan het risico op bijwerkingen na lokale toediening van geneesmiddelen in het oog verkleinen door een zo laag mogelijke concentratie van het werkzame bestanddeel voor te schrijven. In het geval van oogdruppels verdient het de voorkeur om één druppel per oog toe te dienen en bij twijfel aan de juiste toediening eventueel een tweede. Voorts is het aan te bevelen om tijdens of na het druppelen het onderste traanpuntje even dicht te drukken. Het is van belang om alle, ook vermoedelijke, oogheelkundige bijwerkingen te melden.

Sommige oogheelkundige bijwerkingen, zoals een keratopathie bij amiodaron, komen bij bijna alle patiënten voor en worden zelden gemeld. Ook in het geval van minder vaak optredende bijwerkingen is sprake van onderrapportage zodat er helaas weinig gegevens bekend zijn over de frequentie van vóórkomen. ■

Het melden van bijwerkingen kan bijdragen tot een centrale registratie en tot een beter begrip door de bestudering van dergelijke gevallen, terwijl de kennis van de epidemiologie hiermee kan worden vergroot. De melding van alle, ook vermoedelijke, oogheelkundige bijwerkingen kan gebeuren aan de Werkgroep Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik van het Interuniversitair Oog-

heelkundig Instituut (p/a Oogziekenhuis, t.a.v. mw prof. dr BCP Polak, Postbus 70030, 3000 LM Rotterdam) of het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk)

Trefwoorden: oogafwijkingen; bijwerkingen; contactlenzen

Literatuur

De vermelde literatuur bestaat grotendeels uit overzichtsartikelen. Deze zijn bij voorkeur gekozen vanwege de gemakkelijke toegankelijkheid voor de Nederlandse arts. De oorspronkelijke literatuurbronnen voor de bijwerkingen, waarop dit artikel is gebaseerd, zijn te vinden in de literatuurreferenties van de genoemde overzichtsartikelen.

- Diggory P, Cassels-Brown A, Vail A, Abbey LM, Hillman JS. Avoiding unsuspected respiratory side-effects of topical timolol with cardioselective or sympathomimetic agents. *Lancet* 1995; 345: 1604-1606.
- Doona M, Walsh JB. Use of chloramphenicol as topical eye medication: time to cry halt? *BMJ* 1995; 310: 1217-1218.
- Hugues F-C, Jeunne C le. Systemic and local tolerability of ophthalmic drug

- formulations, un update. *Drug Saf* 1993; 8: 365-380.
- Kruyswijk MRJ, Polak BCP. Contactallergie na toepassing van oogdruppels en oogzalven. *Ned Tijdschr Geneesk* 1980; 124: 1449-1452.
- Polak BCP, Jong PTVM de. Contactlenzen en geneesmiddelengebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 1622-1625.
- Polak BCP, Henkes HE. Bijwerkingen van geneesmiddelen in de oogheelkunde. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 2254-2257.
- Polak BCP. Drugs used in ocular treatment. In: MNG Dukes, editor, *Meyler's Side-effects of drugs*. Amsterdam: Elsevier, 1992: 1195-1208.
- Polak BCP. Bijwerkingen van geneesmiddelen in de oogheelkunde. In: *Praktische Oogheelkunde*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1993: 317-332.
- Smet PAGM de, Dijke CPH van. Fotosensibilisatie door geneesmiddelen. *Pharm Weekbl* 1986; 121: 1033-1039.
- Korstanje MJ, Pavel S. Contactovergevoeligheid voor corticosteroiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1440-1442 [commentaar in: *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1786].
- Polak BCP, Henkes HE. Droge ogen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 1025-1027.
- Vademecum 1995; 13: nr 16.

Tabel van de voornaamste oogheelkundige bijwerkingen van geneesmiddelen

<p>OOGLEDEN</p> <p>Hyperpigmentatie t.g.v. melaninevormingen (fotosensibilisatie); neerslagen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. miotica 2. fenothiazinen 3. chloroquine(derivaten) 4. amiodaron 5. indometacine 6. tamoxifen 7. anticonvulsiva 8. goud en kwik 	<ol style="list-style-type: none"> 7. corticosteroiden, algemeen of lokaal toegediend 8. busulfan
<p>TRAANAPPARAAT</p> <p>A. Tranenvloed (epiphora)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. narcotische analgetica 2. parasymphaticomimetica, m.n. de irreversibele parasymphaticomimetica door: <ol style="list-style-type: none"> a. toename traansecretie b. afsluiting van traanpunten 3. sympathicomimetica, lokaal toegediend 4. fluorouracil 5. nicotinezuur <p>B. Verminderde traansecretie (evt. leidend tot 'droge ogen')</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. alle parasymphaticolytica en alle geneesmiddelen met parasymphaticolytische bijwerking 2. B-blokkerende stoffen, algemeen en lokaal toegediend 3. tranquillizers 4. benzodiazepinen (slaapmiddelen) 5. acetylsalicylzuur 6. cytostatica (methotrexaat, cytarabine) 7. isotretinoïne (vitamine A-zuur) <p>C. Uitgeschelden in de tranen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. fenobarbital 2. carbamazepine 3. cytostatica (methotrexaat, fluorouracil) 4. ampicilline 5. rifampicine (tranen worden oranje) 6. acetylsalicylzuur 	<p>NETVLIES</p> <p>A. Oedeem, degeneratie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. acetylsalicylzuur 2. ibuprofen 3. indometacine 4. fenothiazinen 5. chloroquine(derivaten) 6. digitals 7. diuretica 8. ijzer 9. streptomycine 10. griseofulvine 11. kinine 12. corticosteroiden 13. orale anticonceptiva 14. anti-oestrogenen (clomifeen en tamoxifen) <p>B. Circulatiestoornissen (spasmen, bloedingen)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. a-symphaticolytica 2. kinine 3. orale anticonceptiva <p>C. Bloedingen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pyrazollonderivaten 2. irreversibele parasymphaticomimetica 3. antihypertensiva 4. diuretica 5. sulfonamiden 6. vitamine A <p>D. Loslatingen t.g.v. scheurvorming</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. miotica 2. irreversibele parasymphaticomimetica
<p>CONJUNCTIVA EN CORNEA</p> <p>Hyperpigmentatie (fotosensibilisatie); neerslagen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. fenothiazinen 2. chloroquine(derivaten) 3. amiodaron 4. indometacine 5. tamoxifen 6. sympathicomimetica, lokaal toegediend 7. goud, kwik en zilver 8. antacida en vitamine D 	<p>PAPIL EN OOGZENUW</p> <p>Oedeem, atrofie (evt. verworven kleurzienstoornissen, gezichtsveiddefecten en visusdaling)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ibuprofen 2. indometacine 3. alcoholen en aldehyden 4. antidepressiva (MAO-remmers) 5. a-symphaticolytica 6. diuretica 7. ijzer 8. penicillamine 9. tuberculostatca 10. nitrofuranderivaten 11. nalidixinezuur 12. sulfonamiden 13. tetracyclinen 14. streptomycine 15. chlooramfenicol 16. kinine 17. antheimthica 18. vitamine A en B 19. corticosteroiden 20. orale anticonceptiva 21. orale antidiabetica 22. cytostatica (BCNU, CCNU, fluorouracil, cisplatine)
<p>LENS</p> <p>Neerslagen en cataractvorming (evt. fotosensibilisatie)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. fenothiazinen 2. chloroquine(derivaten) 3. PUVA-therapie (psoraleen + UV-A) 4. irreversibele parasymphaticomimetica, lokaal toegediend 5. ijzer, kwik en zilver 6. zware metaalantagonisten 	

<p>EXOPHTHALMUS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. vitamine A 2. corticosteroiden 3. orale anticonceptiva 	<p>E. Dubbelzien (diplopie), ptosis (o.m. door oogspierverlammingen)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. narcotische analgetica 2. indometacine 3. barbituraten 4. alcoholen en aldehyden 5. meprobamaat 6. anticonvulsiva 7. antihypertensiva 8. penicillamine 9. nitrofuranderivaten 10. streptomycine 11. chloroquine(derivaten) 12. vitamine A 13. corticosteroiden 14. orale anticonceptiva 15. cytostatica
<p>OOGDRUKVERHOOGING (EVT. GLAUCOOM)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. alle parasymphaticolytica 2. sympathicomimetica 3. corticosteroiden, algemeen of lokaal toegediend 4. acetylsalicylzuur + alcohol 	<p>F. Nystagmus</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. barbituraten 2. alcoholen en aldehyden 3. anticonvulsiva 4. nitrofuranderivaten 5. streptomycine 6. colistine 7. vitamine A 8. cytostatica (fluorouracil)
<p>OCULOMOTORIEK</p> <p>A. Pupilverwijding (mydriasis), evt. 'wazig zien', fotofobie en glaucoom!</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. indometacine 2. barbituraten 3. ureumderivaten 4. sympathicomimetica 5. parasymphaticolytica 6. kline en kinidine 7. corticosteroiden <p>B. Pupilvernauwing (miosis) evt. met accommodatiespasme en myopisatie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. narcotische analgetica 2. barbituraten 3. sympathicolytica 4. alle parasymphaticomimetica 5. antihypertensiva <p>C. 'Wazig zien'</p> <p>C₁ Accommodatieverlies (cycloplegie), evt. gecombineerd met mydriasis</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. alle parasymphaticolytica 2. anticonvulsiva 3. anthelminthica 4. jodium <p>C₂ Wisselende refractie (meestal myopisatie) t.g.v. brekingsveranderingen van het oog zonder miosis of accommodatiespasme</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. fenothlazinen 2. chloroquine(derivaten) 3. diuretica 4. sulfonamiden 5. tetracyclinen 6. corticosteroiden 7. acetylsalicylzuur 8. isotretinoïne (vitamine A-zuur) 9. orale antidiabetica en insuline <p>D. Convergentiezwaakte (zie ook: accommodatieverlies)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. narcotische analgetica 2. barbituraten 	<p>GESTOORDE SUBJECTIEVE VISUELE WAARNEMINGEN</p> <p>A. Lichtschuwheid (fotofobie) (zie ook: pupilverwijding)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. antidepressiva, o.m. MAO-remmers 2. digitals 3. nitrofuranderivaten 4. kinine en kinidine <p>B. Dagblindheid (verblindings door daglicht)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. anticonvulsiva 2. digitals 3. antihypertensiva <p>C. Nachtblindheid</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. chloroquine(derivaten) <p>D. Lichtflitsen zien (fotopsieën)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. β-blokkerende middelen 2. digitals 3. flecaïne 4. antihypertensiva 5. chloroquine(derivaten) 6. gonadotrope hormonen 7. benzydamine <p>E. Gekleurd zien (zonder aantoonbare kleurziestoornis; chromopsie)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. digitalis 2. diuretica 3. sulfonamiden 4. amylnitriet 5. marihuana <p>F. Vervormd zien (zonder zichtbaar substraat; metamorfopsie)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. bromiden

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 JRB Brouwers (vice-voorzitter),
 ziekenhuisapotheker/Heerenveen
 prof dr FWJ Gribnau, internist/Nijmegen
 prof dr DE Grobbee, epidemioloog/Rotterdam
 prof dr CJ de Groot, kinderarts/Amsterdam
 dr JVTH Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam
 dr TJK Havinga, huisarts/Delfzijl
 dr MJAJM Hoes, zenuwarts/Tiel
 ACJ van der Hoeven, huisarts/Avenhorn
 dr ALM Kerremans, internist/Helmond
 dr J de Koning, kinderarts/Rijswijk
 dr JFF Lekkerkerker, internist/Enschede
 mw dr K 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

Redactie bureau

WGM Toenders, apotheker/eindredacteur
 mw JJ Doorschodt-van der Steenhoven, redactie-assistente
 mw J Harting, redactie-assistente
 mw M Kloppe, redactie-assistente

Redactie-adres

Lomanlaan 85
 3526 XC Utrecht
 Telefoon: 030 - 80 26 60
 Telefax: 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. Abonnementsprijs 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 vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Geneesmiddelenbulletin neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

ISSN: 0304-4629



NIEUWE GENEESMIDDELEN

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

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

Losartan

Cozaar® (MSD BV)

Tablet 50 mg

angiotensine II-antagonist

Losartan is onlangs geregistreerd voor de behandeling van essentiële hypertensie. Het is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe groep antihypertensiva, de angiotensine II-antagonisten. Evenals de ACE-remmers grijpen deze stoffen in op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS), maar dit gebeurt een fase later in het systeem. ACE-remmers blokkeren de omzetting van angiotensine I in angiotensine II, dat de vaten vernauwt en de aldosteronsecretie stimuleert hetgeen een rol speelt bij het ontstaan van hypertensie. Losartan daarentegen gaat een competitie aan met angiotensine II om de angiotensinereceptor en blokkeert deze selectief. Hierdoor veroorzaakt het vaatverwijding en vermindert het de afgifte van aldosteron. Via een negatieve terugkoppeling ontstaat een ophoping van renine en angiotensine II. Anders dan de ACE-remmers zou losartan de bradykinineconcentraties niet doen

toenemen en verhoogde urinezuurplasmaconcentraties doen afnemen.

In enkele vergelijkende onderzoeken bleek losartan 50 mg/dag de bloeddruk even effectief te verlagen als enalapril 20 mg/dag, atenolol 50 mg/dag en felodipine 5 mg/dag. Het effect op de uiteindelijke morbiditeit en mortaliteit bij hypertensie is, evenals van de ACE-remmers en de calciumantagonisten, niet onderzocht. Verder is onbekend of de mortaliteit bij hartfalen of na een hartinfarct afneemt en of een verergering van diabetische nefropathie wordt voorkomen.

In de klinische onderzoeken kwam alleen duizeligheid, in een overigens lage frequentie, significant vaker voor dan met placebo. Verder werden bij minder dan 1% van de patiënten orthostatische effecten waargenomen en werd in een enkel geval huiduitslag gemeld. In een klein aantal gevallen traden hyperkaliëmie en verhogingen van de aminotransferasewaarden in serum op. De voor ACE-remmers kenmerkende bijwerkingen prikkelhoest en angio-oedeem worden in de registratietekst van losartan niet vermeld. De ervaring ermee lijkt echter nog te gering om te kunnen vaststellen of angio-oedeem kan optreden.

Losartan heeft een terminale halveringstijd van ongeveer twee uur, maar het wordt omgezet in een actieve metaboliet met een langere halveringstijd (6-9 uur). Deze metaboliet is een niet-competitieve blokkeerder van de angiotensine II-receptor. Hierdoor houdt het bloeddrukverlagend effect 24 uur aan en volstaat een gemiddelde dosering van 1 dd 50 mg. Na staken treedt geen versterkt terugkerende hypertensie op. Losartan en de actieve metabolieten worden voornamelijk door de lever geklaard zodat alleen bij nierfunctiestoornissen aanpassing van de dosering nodig is. Tot nu toe zijn geen klinisch relevante interacties gesignaleerd. Bij kinderwens en zwangerschap dient het gebruik te worden

gestaakt. Het is onbekend of overgang in de moedermelk plaatsvindt.

Plaatsbepaling

Losartan is de eerste vertegenwoordiger van een interessante nieuwe groep antihypertensiva, de angiotensine II-antagonisten. In enkele onderzoeken verlaagde losartan de bloeddruk even effectief als enalapril, maar trad geen prikkelhoest op en kwamen bijwerkingen, met uitzondering van duizeligheid, in het algemeen nauwelijks voor. Het effect op de uiteindelijke morbiditeit en mortaliteit bij hypertensie is niet onderzocht. Verder is onbekend of de mortaliteit bij hartfalen of na een hartinfarct afneemt en of een verergering van diabetische nefropathie wordt voorkomen.

De toepassing van losartan valt te overwegen bij patiënten die als antihypertensivum een ACE-remmer nodig hebben, maar het gebruik moeten staken, bijvoorbeeld in verband met prikkelhoest.

stofnaam	merknaam*	gem. dag-dosis	prijs 30 dagen
losartan ACE-remmers	Cozaar	50 mg	52,50 28,35-52,65

VARIATIES

Carbasalaatcalcium

Ascal Cardio® (Asta Medica BV)

poeder in sachet 100 mg

nieuwe indicatie: stabiele angina pectoris

Carbasalaatcalcium en acetylsalicylzuur waren reeds geregistreerd voor onder meer de behandeling van instabiele angina pectoris en de secundaire preventie van een myocardinfarct. Nu is de registratie van carbasalaatcalcium uitgebreid met de 'preventie van cardiovasculaire morbiditeit

in patiënten met stabiele angina pectoris', maar het is de vraag hoe sterk het risico wordt verkleind. De prognose van patiënten met stabiele angina pectoris is over het algemeen goed. Het risico op een hartinfarct of plotse linge dood is beperkt. Een lage dosis carbasalaatcalcium of acetylsalicylzuur vermindert de productie van tromboxaan A₂, die bij stabiele angina pectoris is verhoogd, maar houdt de vorming van prostacycline intact.

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek werden 333 patiënten met chronische stabiele angina pectoris betrokken. Zij hadden niet eerder een hartinfarct, beroerte of TIA gehad. Gedurende vijf jaar werd het effect van acetylsalicylzuur in een relatief hoge dosering van 325 mg om de dag, vergeleken met dat van placebo. In deze periode trad bij 4% van de 178 patiënten die acetylsalicylzuur gebruikten een hartinfarct op, en bij 13% van de 155 patiënten in de placebogroep. Dit verschil was significant. Verder trad bij 6% van de patiënten in de acetylsalicylzuurgroep een beroerte op, hetgeen significant meer was dan bij de 1% in de placebogroep. De totale sterfte in beide groepen verschilde niet significant.

In een ander onderzoek werden 2035 patiënten met chronische stabiele angina pectoris zonder een eerder hartinfarct betrokken. Na randomisatie werden zij gedurende 50 maanden dubbelblind behandeld met acetylsalicylzuur in een relatief lage dosering van 75 mg/dag of met placebo. Allen ontvingen tevens de β -blokker sotalol. De kans op een hartinfarct of plotse linge dood was in de acetylsalicylzuurgroep significant lager (81 van de 1009 = 8%) dan in de placebogroep (124 van de 1026 = 12%). Ook het totale aantal vasculaire gebeurtenissen was significant lager. In de acetylsalicylzuurgroep was de afname van het risico op beroerte (3 vs 4%) en sterfte (8 vs 10%) niet significant. Het aantal ernstige bloedingen was in de acetylsalicylzuurgroep (2%) niet significant groter dan in de placebogroep (1%).

Plaatsbepaling

Acetylsalicylzuur 80 mg/dag of carbasalaatcalcium 100 mg/dag in combinatie met sotalol lijkt bij pa-

tiënten met stabiele angina pectoris de kans op een hartinfarct of plotse linge dood significant te verminderen. Het risico op beroerte en ernstige bloedingen alsmede de totale sterfte worden door de behandeling niet significant beïnvloed.

stofnaam	merknaam®	gem. dag-dosis	prijs 30 dagen
carbasalaatcalcium	merkloos, div. fabr.	100 mg	3,90
	Ascal Cardio		4,70
acetylsalicylzuur	merkloos, div. fabr.	80 mg	2,15
	Aspirine	80 mg	3,95
	Aspro Cardio	80 mg	4,95

LET OP!

Urineretentie en pseudo-hallucinaties tijdens gebruik van tramadol (Tramal®)

Tramadol is een opioïde stof met een relatief zwak analgetisch effect (*Gebu 1993; 27: 66*). Het geeft vaak aanleiding tot sufheid, terwijl verder onder meer bijwerkingen kunnen voorkomen zoals transpiratie, gastro-intestinale stoornissen, moeheid, duizeligheid, jeuk, een droge mond en hoofdpijn.

Onlangs beschreef de stichting Lareb de ervaring van een 70-jarige vrouw met reumatoïde artritis, artrose en osteoporose. Vanwege aanhoudende pijnklachten in de lies kreeg zij tramadol oraal 2 dd 50 mg voorgeschreven.¹ Tijdens het gebruik daarvan kreeg zij last van misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid en visuele pseudo-hallucinaties, dat wil zeggen dat deze door de patiënte zelf werden herkend. Omdat ze soortgelijke klachten al eens eerder had ondervonden bij morfine, verminderde zij na een week de dosering tot 1 dd 50 mg. De pseudo-hallucinaties verdwenen en de misselijkheid, hoofdpijn en duizeligheid namen af. Aangezien de pijn verminderde, stopte zij anderhalve week na de dosisverlaging.

Enkele weken later begon zij opnieuw met tramadol 1 dd 50 mg. Nog diezelfde dag ontstond een bemoeilijkte mictie die de daaropvolgende dagen steeds ernstiger werd. Na staken van het innemen verdwenen deze klachten en de patiënte herinnerde

zich nu dat ze ook tijdens de vorige periode waarin zij tramadol gebruikte een moeizame mictie had. Ook dit was haar bekend van het gebruik van morfine.

Urineretentie is een bekende bijwerking van opioïden. Dit zou ontstaan door een verminderde ledigingsreflex en een verhoogde spanning van de blaasfincter. Verder kunnen bij het gebruik van opioïden hallucinaties ontstaan. Het optreden van pseudo-hallucinaties en urineretentie bij deze lage dosering tramadol is opmerkelijk. De patiënte gebruikte geen co-medicatie met mogelijke anticholinerge bijeffecten. Wel gebruikte zij enalapril, waarbij hallucinaties zijn beschreven, en prednison en ibuprofen waarbij psychosen kunnen voorkomen. Bij deze vrouw bestond een duidelijke tijdsrelatie tussen het (hernieuwd) optreden van de pseudo-hallucinaties en het gebruik van tramadol. Dit gold eveneens voor het staken van het middel en het verdwijnen van de klachten. Niet uit te sluiten is echter dat een onbekende interactie met de gebruikte co-medicatie mede oorzaak is van deze verschijnselen.

In de bijsluiters staan urine-retentie en pseudo-hallucinaties niet als bijwerkingen vermeld. Omdat dit wel bekende bijwerkingen van opioïden zijn, is het goed om er ook bij tramadol rekening mee te houden.

1. Puijtenbroek EP van, Verduijn MM, Koning-Verest IF de. Urineretentie en pseudo-hallucinaties tijdens het gebruik van tramadol. REB-bulletin 1995; 10: 6-7.

Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (BBG) signaleert:

Eetlustremmers en primaire pulmonale hypertensie

Men spreekt van primaire pulmonale hypertensie (PPH) wanneer in rust de gemiddelde druk in de arteria pulmonalis meer dan 25 mm Hg draagt. Daarnaast geldt als criterium dat oorzaken van secundaire pulmonale hypertensie, zoals congenitale hart- en longafwijkingen, longembolieën, COPD, aids en sikkelcelanemie, zijn uitgesloten.¹ De zelden vóór-

komende aandoening manifesteert zich veelal met dyspnoe, syncope of angina pectoris als eerste verschijnselen en heeft daarna vaak een progressief beloop met een hoge mortaliteit.

In de jaren zestig werd voor het eerst een verband gelegd tussen het gebruik van de aan amfetamine verwante eetlustremmer aminoxaphen (Aminorex) en het optreden van PPH. Nadat hierbij binnen enkele jaren 600 gevallen waren gemeld, werd dit middel uit de handel genomen, waarna de incidentie snel daalde. De PPH was na staken vaak irreversibel, maar dit was niet altijd het geval. Daarna zijn zowel bij gebruik van fenfluramine (Ponderal[®]) als van dexfenfluramine (Isomeride[®]) enkele gevallen van PPH gemeld (*Gebu 1991; 25: 48* en *Gebu 1992; 26: 23-26*).

Recent is een patiënt-controle-onderzoek verricht waaraan meer dan 100 algemene en academische ziekenhuizen in Frankrijk, België, Nederland (universiteiten Groningen en Maastricht), Groot-Brittannië en Zwitserland deelnamen. Daarbij werd de voorgeschiedenis van 95 patiënten met PPH, waaronder 70% vrouwen, vergeleken met die van 355 controlepatiënten. Van de patiënten met PPH had 25% en van de controlepatiënten 7% een eetlustremmer gebruikt. Het betrof voornamelijk fenfluramine en dexfenfluramine. Na correctie voor bekende risicofactoren, waaronder vetzucht, bleek het relatieve risico op PPH na gebruik van een eetlustremmer significant verhoogd te zijn tot bijna zes. Bij toepassing gedurende meer dan drie maanden nam het risico verder toe. Het Europese CPMP zal binnenkort op basis van dit onderzoek tot een besluit komen of, en zo ja, onder welke voorwaarden deze eetlustremmers tot de markt toegelaten zullen blijven.

1. Rich S. Primary pulmonary hypertension. *Progr Cardiovasc Dis* 1988; 31: 205-238.

Leverbeschadiging toegeschreven aan het gebruik van simvastatine (Zocor[®])

Simvastatine beïnvloedt de cholesterolsynthese via remming van het enzym HMG-CoA-reductase. Lever-

beschadiging werd tot op heden slechts incidenteel in verband gebracht met het gebruik van simvastatine. Gedurende dierexperimenteel onderzoek werd hepatotoxiciteit waargenomen bij konijnen en honden maar niet bij muizen, ratten en apen. Voorts werden in meerdere klinische onderzoeken verhoogde serum-aminotransferasewaarden waargenomen. Het causale verband met het gebruik van simvastatine was echter niet altijd duidelijk. Daarnaast zijn enkele gevallen van symptomatische leverbeschadiging beschreven.¹

Het BBG ontving sedert 1989 zes meldingen van leverbeschadiging toegeschreven aan het gebruik van simvastatine. Het betrof drie mannen en drie vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 59 jaar, bij wie, gemiddeld negen maanden (spreiding: 1-21) na starten van de behandeling met simvastatine 10-40 mg/dag, leverenzymstijgingen werden waargenomen. Bij twee patiënten was sprake van een symptomatische hepatitis met een voornamelijk cholestatisch patroon bij de ene, en een hoofdzakelijk hepatocellulair karakter bij de andere patiënt. In beide gevallen werden geen virale, extrahepatische of andere oorzaken (bv. alcohol) gevonden. De patiënten herstelden na staken van het gebruik van simvastatine, terwijl de overige medicatie werd gecontinueerd. Bij de andere vier patiënten was sprake van betrekkelijk lichte leverenzymstijgingen, die na het staken van de behandeling herstelden. Hoewel leverbeschadiging in samenhang met simvastatine vermoedelijk zeldzaam is, dient met deze mogelijkheid rekening te worden gehouden wanneer gebruikers ervan zich presenteren met leverklachten. Vooralsnog is er geen reden om aan te nemen dat deze leverbeschadiging bij simvastatine vaker optreedt dan bij de andere statinen, zoals pravastatine (Selektine[®]). De bijsluiters bevelen aan om leverfunctieproeven uit te voeren vóór het instellen van de behandeling met een statine en daarna periodiek bij alle patiënten.

1. Stricker BHCh, Biour M, Wilson JHP. Lipid-lowering agents. In: *Drug-induced hepatic injury* (Ed.: Stricker BHCh) 2nd ed. 1992: 499-509. Elsevier Amsterdam.

Psychische bijwerkingen bij gebruik van aciclovir (Zovirax[®])

Aciclovir is een antiviraal geneesmiddel, dat in orale vorm voornamelijk wordt toegepast bij de behandeling van infecties van huid en slijmvliezen met herpes simplex en herpes zoster.¹

Het BBG ontving tien meldingen van psychische bijwerkingen bij gebruik van aciclovir, waarvan één anoniem was en daardoor onbruikbaar. De resterende negen meldingen betroffen vijf vrouwen en vier mannen, met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar. Drie patiënten gebruikten een dosering van oraal 4 g/dag, de overigen een lagere dosering. Twee patiënten waren afhankelijk van nierdialyse. De volgende psychische bijwerkingen traden op: psychosen (3), hallucinaties (2), verwardheid (1), sedatie (1) en depersonalisatie (1). Bij één patiënt traden de symptomen op nadat aciclovir was gestaakt. Bij de overige patiënten ontstonden de psychische symptomen gemiddeld drie (1-10) dagen na het begin van de behandeling. Alle patiënten herstelden vrij spoedig na het staken van de medicatie.

Gordelroos (varicella-zosterinfectie) kan in lokalisatie, ernst en generalisatie sterk variëren. Hoewel neurologische complicaties kunnen optreden, zoals paresen van motorische hersenzenuwen, passen psychische verschijnselen niet bij het ziektebeeld.

Psychische bijwerkingen van aciclovir werden reeds eerder in de literatuur beschreven bij dialysepatiënten^{2,3} en staan vermeld in de bijsluiters. Aangezien aciclovir voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, was als oorzaak van de psychische symptomen mogelijk sprake van een hoge systemische concentratie.

Indien een patiënt die wordt behandeld met aciclovir psychische symptomen ontwikkelt, dient de mogelijkheid te worden overwogen dat deze door het geneesmiddel zijn geïnduceerd. In alle tot dusver beschreven gevallen verdwenen de symptomen na staken van aciclovir.

1. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Acyclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 153-205.

- Tomson CR, Goodship THJ, Rodger RSC. Psychiatric side-effects of acyclovir in patients with chronic renal failure [letter]. *Lancet* 1985; ii: 385-386.
- Bataille P, Devos P, Noel JL, Dautrevaux C, Lokiec F. Psychiatric side-effects with acyclovir [letter]. *Lancet* 1985; ii: 724.

PROEFSCHRIFT

β-blokkers en musici

Dit proefschrift stelt de vraag aan de orde in hoeverre het gebruik van β-blokkers ter bestrijding van podiumangst, van invloed kan zijn op het beroepsmatig functioneren van musici. Uit onderzoek is bekend dat de effecten van β-blokkers op perifere somatische bijverschijnselen van angst en stress, zoals snelle pols en trillende handen en lippen, onomstreden zijn. Voor de uitvoerend musicus is echter niet alleen het technische, maar ook het muzikale en emotionele functioneren van belang. De interpretatie en overdracht van muziek is een uiterst complexe zaak, waarbij een integratie plaatsvindt van cognitieve, perceptieve, psycho-motorische, autonome en emotionele reacties. Gebleken is dat β-blokkers het reactie- en coördinatievermogen negatief beïnvloeden. Verder bleek uit een door de onderzoeker ontwikkelde luistertoets dat propranolol 20 mg de muzikale waarneming op enkele onderdelen significant vermindert. Ook waren er aanwijzingen dat de nauwkeurigheid van de timing en de dynamiek enigszins negatief wordt beïnvloed, maar op groepsniveau was er geen verschil. Dit kwam naar voren uit een dubbelblinde vergelijking tussen enkele pianisten die na inname van propranolol 20 mg of placebo de Mozartsonate KV 284 uitvoerden.

Uit een enquête onder leden van vijf Nederlandse symfonie-orkesten, waaronder die van het Concertgebouw, bleek dat podiumangst een veel voorkomend fenomeen is, in het bijzonder bij solistische optredens. Van de musici gaf 21% aan β-blokkers, vooral propranolol en oxprenolol (Trasicor®), te gebruiken en 10% tranquilizers, met name oxazepam, lorazepam en valeriaanpreparaten.

Volgens de auteur tonen de resultaten van het onderzoek aan dat

bij gebruik van β-blokkers negatieve effecten op essentiële aspecten van het musiceren, zoals timing, dynamiek en perceptief vermogen, niet zijn uit te sluiten. Er bestaat dan ook volgens haar gegronde reden om wat het gebruik van β-blokkers door musici betreft uiterste terughoudendheid te betrachten.

Nubé J. Beta blockers and performing musicians [proefschrift]. Universiteit van Amsterdam, 1995. ISBN 90-5470-029-7.

GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 juli 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

Sanachol® capsules 100 mg, met als werkzame stof ciprofibaat, zijn ingedeeld in de groep waarin zich reeds **bezafibraat** en **gemfibrozil** bevinden.

Omic® capsules met gereguleerde afgifte 0,4 mg, met als werkzame stof tamsulosine, worden geplaatst in de groep waarin ook **alfuzosine tabletten met gereguleerde afgifte 5 mg (Xatral SR®)** zullen worden opgenomen.

Cozaar® tabletten 50 mg, met als werkzame stof losartan, zijn geplaatst in de groep van de ACE-remmers.

Foradil® capsules met poeder voor inhalatie 12 µg, met als werkzame stof formoterol, worden geplaatst in een nieuwe groep waarin ook **salmeterol rotadisks met inhalatiepoeder 50 µg/dosis** zullen worden opgenomen.

PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

Mannen, let op uw zaak!

Nadat veel vrouwen zijn aangespoord om na de menopauze oestrogenen te gaan slikken, is nu de man aan de beurt. 'Mannen let op uw zaak' waarschuwde Anton Geesink

onlangs op indringende wijze in radio-reclameboodschappen. Via de neutraal ogende, door MSD gefinancierde, 'Prostaat Advieslijn' werden oudere mannen uitgenodigd om een folder aan te vragen. Hierin worden ze aangespoord om bij prostaatklasten contact op te nemen met hun arts. De folder wijst tevens op het bestaan van geneesmiddelen om deze klachten te bestrijden. Wat niet wordt vermeld is dat volgens *Gebu 1995; 29: 57-62* de plaats van geneesmiddelen bij benigne prostaathyperplasie zeer beperkt is. Het placebo-effect van een behandeling is groot en de, in enkele onderzoeken gevonden, verbetering van de maximale urinstroomsnelheid is klinisch niet relevant en valt binnen de normale dagelijkse variatie.

In de VS is de marketing van Proscar® in een nieuwe fase beland.¹ De fabrikant biedt aan om de kosten van het middel terug te betalen wanneer de patiënt niet binnen zes maanden een verbetering van de symptomen ondervindt of indien binnen twee jaar een prostaatoperatie nodig is.

Het zou interessant zijn om ook Proscar® en de α-blokkers eens te toetsen volgens de criteria van de Commissie-Dunning.

1. Merck offers money back guarantee on finasteride. *BMJ* 1994; 309: 1252-1253.

BOEKENPLANK

Verlossing op recept

De arts en hoogleraar sociale geneeskunde Ivan Wolfers beschouwt de rage rond fluoxetine (Prozac®) als exemplarisch voor een aantal verschijnselen dat bij elk succesvol geneesmiddel een rol speelt. Hij vraagt zich af of het echt een wondermiddel is of een nieuwe drug voor mensen die te bang zijn voor XTC en cocaïne in een tijd dat Valium®, als middel voor de 'losers', niet meer kan. En is de depressie de nieuwe diagnose waar iedereen met vage klachten zich in zal moeten vinden?

Allereerst beschrijft de auteur de introductie van Prozac® en het tromgeroffel waarmee deze gepaard ging. Het is gebruikelijk dat een nieuw 'wondermiddel' snel populariteit verwerft, maar dat het gebruik ervan na kriti-

sche geluiden van deskundigen en na eerste praktijkervaringen na enige tijd weer naar een normaal niveau daalt. Zo niet met Prozac®, hoewel inmiddels duidelijk is dat de selectieve serotonine-heropnameremmers niet erg verschillen van de klassieke antidepressiva. De effectiviteit is ongeveer vergelijkbaar, ze worden nauwelijks beter verdragen en het gebruik ervan vermindert de suïcidaliteit niet. Sterker nog: diverse wetenschappelijke overzichtsartikelen, zoals in de *New Engl J Med* 1991; 325: 633-642 en 1994; 331: 1354-1361, zien de recenter geïntroduceerde antidepressiva als middelen van tweede keuze.

Naast de toepassing als antidepressivum is er bovendien een heel ander gebruik ontstaan. Het wordt bijvoorbeeld toegepast om allerlei aandoeningen, zoals boulimie en dwangmatig koopgedrag, te behandelen, om te vermageren of om van de alcohol af te komen, om de stemming te verbeteren en meer zelfvertrouwen te krijgen, om de persoonlijkheid te veranderen, en om beter te functioneren in de carrière-samenleving. Het wordt zelfs geslikt in het XTC-circuit om het een nacht op de dansvloer uit te houden en om meer plezier aan seksualiteit te beleven. Ondanks dat impotentie en libidoverlies tot de belangrijkste bijwerkingen behoren.

Aan de grote populariteit en het vervagen van de indicatie heeft de Amerikaanse psychiater Kramer waarschijnlijk een flinke bijdrage geleverd. Hij schrijft aan het middel een stemmingsmodulerende werking toe (*Gebu* 1994; 28: 50-51). Zijn 'bewijsmateriaal' bestaat slechts uit casuïstische beschrijvingen. Bij ongeveer 10% van de Prozac®-gebruikers zouden verschijnselen optreden die enigszins vergelijkbaar zijn met de persoonlijkheidsveranderingen die Kramer ziet. Mogelijk is er inderdaad sprake van enige ontremming als gevolg van een amfetamine-achtige werking, maar dit effect zou ook heel goed aan de rage rondom het middel te danken kunnen zijn.

Sommigen menen dat in ons land wel 750.000 mensen aan een depressie lijden. Uit de transculturele psychiatrie komt echter naar voren dat de diagnose depressie in engere zin niet zo eenduidig is en sterk cultureel wordt

bepaald. In tegenstelling tot de oosterse samenlevingen, voorzien de westerse degenen die zich vrijwillig terugtrekken, gebrek aan energie en droevige gevoelens hebben, in het algemeen van het label 'depressie'. Waar de westerse psychiater de depressie 'de-labelt' via een Prozac®-capsule, gebeurt dit op Sri Lanka door de duiveluitbanner. Ziekte en ongemak zijn er hier immers om te worden behandeld en wie daaraan twijfelt is een calvinist die ervan uitgaat dat het menselijk bestaan is gemaakt om te lijden. De auteur pleit ervoor om onderscheid te blijven maken tussen degenen die zich een beetje neerslachtig voelen en de mensen met een diepe klinische depressie.

De biologische psychiatrie, waarin een depressie wordt geweten aan een verstoring van de neurotransmitters en een medicamenteuze aanpak hiervan voorop staat, heeft momenteel echter duidelijk de overhand. Op de bank liggen is ouderwets, ineffectief en kostbaar. Geneesmiddelen slikken is relatief goedkoop, effectief en controleerbaar. Het legitimeert bovendien het langdurig ziek zijn en het beschermt tegen gesprekken over dieper liggende oorzaken. Als depressies werkelijk te verklaren zouden zijn door een tekort aan serotonine dan zou Prozac® inderdaad een wondermiddel zijn. Er zal ongetwijfeld een biochemisch substraat bestaan voor gevoelens en gedrag, maar niet bekend is of het gebrek aan serotonine de stemming bepaalt of andersom. De speculatieve serotoninehypothese lijkt meer te berusten op een geloof dat naadloos aansluit bij de behoefte van mensen om op een eenvoudige manier iets aan hun problemen te kunnen doen. In Groot-Brittannië is zelfbeheersing erg belangrijk en nergens worden dan ook meer benzodiazepinen voorgeschreven om zichzelf weer onder controle te krijgen. De Amerikaanse droom houdt in dat iedereen in principe alles kan bereiken, zelfs het presidentschap. In die visie zijn psychiaters en psychologen de ingenieurs die ervoor moeten zorgen dat remmingen en complexen die de realisatie van die ambities verhinderen, moeten verdwijnen. Prozac® is dan ook een typisch Amerikaans geneesmiddel, dat een chemische weg naar

succes vormt. Men leert ons dat onze regelmatig terugkerende onvrede met het leven eigenlijk een psychosomatische ziekte is die is te behandelen, waarna een plezieriger functioneren in de samenleving mogelijk wordt.

De farmaceutische industrie organiseert nascholingsactiviteiten met als belangrijkste doel het medicaliseren van problemen. Daarbij heeft de producent duidelijk meer invloed op de voorschrijvende arts dan de onafhankelijke deskundigen uit de eigen beroepsgroep. Dit is volgens Wolffers niet de producent aan te rekenen, maar wel de arts die alles te gemakkelijk accepteert en de overheid die niet in staat blijkt om de ontwikkelingen te beïnvloeden. Huisartsen zijn zich nu massaal bezig gaan houden met de behandeling van depressies, hetgeen zo'n 20 jaar geleden ook is geprobeerd, maar toen niet lukte. Ter overtuiging van de huisarts worden diverse technieken gebruikt. De deskundigen die namens de farmaceutische producenten spreken, praten de artsen een schuldgevoel aan wanneer ze hun patiënten een antidepressivum onthouden of dit voor een te korte periode voorschrijven. Dit roept herinneringen op aan 30 jaar geleden toen de benzodiazepinen werden geïntroduceerd. Deze zouden een revolutie zijn in de behandeling van ongeluk en onvrede, bestemd voor iedereen en ze zouden volkomen veilig zijn. Pas in de jaren tachtig werd zichtbaar hoeveel schade deze hadden veroorzaakt, zowel psychisch als materieel, en hoe weinig effectief ze bleken na gebruik gedurende een paar weken.

De auteur ziet een opvallende gelijkens tussen de Prozac®-rage en de vermeende allergieën voor smaak- en kleurstoffen. In beide gevallen gaat het om de behoefte van mensen aan een verklaringsmodel en het sterke geloof daaraan. De voorgangers van deze geloofsgemeente zijn wetenschappers die op basis van gebrekkige bewijsvoering hypothesen oplazen tot theorieën. Hiermee raken zij binnen de medische wetenschap enigszins gemarginaliseerd, maar hun status neemt daardoor juist toe bij leken die kritisch staan tegenover de dominante medische beroepsgroep. Zij wijzen de kritiek op de speculatieve verklaringen

van de hand en sommigen lijken zelfs een evangelisatiedrang te hebben om anderen te overtuigen van hun gelijk. Een belangrijke rol hierbij spelen de ervaringsdeskundigen die in hun respectievelijke columns in kranten en tijdschriften vooral een sterke behoefte tonen aan erkenning van hun depressie.

Misschien zijn voor een effectieve depressiebehandeling telkens nieuwe middelen nodig waarin beide partijen kunnen geloven om een frisse impuls aan de behandeling te geven. De placebo-werking van een geneesmiddel is immers groter naarmate patiënten en artsen meer in de effectiviteit geloven. Daarnaast is Prozac® de ideale metafoor voor eigentijdse medische verworvenheden. Het gebruik van een dergelijk 'modern' geneesmiddel stelt de mens in staat deel te hebben aan de laatste ontwikkelingen van de medische technologie. Zijn de allernieuwste middelen niet per definitie ook de meest effectieve? Vormen ze bovendien niet de uitdrukking van de zorg die de behandelaar besteedt door

het allerbeste voor te schrijven? De arts heeft een grote behoefte weer eens iets nieuws aan te kunnen bieden en de patiënt heeft behoefte aan charismatische genezers en een intense hoop om ergens in te kunnen geloven.

De auteur concludeert dat de Prozac®-rage vooral een kwestie is van geloof in en hoop op biologische vooruitgang. Door enkele charismatische voorgangers en de religieuze ondertoon van enkele ervaringsdeskundigen heeft de commotie rond Prozac® een sektarisch karakter gekregen. De ruimte hiervoor is geschapen door een klimaat waarin de arts van zijn voetstuk is gevallen en er behoefte bestaat aan het vernemen van een andere visie naast die van de arts. Het idee van het maakbare lichaam leidt tot de individuele verantwoordelijkheid om er het beste van te maken, waarbij iedereen die ziek is, schuldig wordt verklaard. Er bestaat behoefte aan een autoriteit die menig arts echter niet meer wil en kan zijn. De verantwoordelijkheid voor gezond gedrag

wordt teruggeschoven naar de mens zelf en wellicht ontstaat er zo een gat in de markt voor nieuwe sekteleiders.

Tenslotte wordt nog de analogie getrokken met de campagne rond de introductie van sumatriptan (Imigran®), die zich rechtstreeks tot het publiek richtte. Enerzijds kan men dit zien als het informeren van het publiek, maar anderzijds heeft het toch vooral veel weg van het creëren van een vraag, zeker wanneer er sprake is van vage klachten. Onduidelijk blijft echter waarom rond Imigran® niet zo'n rage is ontstaan als rond Prozac® dat kennelijk een bijzonder geneesmiddel is. Waarschijnlijk komt dat niet zozeer door de werking, maar omdat het de drager is geworden van een groot aantal betekenissen. Het geloof van mensen in het geneesmiddel dat ze slikken en hun behoefte daarin door autoriteiten te worden bevestigd, lijkt in hoge mate bepalend voor het succes ervan.

Wolffers I. Verlossing op recept. Prozac en het geloof in medicijnen. Amsterdam: Contact, 1995. ISBN 90 254 11622, f 24,90

De Stichting Geneesmiddelenbulletin zoekt een

REDACTEUR (M/V)

0,5 dienstverband

Het Geneesmiddelenbulletin verstrekt onafhankelijke informatie over geneesmiddelen aan met name artsen en apothekers. Het blad wordt uitgegeven door een stichting die gedeeltelijk wordt gesubsidieerd door de overheid. De redactionele werkzaamheden worden verricht te Utrecht door een klein redactiebureau, in nauwe samenwerking met externe auteurs en een redactiecommissie, bijgestaan door een adviesraad en externe adviseurs. Wij vragen een redacteur die bij voorkeur werkzaam is op het gebied van de farmacotherapie. Goede schriftelijke uitdrukingsvaardigheid en inzicht in de opzet en uitvoering van geneesmiddelenonderzoek is gewenst. De inschaling vindt, afhankelijk van leeftijd en ervaring, plaats in schaal 12 van het BBRA.

Nadere inlichtingen kunt u verkrijgen bij drs WGM Toenders, eindredacteur (030-802660) of bij prof dr E van der Does, voorzitter (010-4767455).

Schriftelijke sollicitaties met een beknopt curriculum vitae kunt u binnen 14 dagen na verschijnen van dit blad richten aan: Stichting Geneesmiddelenbulletin, t.a.v. mw dr LTW de Jong-van den Berg, voorzitter vacaturecommissie, Lomanlaan 85, 3526 XC Utrecht.