

Premedicatie bij ingrepen*

Inleiding

Strikt genomen houdt premedicatie het voorschrijven en toedienen van geneesmiddelen in, voorafgaande aan een operatieve of diagnostische ingreep. In bredere zin is premedicatie een onderdeel van de totale voorbereiding van de patiënt op de operatie door de anesthesioloog. Hierdoor kan de incidentie van complicaties, en dus van morbiditeit en mortaliteit, tijdens en na de operatie worden verlaagd.

Dit artikel begint met een korte bespreking van de voorbereiding van de patiënt door de anesthesioloog, waarna de belangrijkste geneesmiddelen bij premedicatie de revue passeren. Vervolgens komt aan de orde de premedicatie in enkele specifieke gevallen, zoals bij spoedingrepen, bij bepaalde aandoeningen met een verhoogd operatierisico en bij kinderen. Tenslotte worden enkele recente ontwikkelingen beschreven.

De voorbereiding en indicatiestelling

Voor de patiënt vindt de kennismaking met de anesthesioloog meestal daags voor de operatie plaats. Bij geplande, grote operaties of bij ingrepen bij patiënten met een verhoogd risico wordt het contact al eerder gelegd teneinde de patiënt in de best denkbare conditie te (laten) brengen. Belangrijk bij de voorbereiding is informatie over de anesthesiologische aspecten van de ingreep. Duidelijkheid over en anticipatie op het te verwachten beloop van de operatie stellen een groot aantal patiënten gerust.

Het voorschrijven van premedicatie is allereerst afhankelijk van de aandoening van de patiënt. De patiënten worden, volgens de classificatie van de American Society of Anaesthesiologists, ingedeeld in vijf groepen die correleren met een toenemend risico (zie tabel). Dit risico op complicaties rond de operatie wordt semikwantitatief of kwalitatief geschat.¹⁻³

Naast de ernst van de aandoening speelt bij het instellen van premedicatie een groot aantal andere factoren een rol:⁴ de leeftijd, het gewicht, de fysieke en psychische conditie, de ervaringen met (pre)medicatie bij voorgaande ope-

tabel. Indeling volgens toenemend risico bij operatie

1. gezond
2. lichte tot matige aandoening van een orgaansysteem die geen beperking in de fysieke activiteit oplevert
3. ernstige aandoening van een orgaansysteem die een duidelijke functionele beperking oplevert (bv. nierfunctiestoornissen)
4. een ernstige levensbedreigende aandoening (bv. ernstige decompensatio cordis)
5. stervend, of verwacht overlijden binnen 24 uur

raties, de duur en het type van de operatie en van de anesthesie, en de mogelijke contra-indicaties en interacties met de bestaande medicatie. Deze laatste dient, door de bijdrage van de huisarts en de apotheker, volledig bekend te zijn.

PRIKBORD

NIUWE GENEESMIDDELEN

Tamsulosine (Omnice®) bij benigne prostaathyperplasie.....98

VARIATIES

Estradiol (Vagifem®) vaginale tablet.....98

LET OPI

Hypoglykemie en ACE-remmers.....99

Calcipotriol (Daivonex®) en hoofdpijn

Salmeterol (Serevent®) en artralgie.....100

ALLERLEI

Corticosteroiden in een vroeg stadium van

reumatoïde artritis.....100

Kunnen paracetamol en diazepam recidief-

koortsconvulsies voorkómen?.....101

PROEFSCHRIFT

Alopecia areata.....101

BOEKENPLANK

Wel voorgeschreven maar niet-gebruikte geneesmiddelen.....102

Herziene editie Formularium Medische

Hulpmiddelen Nijmegen.....102

* Prof. dr PJ Hennis, mw dr AB Buchthal, mw drs D Skalnik, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

Vaak worden in overleg met de patiënt, als aanvulling op de voorbereiding, geneesmiddelen voorgeschreven die anxiolyse, sedatie en zo nodig amnesie bewerkstelligen. Wanneer de patiënt voor de ingreep pijn heeft, bijvoorbeeld ten gevolge van een trauma of een maligniteit, is een analgeticum geïndiceerd.

De belangrijkste geneesmiddelen

Voor premedicatie staat een aantal geneesmiddelen ter beschikking. De hierna volgende bespreking geeft kort de werking en de indicaties weer.

Parasympatholytica, zoals (methyl)atropine, scopolamine en glycopyrronium, onderdrukken onder meer de speekselsecretie en verminderen de vasovagale reflexactiviteit. Deze treedt op door pijn, laryngoscopie, intubatie en chirurgische stimulatie, met name in het verzorgingsgebied van de n. trigeminus. Daarom zijn de parasympatholytica met name toepasbaar bij ingrepen in het hoofdhalssgebied (KNO en neurochirurgie) en bij oogheelkundige ingrepen (oculocardiale reflex). Parasympatholytica werden routinematig voorgeschreven toen inhalatie-anesthesie, met ether en nadien halothaan, de pijler van de anesthesie vormde.

Bij de moderne inhalatie-anesthesie, en zeker bij de huidige intraveneuze en lokale/regionale technieken, heeft premedicatie met intramusculair atropine nauwelijks nog bestaansrecht. Op indicatie wordt (methyl)atropine tijdens de inleiding van de anesthesie nog wel intraveneus toegediend, zoals bij bovengenoemde ingrepen in het hoofdhalssgebied.

Benzodiazepinen (Gebu 1990; 24: 1-5) bewerkstelligen anxiolyse, sedatie, hypnose en amnesie.⁵ Tevens hebben zij spierrelaxerende en anticonvulsieve eigenschappen. Bovendien is het mogelijk om de effecten ervan op receptorniveau te antagoniseren met een benzodiazepine-antagonist, zoals flumazenil.

Diazepam en midazolam hebben een aantal respiratoire effecten. Enerzijds daalt het ademvolume en vermindert de reactie van de ventilatie op een CO₂-stijging. Anderzijds treedt door (centrale) spierrelaxatie ademwegobstructie op, meestal na doses hoger dan oraal 0,2 mg/kg lich.gewicht. De interindividuele variatie in gevoeligheid is echter dermate groot dat reeds na diazepam 5 mg apnoe is beschreven. Midazolam heeft mogelijk een geringere therapeutische breedte dan diazepam. De concentraties waarbij ademwegobstructie optreedt, liggen dicht bij die waarbij sedatie en hypnose worden bereikt.

Cardiovasculaire depressie door benzodiazepinen, in de vorm van bloeddrukdaling en compensatoire polsversnelling, treedt vooral op wanneer de patiënt hypovolemisch is. De bloeddrukdaling ontstaat door een afname van het slagvolume na venodilatatie. Er lijkt geen relatie te bestaan tussen de dosis van het benzodiazepine en de mate van cardiovasculaire depressie. De respiratoire en cardiovasculaire depressie worden versterkt indien tegelijkertijd opioïden worden toegediend.

Bij sommige, vooral oudere, patiënten treden na toediening van een benzodiazepine in een normale dosis

agressie en angst op in plaats van sedatie en anxiolyse. Deze zogenaamde paradoxale reacties zijn soms te wijten aan pijn die niet door het benzodiazepine wordt bestreden. Deels kunnen zij worden geïnterpreteerd als het wegvallen van afweermechanismen die tot dan toe het evenwicht tussen excitatie en inhibitie in het centrale zenuwstelsel hebben gecompenseerd. Verhoging van de dosis kan bij enkele patiënten leiden tot een toenemende centrale depressie, maar tevens tot een ernstige ademwegobstructie. Het verdient daarom aanbeveling de dosis niet te verhogen.

Tenslotte kunnen na abrupt staken van de benzodiazepinen als bestaande chronische medicatie, onttrekkingsverschijnselen optreden die tegengesteld zijn aan de therapeutische effecten (Gebu 1994; 28: 98-101). Het verdient daarom aanbeveling benzodiazepinen geleidelijk uit te sluiten.

Diazepam vormt onder de benzodiazepinen de farmacologische standaard. De orale toediening heeft de voorkeur boven de intramusculaire en de intraveneuze, omdat daarbij frequent pijn optreedt en bij de intraveneuze toediening bovendien tromboflebitis. Na orale toepassing is de biologische beschikbaarheid minder variabel en treedt het piekeffect even snel op.

Na een eenmalige orale dosis van 0,1-0,2 mg/kg lich.gewicht treden met stijgende concentratie allereerst inprentingsstoornissen en sedatie op. De amnesie, die vooral anterograd van aard is, houdt kort aan en is inconsistent, dat wil zeggen dat deze niet bij alle patiënten optreedt. De sedatie gaat gepaard met een vermindering van psychomotorische vaardigheden, die veel langer kan aanhouden dan de sedatie zelf. Voor hypnose is de benodigde dosis hoger dan voor sedatie, hetgeen resulteert in een langere werkingsduur en een soms onnodig lang bijkomen na kortdurende ingrepen.

Midazolam is bij een fysiologische pH lipofiel. Hierdoor treden bij injectie minder vaak pijn en tromboflebitis op dan bij diazepam, terwijl het centrale effect vergelijkbaar is. Midazolam heeft, vanwege een hogere leverklaring, een veel kortere halveringstijd (2-3 uur) en heeft minder actieve metabolieten dan diazepam. Hierdoor is het vooral geschikt voor kortdurende ingrepen. Na een eenmalige dosis is de duur van de hypnose en sedatie ongeveer gelijk aan die van diazepam. Na hogere doses en zeker na herhaalde toediening is de werkingsduur beduidend korter dan die van diazepam. Het effect wordt dan beëindigd door eliminatie. Bij oudere patiënten is de halveringstijd verlengd door een verminderde klaring van midazolam door de lever. Grote voorzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige toediening met erytromycine, ketoconazol of itraconazol. Hierdoor kan de maximale plasmaspiegel van midazolam sterk worden verhoogd en de halveringstijd aanzienlijk verlengd (Gebu 1995; 29: 6). Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie kan een accumulatie van actieve metabolieten optreden.⁶

Lorazepam heeft vooral een amnestisch effect. Dat houdt na doses van 2,5-5 mg oraal voor een volwassene, beduidend langer aan dan bij een equipotente dosering diazepam. Lorazepam is derhalve als amnesticum en anxiolyticum geïndiceerd bij ingrepen van lange duur, met name oncologische chirurgie of grote vaatchirurgie, en voor in-

grepen die worden gevolgd door het na de operatie voortzetten van de beademing.

Temazepam is wat het werkingsprofiel betreft vergelijkbaar met midazolam. Na 10-20 mg oraal, 45 minuten voor de operatie, treedt een goede anxiolyse en sedatie op. Het heeft een relatief korte halveringstijd en er worden geen actieve metabolieten gevormd, zodat het geschikt is als premedicatie voor kortdurende ingrepen.

Antipsychotica, zoals de fenothiazinen en de butyrofenonen, hebben in de anesthesie grotendeels plaats gemaakt voor de benzodiazepinen. Ze worden voornamelijk nog toegediend ter voorkoming en behandeling van ontremmingsverschijnselen bij psychosen en van misselijkheid na de operatie.

Butyrofenonen, zoals droperidol en haloperidol, lijken wat het werkingsmechanisme betreft op de fenothiazinen. De angst die gepaard gaat met psychosen wordt hierdoor effectief bestreden. Een acute angst, zoals voor operaties, kan echter toenemen. De patiënt lijkt weliswaar uiterlijk kalm, maar dat is schijn: hij of zij kan deze angst niet uiten. Om deze reden vinden deze middelen geen toepassing meer. Droperidol wordt vooral als anti-emetikum gebruikt in doses van 1-2 mg intraveneus of intramusculair. In combinatie met een narcotisch analgeticum (bv. fentanyl) wordt het in doseringen van 2,5-5 mg toegepast als premedicatie, pijnstilling en/of sedatie bij kortdurende ingrepen.

Opioiden. Morfine is effectief bij de bestrijding van continue pijn die zijn oorsprong heeft in viscerale of diepe somatische structuren. Intermitterende pijn, zoals koliekpijn bij intestinale obstructie, reageert veel minder op morfine, en spasmen van de holle organen vormen een contra-indicatie. Het is zowel oraal als parenteraal werkzaam en wordt goed geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal, hoewel een significante hoeveelheid in de darm wordt afgebroken. De gebruikelijke intramusculaire dosering voor een volwassene, 10-15 mg, geeft een analgetisch effect gedurende 4-5 uur. Het piekeffect van morfine treedt pas na een uur op. De oorzaak hiervan is de slechte oplosbaarheid in vet, waardoor het langzaam in het centrale zenuwstelsel doordringt. Als premedicatie is morfine daarom verdrongen door de benzodiazepinen, tenzij pijn voor de operatie op de voorgrond staat. De sedatie en anxiolyse na morfine is vergelijkbaar met die van diazepam. Als neveneffect veroorzaakt het echter een relatieve euforie die bij sommige patiënten van waarde kan zijn. Tevens vermindert het de behoefte aan analgetica na de operatie.

Methadon is bijna even effectief als morfine, maar het geeft minder sedatie en euforie.

Berucht is de ademdepressie die kan ontstaan na de intraveneuze toediening van een opioïde samen met midazolam. Deze combinatie is, veelal onder niet gecontroleerde omstandigheden, populair geworden voor endoscopieën en andere, voor de patiënt onaangename onderzoeks- en therapeutische procedures. De toepassing van deze combinatie zonder adequate bewaking en supervisie is een kunstfout.

Opioiden kunnen, in onderling verschillende mate en afhankelijk van het type ingreep, misselijkheid en braken veroorzaken.

Anti-emetica worden als onderdeel van de premedicatie meer tijdens en ná dan vóór de operatie toegediend. Het braken wordt verminderd door een periode van nuchterheid vóór de operatie van tenminste vier uur. Dit geldt evenzeer voor diagnostische verrichtingen met of zonder anesthesie.

Premedicatie in specifieke gevallen

Spoedinggrepen. Patiënten die een spoedinggreep ondergaan, hebben geregeld geen lege maag, zodat er een gereede kans is op aspiratie van de zure maaginhoud. De patiënt is niet voorbereid en kan, bijvoorbeeld na een groot trauma, hypovolemisch zijn. Zwangere patiënten die in spoedeisende gevallen een keizersnede ondergaan, hebben vaak een volle maag met zure inhoud, zodat ook bij hen het aspiratiegevaar bij de inleiding van de anesthesie is verhoogd.⁷ De toediening van antacida of H₂-receptorblokkerende middelen is zinvol.

Sedativa of opioïden dienen met de grootste omzichtigheid te worden toegediend. Behalve dat zij aanleiding geven tot cardiovasculaire en respiratoire depressie, bemoeilijken zij een neurologische beoordeling.

Aandoeningen met een verhoogd risico.

Neurochirurgie. Benzodiazepinen en opioïden onderdrukken de ademhaling en de daaruit volgende CO₂-stijging kan leiden tot een catastrofale verhoging van de intracraniale druk. In het algemeen worden deze middelen niet als premedicatie toegepast bij patiënten met een proces dat ruimte inneemt en voor hen die, ten gevolge van neuromusculaire pathologie, een verlaagde respiratoire reserve hebben, zoals patiënten met myasthenia gravis.

Diabetes mellitus type I. De voorbereiding op de operatie bij diabetes mellitus type I omvat in ieder geval de controle en zo nodig de regulering van de bloedsuikerconcentratie. Daarbij wordt de dagelijkse routine van de patiënt zo min mogelijk verstoord. De ingreep wordt bij voorkeur als eerste gepland. Aangezien de diabetische patiënt 'nuchter' is, krijgt deze een infuus met 5% glucose en een lagere dosering insuline. Een hypoglykemie is tijdens anesthesie moeilijk te herkennen. Daarom wordt de bloedsuikerconcentratie 'hoog-normaal' gehouden.

Hypertensie kan leiden tot hemodynamische instabiliteit rond de operatie. Enerzijds kan deze instabiliteit bij chirurgische en anesthesiologische stimuli, zoals intubatie, leiden tot een hersenbloeding, een (subendocardiaal) infarct of tot linkerventrikelfalen.⁸ Anderzijds is de voor hypertensie behandelde patiënt moeilijker in staat bloedverlies en positieveranderingen tijdens de operatie te compenseren. Autoregulatie van vitale organen vindt namelijk bij hogere bloeddrukken plaats. Hoewel hypertensie op zich niet als enige factor voor de bovengenoemde morbiditeit kan worden aangemerkt,⁹ wordt de behandeling met antihypertensiva tot op de dag van de ingreep voortgezet. Een uitzondering hierop vormen de ACE-remmers en diuretica, die bij voortzetting een moeilijk te corrigeren hypotensie tijdens de operatie kunnen induceren (*Gebu 1991; 25: 37-41*). Bepaalde diuretica kunnen hypokaliëmie veroorzaken en versterken de toxiciteit van digoxine. Bovendien is de door di-

uretica geïnduceerde hypovolemie ongewenst, omdat de patiënt voor de operatie reeds nuchter is.

De meeste anesthesiologen accepteren voor niet-urgente chirurgie een behandelde diastolische bloeddruk tot 110 mm Hg. Indien de druk hoger is, wordt de ingreep uitgesteld tot een adequate controle is bereikt, bijvoorbeeld door de toediening van clonidine, een calciumantagonist of een cardioselectieve β -blokker.

Ischemische hartziekte. Bij patiënten met een ischemische hartziekte dient tachycardie te worden vermeden. Daarom is premedicatie met atropine gecontraïndiceerd. Gestreefd wordt naar perifere vasodilatatie, die men gedeeltelijk bereikt door het voortzetten van de bestaande medicatie, zoals nitraten en calciumantagonisten. Het risico van stress-geïnduceerde tachycardie noodzaakt tot premedicatie met benzodiazepinen.

Hartfalen. Als vuistregel bij digoxine geldt dat een polsslag van 100/min. of lager de avond vóór de operatie een indicatie is om digoxine niet te continueren op de operatiedag.

Antistolling. Indien er een vitale indicatie bestaat om de antistolling rond de operatie voort te zetten, dan wordt overgegaan van orale anticoagulantia op intraveneus heparine. In dergelijke situaties dient voor de operatie stollingsonderzoek plaats te vinden. De toediening van acetylsalicylzuur wordt gecontinueerd, tenzij vóór de ingreep wordt verondersteld dat deze met (overmatig) groot bloedverlies gepaard gaat. In dat geval wordt de toediening tenminste zeven dagen voor de operatie gestaakt.

Respiratoire afwijkingen. Hoewel sommige patiënten met ernstige cara een gecontroleerde beademing tijdens de ingreep goed verdragen, is het na de operatie vaak moeilijk hen daarvan te ontnemen. Daarom worden primair lokale/regionale technieken toegepast. De voorbereiding voor de operatie houdt in ieder geval het optimaliseren van de conditie in door de toediening van bronchodilatoren en zo nodig corticosteroïden. Eventueel wordt codeïne voorgeschreven om de hoestprikkel te dempen, zoals bij catacroperaties onder een retrobulbair blok.

Psychofarmaca. MAO-B-remmers die een aanzienlijke interactie met opioïden kunnen geven, worden idealiter drie weken voor de operatie gestaakt.

Kinderen. Bij kinderen vormt de psychologische begeleiding het belangrijkste element in de voorbereiding op de operatie. Deze kan vaak zonder geneesmiddelen verlopen. De scheiding tussen het kind en de ouders veroorzaakt de grootste angst. Daarbij zijn kinderen in de leeftijd tussen zeven maanden en vier jaar het meest kwetsbaar.¹⁰ Van belang zijn een kindvriendelijke omgeving en een gedetailleerde uitleg van de geplande behandeling aan het kind en de ouders.¹¹ In de meeste Nederlandse ziekenhuizen is het 'in huis zijn' van de ouder(s) routine. De aanwezigheid van een ouder tijdens het in slaap brengen voor de operatie of bij andere medische handelingen, stelt een kind gerust en vormt vaak een goede vervanging van premedicatie.

Voor specifieke groepen kinderen is wél premedicatie geïndiceerd. In de anesthesie bij cardiochirurgie komen situaties voor, zoals correcties van aangeboren hartafwijkingen, waarbij het essentieel is de angst van het kind tot een

minimum te reduceren. Daardoor vermindert het totale O_2 -verbruik en kan men een hyperdynamische cardiovasculaire status voorkómen. Als een kind langer opgenomen is en herhaaldelijk ingrepen moet ondergaan, zoals bij brandwonden en het wisselen van verband, is premedicatie ter sedatie en amnesie gewenst.

Voor een optimaal effect van de voorgeschreven premedicatie is het van belang om de toediening op de juiste tijd met de ouders en de verpleging af te spreken, bij voorkeur schriftelijk. De orale toediening wordt het meest toegepast.¹² Veel kinderen accepteren een rectale toediening van midazolam die soms de voorkeur verdient, hoewel de werking doorgaans langzamer intreedt.¹³ Ook de nasale toediening van bepaalde middelen is beschreven.¹⁴ Voorafgaande aan de intraveneuze inductie van de anesthesie wordt in toenemende mate lidocaïne/prilocaine-crème gebruikt. De crème wordt tenminste één uur voor inductie aangebracht op de handrug.

Diazepam 0,1-0,2 mg/kg lich.gewicht kan als stroop of tablet worden toegediend, 45-60 minuten voor de geplande ingreep. Midazolam kan transmucosaal, oraal, rectaal, intraveneus of intramusculair worden toegediend. Kinderen hebben vaak ter sedatie en hypnose relatief hogere doses nodig dan volwassenen. Orale toediening van een stroop of tablet, 0,4-0,5 mg/kg lich.gewicht, niet langer dan 30-40 minuten voor de ingreep verdient de voorkeur. Een goed alternatief vormt de rectale toediening van midazolam, 0,25-0,40 mg/kg lich.gewicht, die binnen 30-60 minuten tot een piekeffect leidt.

Ketamine, een niet-opioïde anaestheticum, kan als premedicatie intramusculair (2-5 mg) of rectaal (6-10 mg) worden toegediend aan patiëntjes die weinig coöperatief zijn.

Chloralhydraat wordt soms gebruikt ter sedatie bij diagnostische ingrepen (oraal of rectaal 10-30 mg/kg lich.gewicht). Bij kinderen met obstructieve slaapapnoe is ademstilstand beschreven. De toepassing wordt niet aanbevolen bij kinderen beneden zes jaar.

Nieuwe ontwikkelingen

In Nederland vindt een toenemend aantal van de operatieve ingrepen in dagbehandeling plaats. Momenteel betreft het reeds 10-25% van het totaal. Veelal zijn zij van korte duur, namelijk 20-80 minuten, en perifeer van aard, dat wil zeggen dat geen intra-abdominale of intrathoracale chirurgie plaatsvindt. De voorbereiding op de operatie vindt steeds vaker plaats op zogenaamde screeningspoliklinieken. Na indicatiestelling door de snijdend specialist beoordeelt en informeert de anesthesioloog de patiënt enkele weken voor de operatie. Voor een dagbehandeling krijgt de patiënt bij hoge uitzondering premedicatie voorgeschreven.

Er zijn aanwijzingen dat tegenwoordig patiënten in de huisartsenpraktijk vaker dan voorheen premedicatie ontvangen, bijvoorbeeld bij het inbrengen van een spiraaltje. Gezien de bijwerkingen van de geneesmiddelen die als premedicatie worden gebruikt en de mogelijke interacties met de bestaande medicatie, is het aangewezen om te volstaan met informatieverstrekking en geruststelling.

Enkele middelen, die veelbelovend lijken als premedi-

catie, worden momenteel onderzocht. Het betreft de α_2 -adrenerge agonisten clonidine en dexmedetomidine. Deze hebben zowel analgetische als anxiolytische eigenschappen. Bovendien dempen zij de stress-reactie op intubatie en verminderen zij de behoefte aan analgetica rond de operatie.¹⁵

Conclusie en samenvatting

Premedicatie is onderdeel van de totale voorbereiding op de operatie door de anesthesioloog. Het betreft meer dan het voor de operatie voorschrijven van geneesmiddelen. In aanvulling op de schatting van het risico en de voorbereiding, is ter sedatie en anxiolyse de toepassing van benzodiazepinen geschikt. Midazolam en temazepam zijn geschikt voor kortdurende ingrepen, indien hierbij medicatie nodig is. Diazepam en lorazepam zijn geïndiceerd bij geplande, grote operaties. Bij ingrepen tijdens dagbehandeling is niet of nauwelijks plaats voor premedicatie.

Opiaten zijn slechts geïndiceerd indien na de operatie pijn op de voorgrond staat. Parasympatholytica, zoals (methyl)atropine worden slechts op beperkte indicatie voor de operatie toegevend.

Indien geneesmiddelen worden voorgeschreven, dan is de orale vorm te prefereren, met name bij kinderen. ■

Trefwoorden: premedicatie; anesthesie; benzodiazepinen

Stofnaam	Merknaam®
acetylsalicylzuur	merkloos, div. fabr., Acetylsalicylzuur FNA, Alka Seltzer, Aspegic, Aspirine, Aspro, Rhonal
atropine chloralhydraat	merkloos, div. fabr., Atropine inj.vlst. FNA merkloos, div. fabr., Chloralhydraatklysma FNA, Chloralhydraatzetpillen FNA, Chloralduurat
clonidine	Catapressan, Dixarit
codeïne	Codeïne inj. vlst. FNA
diazepam	merkloos, div. fabr., Diazemuls, Diazepam inj.vlst. FNA, Stesolid, Vallium
digoxine	merkloos, div. fabr., Digoxine inj.vlst. FNA, Lanoxin
droperidol	Dehydrobenzperidol

droperidol/fentanyl	Thalamanol
erythromycine	merkloos, div. fabr., Eryc, Erythrocin
fentanyl	merkloos, div. fabr., fentanyl inj.vlst. FNA
glycopyrronium	Robinul
haloperidol	Haldol, Haloperidol inj.vlst. FNA
itraconazol	Trisporal
ketamine	Ketalar
ketoconazol	Nizoral
lidocaïne/prilocaïne	Emla
lorazepam	merkloos, div. fabr., Temesta
methadon	Methadon inj.vlst. FNA, Symoron
methylatropine	Methylatropine inj.vlst. FNA
midazolam	Dormicum (LC)
morfine	merkloos, div. fabr., Morfine inj.vlst. FNA, MS Contin, Noceptin
oxazepam	merkloos, div. fabr., Seresta
scopolamine	Scopolamine inj.vlst. FNA
temazepam	merkloos, div. fabr., Euhypnos, Levanxol, Normison

Literatuurreferenties

- Vacanti CJ, VanHouten RJ, Hill RC. A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortalityketamine in 68,388 cases. *Anesth Analg* 1978; 49: 233.
- Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 1979; 50: 285.
- Moerman N. Het preoperatieve onderzoek; herbezinning. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 1012-1014.
- Leusink JA. Preoperatieve zorg. In: Hennis PJ et al, editor. *Inleiding in de Anesthesiologie*. Houten: Bohn, Stafleu & van Loghum, 1994: 19-31.
- Hennis PJ. Benzodiazepinen. In: Hennis PJ et al, editor. *Inleiding in de Anesthesiologie*. Houten: Bohn, Stafleu & van Loghum, 1994: 137-147.
- Bauer TM, Ritz R, Habertür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 346: 145-147.
- Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52: 191.
- Steen PA, Tinker JH, Tarhan S. Myocardial infarction after anesthesia and surgery. *JAMA* 1978; 239: 2566.
- Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac procedures. *N Engl J Med* 1977; 297: 845.
- Berry FA. General philosophy of patient preparation, premedication and induction of anesthesia. Berry FA, editor. In: *Anesthetic management of difficult and routine pediatric patient*. (2d ed) Edinburgh: Churchill Livingstone 1990.
- Davenport HT, Werry JS. The effect of general anesthesia, surgery, and hospitalization on the behaviour of children. *Am J Orthopsychiatry* 1970; 40: 806.
- Van der Walt JH, Nicholls B, Bentley M, Tomkins DP. Oral premedication in children. *Anesth Int Care* 1987; 15: 151.
- Speare RM, Yaster M, Berkowitz ID. Preinduction of anesthesia in children with rectally administered midazolam. *Anesthesiology* 1991; 74: 670-674.
- Louon A, Reddy VG. Nasal midazolam and ketamine for paediatric sedation during computerized tomography. *Acta Anaes Scand* 1994; 38: 259-2613.
- Jaakola ML, Kanto J, Scheinin H, Kallio A. Intramuscular dexmedetomidine premedication - an alternative to midazolam-fentanyl combination in elective hysterectomy? *Acta Anaes Scand* 1994; 38: 238-243.

Geneesmiddelenbulletin

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

Adviesraad

dr H Mattie (voorzitter), internist/Leiden;
prof dr JRB Brouwers (vice-voorzitter),
ziekenhuisapotheker/Heerenveen
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 Bijlveen, 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 Klopper, 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. 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 veeleuvoudigd, 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 augustus 1995, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

Tamsulosine

*Omnice® (Yamanouchi Pharma BV)
Capsule 0,4 mg met gereguleerde afgifte*

benigne prostaathyperplasie

Tamsulosine is onlangs geregistreerd voor de 'behandeling van functionele symptomen van benigne prostaathyperplasie'. Na alfuzosine, doxazosine, prazosine en terazosine (*Gebu 1995; 29: 57-62*) is het de vijfde α -blokker die op de markt is gebracht. Het middel bindt zich selectief en competitief aan de postsynaptische α_1 -receptoren, met name aan subtype α_{1c} . Men veronderstelt dat blokkade van de α_1 -receptoren de spanning van de gladde spieren in de prostaat en de urethra vermindert.

In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij 270 patiënten is tamsulosine in doseringen van 0,1/0,2 en 0,4 mg/dag kortdurend (4 weken) vergeleken met placebo. Tamsulosine verschilde in geen enkele dosering significant van placebo wat betreft verbetering van de symptomen volgens de Boyarski-klachtenscore. Dit was evenmin het geval met de netto-

toename van 2,2 ml/sec (bij 0,4 mg/dag) van de *maximale* urinestroomsnelheid. De nettotoename van de *gemiddelde* urinestroomsnelheid van 2,2 ml/sec (bij 0,4 mg/dag) was wél statistisch significant. De klinische relevantie van deze bevinding is echter onzeker.

In een ander dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij 296 patiënten is tamsulosine 0,4 mg/dag gedurende 12 weken vergeleken met placebo. Hierbij gaf het ten opzichte van placebo een significante verbetering van 1,2 punt op de Boyarski-schaal van 0-27 te zien. Verder was sprake van een significante nettotoename van de *maximale* urinestroomsnelheid met slechts 1,0 ml/sec. De invloed op de *gemiddelde* urinestroomsnelheid vermeldt het onderzoek niet.

Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd die vergeleken met andere α -blokkers of finasteride.

Tijdens het gebruik zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd: duizeligheid, abnormale ejaculatie, en, minder frequent, hoofdpijn, malaise, orthostatische hypotensie en palpitations. Bij therapeutische doseringen lijkt de invloed op de bloeddruk nog geringer dan bij alfuzosine.

Plaatsbepaling

De eigenschappen van tamsulosine komen globaal overeen met die van de andere α -blokkers, waarvan het effect bij benigne prostaathyperplasie in de praktijk zeer gering is. Onderling vertonen ze nauwelijks verschillen, tenzij dit nog uit vergelijkende onderzoeken zal blijken. Indien men al tot farmacotherapie besluit, kunnen de kosten daarom een belangrijk criterium zijn bij de keuze. Tamsulosine is het duurst in zijn groep.

stofnaam	merknaam*	gem. dag-dosis	prijs 30 dagen
tamsulosine	Omnice	0,4 mg	103,55
alfuzosine	Xatral	7,5 mg	90,85*-103,55
doxazosine	Cardura	3 mg	52,10
terazosine	Hytrin	5 mg	66,05
prazosine	merkloos, div. fabr., Minipress	5 mg	22,65- 27,05

* parallel geïmporteerd

VARIATIES

Estradiol

*Vagifem® (Novo Nordisk Farma BV)
Vaginale tablet 25 µg
nieuwe toedieningsvorm*

Onlangs is, na estriol (Synapause-E₃®, Ortho-Gynest®), estradiol voor vaginaal gebruik op de markt verschenen. De met een hydrofiel cellulosederivaat omhulde vaginale tablet wordt met een wegwerppapplicator diep ingebracht, waar na contact met vocht een gelijkmatige afgifte van estradiol plaatsvindt. Het middel is geregistreerd voor de behandeling van atrofische vaginitis als gevolg van oestrogeendeficiëntie.

In een onderzoek bij 164 postmenopauzale vrouwen nam het aantal gevallen van matige tot ernstige atrofie na twee weken behandelen met estradiol af van 79 naar 14% en na twaalf weken naar 11%. Opvallend was echter de afname met placebo na twee weken van 82 naar 35% en na 12 weken naar 30%. Wel waren de verschillen tussen estradiol en placebo significant. Het voorkomen van vaginale droogheid nam na 12 weken in de estradiolgroep af van 70 naar 15% en in de placebogroep van 65 naar 28%, een klein maar significant verschil. Wat betreft jeuk en een branderig gevoel werd geen verschil gevonden tussen de behandeling met estradiol of een placebo. Directe vergelijkingen tussen de vaginale toediening van estradiol en andere oestrogenen, zoals estriol, ontbreken vooralsnog. Het nut

van een onderhoudsbehandeling is nog onzeker en onderzoek hiernaar en naar de recidivering na een kortdurende behandeling ontbreekt.

Oestrogenen worden in geringe mate via het vagina-epitheel geabsorbeerd en kunnen zo ongewenste systemische effecten veroorzaken. De absorptie is afhankelijk van de dikte en de vascularisatie van het vagina-epitheel en van het middel waarin de oestrogenen zijn gesuspenderd. In de meeste onderzoeken werd een afname van de absorptie aangetoond bij herstel van het vagina-epitheel.

Als bijwerkingen zijn lichte vaginale afscheiding, vaginale bloedingen en huiduitslag waargenomen. Afhankelijk van de mate van systemische absorptie kan stimulatie van het endometrium-slijmvlies optreden, waarbij het gevaar bestaat van endometriumhyperplasie, dat een voorbode kan zijn van endometriumcarcinoom. Het risico is afhankelijk van de dosis en de gebruiksduur, maar niet van de aard van het oestrogeen. Voor zover bekend, levert de lokale toediening van estradiol in een normale dosering echter geen problemen op.

Het gebruik is gecontraïndiceerd bij mammacarcinoom, oestrogeengevoelige tumoren, onverklaarde vaginale bloedingen, zwangerschap en acute tromboflebitis of trombo-embolie. De aanbevolen begin dosering is één tablet per dag gedurende twee weken. De onderhoudsbehandeling is doorgaans twee tabletten per week.

Plaatsbepaling

Het effect van een placebobe-handeling bij atrofische vaginitis is opvallend groot. De vaginale toediening van estradiol biedt een geringe meerwaarde met betrekking tot de afname van vaginale atrofie en droogheid, maar geen enkele wat betreft het verminderen van de jeuk en het brandend gevoel. Bij een langdurende therapie met hoge doseringen dient men rekening te houden met systemische effecten, zoals stimulatie van het endometrium-slijmvlies. Het nut van een onderhoudsbehandeling is overigens nog niet onderzocht. Dat geldt ook voor mogelijke verschillen tussen de lokaal toegediende oestrogenen.

stofnaam	merknaam®	toedieningsvorm	prijs	bijbetaling
estradiol diënestrol estriol	Vagifem	vag. tablet 0,25 mg	15,85 / 15 stuks	9,75
	Ortho Dinoestrol	vag. crème 0,1 mg/g	15,05 / 78 g	
	Ortho-Gynest	ovule 0,5 mg	14,50 / 15 stuks	
geconj. oestrogenen	Synapause-E ₃	ovule 0,5 mg	14,45 / 14 stuks	9,75
	Synapause-E ₃	vag. crème 1 mg/g	17,85 / 15 g	
	Premarin	vag. crème 0,625 mg/g	15,45 / 40 g	

LET OP!

Hypoglykemie bij diabetespatiënten die een ACE-remmer gebruiken

ACE-remmers hebben bij patiënten met diabetes mellitus verschillende voordelen ten opzichte van de andere antihypertensiva (*Gebu 1995; 29: 64-65*). Reeds langere tijd is echter bekend dat bij diabetespatiënten die zijn ingesteld op insuline of een oraal antidiabeticum, binnen enkele dagen na het begin van een behandeling met een ACE-remmer een verhoogd risico van hypoglykemie bestaat.¹ Dit bleek uit enkele klinische observaties waarin verlaagde glucose-plasmaconcentraties werden vastgesteld tijdens het gebruik van ACE-remmers door, al dan niet hypertensieve, diabetespatiënten. Een analyse van de over een periode van vijf jaar in Frankrijk geregistreerde gevallen van hypoglykemie, als gevolg van sulfonylureumderivaten, liet zien dat bij 10% een interactie met een ACE-remmer was betrokken.¹

De resultaten van een recent in ons land verricht retrospectief onderzoek passen bij deze bevindingen.² In dit patiënt-controle-onderzoek over 1986-1992 werd het geneesmiddelen-gebruik van 94 patiënten die met ernstige hypoglykemie waren opgenomen in het ziekenhuis, vergeleken met dat van 654 controlepatiënten. Alleen hadden gedurende minstens één jaar insuline of een oraal antidiabeticum gebruikt. Tijdens het gebruik van een ACE-remmer constateerde men een twee- tot viervoudig verhoogd risico van opname in het ziekenhuis in verband met ernstige hypoglykemie. Bij gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer en een oraal antidiabeticum was het risico van opname in verband met ernstige hypoglykemie het hoogst met een odds ratio van 4,1 [95% BI=1,4-12,2]. Bij gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer en insuline was dit risico lager, maar nog steeds signi-

ficant verhoogd met een odds ratio van 2,8 [95% BI=1,2-6,4]. Andere middelen, zoals β -blokkers en salicylaten, lieten geen verhoogd risico zien.

Ook andere factoren dan het gebruik van ACE-remmers alleen, zouden verantwoordelijk kunnen zijn geweest voor het toegenomen risico. Te denken valt bijvoorbeeld aan een oververtegenwoordiging in ziekenhuisopnamen van patiënten met micro-albuminurie. Bekend is immers dat een afgenomen nierfunctie het risico van een hypoglykemie verhoogt. Bovendien worden deze patiënten (tegenwoordig) vaak behandeld met een intensieve insuliner therapie die het risico van een hypoglykemie ongeveer driemaal vergroot (*Gebu 1994; 28: 59-60*). In de onderzoeksperiode beschouwde men micro-albuminurie echter nog als een contra-indicatie voor de toepassing van een ACE-remmer.

Het precieze werkingsmechanisme van de interactie is nog onopgehelderd. In sommige onderzoeken werd tijdens de behandeling met een ACE-remmer een toegenomen gevoeligheid voor insuline, maar in andere geen enkel effect op het glucosemetabolisme geconstateerd. Wellicht kan verder onderzoek duidelijk maken bij welke diabetespatiënten het risico het hoogst is.

ACE-remmers hebben diverse gunstige effecten bij hypertensieve patiënten met diabetes mellitus. Men dient echter rekening te houden met een licht verhoogd risico van het optreden van hypoglykemie. Het is verstandig om diabetespatiënten hiervan op de hoogte te stellen en, vooral in het begin van de behandeling, intensiever te controleren op hypoglykemie. Indien een hypoglykemie optreedt, dient men de dosering insuline of oraal antidiabeticum te verlagen.

1. Diabetes: hypoglycaemia on ACE inhibitors. *Presc Intern* 1994; 3: 175.
2. Herings RMC, Boer A de, Stricker BHCh, Leufkens HGM, Porsius A. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995; 345: 1195-1198 [commentaar in: *Lancet* 1995; 346: 125-127].

Calcipotriol (Daivonex®) en hoofdpijn

Volgens een melding bij de Zweedse commissie voor bijwerkingen kreeg een 50-jarige man met psoriasis last van ernstige hoofdpijn tijdens lokale behandeling met calcipotriol (Daivonex®).¹ De patiënt had eerder op een PUVA-therapie gereageerd met misselijkheid en braken. De hoofdpijn begon 15-20 minuten na het opbrengen van calcipotriol en duurde 3-4 uur. Enkele dagen later herhaalde de patiënt de behandeling waarna dezelfde reactie optrad, die kon worden verlicht met analgetica. Tot nu toe is er nog een andere melding gedaan van hoofdpijn in samenhang met calcipotriol. Een causaal verband is waarschijnlijk aangezien de symptomen na hernieuwde blootstelling terugkeerden. Volgens de fabrikant wordt calcipotriol veel voorgeschreven, komt hoofdpijn ook voor bij andere middelen tegen psoriasis, zoals steroïden, en is slechts sprake van zeer lage concentraties calcipotriol in de bloedbaan.

Salmeterol (Serevent®) en artralgie

Een 45-jarige vrouw had een langdurige polio, sinds zes jaar astma bronchiale en een erfelijke aanleg voor gewrichtskwalen.¹ Hiervoor was zij behandeld met een aantal verschillende geneesmiddelen, zoals hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en β -agonisten in spray- of poedervorm. Ook kreeg zij salmeterol (Serevent®) voorgeschreven om de astmabehandeling verder te stabiliseren. Ongeveer een week later kreeg zij last van haar gewrichten. Vier weken daarna waren de symptomen verergerd en weldra had zij moeite om uit bed te komen en haar benen heen en weer te bewegen als gevolg van ernstige artralgie. De behandeling werd na ongeveer een maand gestaakt en tien dagen later waren de symptomen geheel

verdwenen. Dit is het derde in Zweden gemelde geval van artralgie in samenhang met het gebruik van salmeterol. De fabrikant wijst erop dat in dit beschreven geval geen sprake was van het gecontroleerd opnieuw toedienen van het middel ('rechallenge').

1. Medical Products Agency. Bulletin from SADRAC, April 1995, no. 64. Uppsala.

ALLERLEI

Corticosteroïden als vroege behandeling van reumatoïde artritis

Een behandeling met corticosteroïden komt in aanmerking als ondersteunende therapie om synovitis bij patiënten met reumatoïde artritis onder controle te houden.¹ Dit geldt vooral bij onvoldoende effect van de therapie met een NSAID en een tweedelijns antirheumaticum, zoals (hydroxy)chloroquine, goudverbindingen, penicillamine, sulfasalazine, methotrexaat en bepaalde immunosuppressiva. De onderzoeken tot nu toe suggereren dat corticosteroïden bij patiënten met reumatoïde artritis mogelijk een matig gunstig effect hebben op de ontstekingsactiviteit en op de toename van erosies.² Methodologisch valt op deze onderzoeken echter nogal wat aan te merken.²

De veiligheid bij langdurig gebruik van corticosteroïden is een punt van zorg. Zo wees bijvoorbeeld een patiënt-controle-onderzoek uit dat prednison ook in doseringen van 5-10 mg een verhoogd risico geeft van ernstige infecties, gastro-intestinaal bloedverlies en fracturen.³ Twee langdurige gecontroleerde onderzoeken lieten zien dat bij de toepassing van lage doseringen prednison osteoporose weinig voorkomt.¹ Een ander onderzoek toonde na een behandeling met prednison (10 mg/dag gedurende 12 weken, daarna geleidelijke afbouw tot 0 na 20 weken) ten opzichte van placebo echter een significante afname van de trabeculaire botdichtheid van 8%.⁴

Onlangs werd een onderzoek gepubliceerd over 128 patiënten met recent ontdekte reumatoïde artritis, die grotendeels reeds werden behandeld met NSAID's (95%) en tweedelijns antirheumatica (71%).⁵ Zij kregen nu bovendien gedurende twee jaar predni-

solon 7,5 mg/dag of placebo toegediend. Na twee jaar werd in de actief behandelde groep een aanzienlijk tragere progressie van het ziekteproces waargenomen. Dit werd vastgesteld met behulp van radiografie van de handen, waarbij men de methode van Larsen gebruikte om de gewrichtsbeschadiging uit te drukken in een schaal van 0 (geen) tot 5 (maximaal). In de prednisolongroep was de toename van de Larsen-score 0,02 en in de placebogroep 0,30. Dit verschil was significant en duidde op een aanzienlijke gewrichtsbeschadiging in de placebogroep. Erosies in de handen bij patiënten die deze eerder niet hadden, traden minder vaak op met prednisolon (22%) dan met placebo (46%). Met prednisolon was sprake van een significante vermindering van de gewrichtsontsteking tot drie maanden na het begin van het onderzoek. Dit gold evenzo voor de afname van de pijn tot zes maanden en van de invaliditeitscore tot 15 maanden. De bijwerkingen die mogelijk waren toe te schrijven aan prednisolon waren gering: twee patiënten ontwikkelden hypertensie, hetgeen bij één patiënt gepaard ging met een gewichtstoename.⁵

Dit onderzoek duidt erop dat het in een vroeg stadium van reumatoïde artritis toevoegen van een laaggedoseerd corticosteroïde aan de therapie met een NSAID en een tweedelijns antirheumaticum niet alleen aanvankelijk de symptomen verlicht, maar ook het onderliggende ziekteproces beïnvloedt. Andere onderzoeken moeten bevestigen of een meer agressieve, vroege aanpak ook op de lange duur een positief effect heeft en of dit opweegt tegen de bijwerkingen.

1. Breedveld FC. New perspectives on treating rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 183-184.
2. Bijlsma JWJ, Everdingen AA van, Jacobs JWG. Laaggedoseerde corticosteroïden bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 1366-1370.
3. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96: 115-123.
4. Laan RFJM, Riel PLCM van, Putte LBA van de, Erning LJThO van, Hof MA van 't, Lemmens JAM. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 963-968.

5. Kirwan JR. Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 142-146.

Kunnen paracetamol en diazepam recidief-koortsconvulsies voorkomen?

Ongeveer 3-5% van alle kinderen maakt tenminste eenmaal een koortsconvulsie door.¹ Van deze groep krijgt ongeveer één op de drie één of meer recidieven. De kans is groter bij een positieve familie-anamnese, na een complexe convulsie en bij kinderen die bij de eerste aanval jonger zijn dan één jaar. Ter coupering van een koortsconvulsie gebruikt men diazepam 0,3-0,5 mg/kg lich.gewicht i.v. of rectaal, maximaal 10 mg. Een beschermend effect van diazepam oraal of rectaal bij een volgende koortsepisode is aangetoond, maar is zeker niet volledig. Bovendien vormen de bijwerkingen, zoals sufheid en ataxie, een nadeel. Tot op heden is onduidelijk of antipyretica recidief-koortsconvulsies kunnen voorkómen.¹

In een Fins onderzoek ontvingen 153 kinderen tijdens hun eerste koortsconvulsie gerandomiseerd en dubbelblind placebo of paracetamol 4 dd 10 mg/kg lich.gewicht. Bij elke volgende koortsconvulsie kregen zij in plaats van placebo paracetamol en omgekeerd. Bovendien ontvingen zij bij elk recidief gerandomiseerd en dubbelblind een eenmalige rectiole met placebo of diazepam (2,5 mg bij 15 kg). Indien na zes uur de temperatuur hoger bleef dan 38,5°C, werd de behandeling met diazepam oraal gedurende twee dagen voortgezet in een dosering van 3 dd 0,2 mg/kg lich.gewicht. Aan het einde van het twee jaar durend onderzoek kwamen zo gegevens beschikbaar over patiënten in vier behandelingsgroepen: 1. twee placebo's 2. diazepam en placebo 3. paracetamol en placebo 4. diazepam en paracetamol. Tussen de vier groepen was geen significant verschil in het aantal recidief-koortsconvulsies aantoonbaar. Zo was het aantal recidieven in de diazepam-groep (28%) zelfs iets hoger dan in de placebogroep (22%), maar dit verschil

was niet significant. Ten opzichte van placebo bleken lage doseringen diazepam, paracetamol of een combinatie van beide, het aantal recidieven dus niet te verminderen.

Een eerder onderzoek liet wél een significante afname van het aantal recidief-koortsconvulsies zien bij toepassing van oraal diazepam (20%) in vergelijking met placebo (35%).³ Mogelijk speelt hierbij een rol dat in dit onderzoek ongeveer de helft van de patiënten reeds één recidief had gehad en dat de dosering diazepam hoger was, namelijk 0,33 mg/kg lich.gewicht. Een aanzienlijk hoeveelheid patiënten (39%) had dan ook last van één of meerdere bijwerkingen: ataxie (30%), lethargie (29%), prikkelbaarheid (24%), onduidelijk spreken (6%), hyperactiviteit (6%), slapeloosheid (5%) en hallucinaties (0,7%).³

Het zou interessant zijn om de Finse onderzoeksopzet te herhalen met een dosering van diazepam 0,3-0,5 mg/kg lich.gewicht. Intussen lijkt het toepassen van paracetamol ter preventie van koortsconvulsies niet zinvol. De dosering paracetamol in het Finse onderzoek is ook in ons land gebruikelijk. Het voorschrijven van diazepam in een dosering van minstens 0,33 mg/kg lich.gewicht zou men kunnen beperken tot die patiënten die risicofactoren hebben voor recidivering. Het geven van goede voorlichting en geruststelling van de ouders of verzorgers van het kind is van belang.

1. Loonen MCB. Neurologie. In: Derksen-Lubsen G, Steensel-Moll HA van, Visser HKA. red. Compendium kindergeneeskunde, diagnostiek en behandeling. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 1994: 562-591.
2. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurtila R. Effect of acetaminophene and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995; 126: 991-995 [commentaar in: *J Pediatr* 1995; 126: 929-930].
3. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, Gilbert PL, Gardella NB, Kaye EM et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329: 79-84.

PROEFSCHRIFT

Alopecia areata

Na alopecia androgenetica, de 'normaal' bij mannen optredende kaalheid, is alopecia areata de meest vóórkommende vorm van haaruitval.

Kenmerkend is meestal het ontstaan van ronde of ovale plekken die zich kunnen uitbreiden tot haaruitval van het hoofd of uitval van de gehele lichaamsbehaarung. Een onlangs verschenen proefschrift over alopecia areata beschrijft de diverse therapieën die hierbij zijn onderzocht: lokale immunotherapie, fotochemotherapie, de systemische, lokale of intralesionale toepassing van corticosteroiden, minoxidil, ciclosporine, inosiplex en dextran. Van de meerderheid van deze therapieën is de werkzaamheid niet bewezen. Het meest veelbelovend is de lokale immunotherapie.

Het proefschrift doet verslag van een eigen onderzoek met het lokale contactallergeen difencypron (DCP) bij 139 patiënten met ernstige alopecia areata. Zij werden aanvankelijk unilateraal behandeld, waarbij de andere helft van de hoofdhuid als controle diende. DCP werd gedurende zeven maanden wekelijks opgebracht met een vanaf 0,001% oplopende concentratie, op geleide van het ontstaan van een lichte vorm van eczeem. Na bilaterale voortzetting van de behandeling trad bij 30% een volledige en bij 20% een cosmetisch acceptabel herstel van de haargroei op. Wel kwamen regelmatig bijwerkingen voor: een eenmalige eczematieuze reactie met blaasjes (58%), slaapproblemen door jeuk (37%), contacteczeem op de nek en het gezicht (3%) en op de rest van het lichaam (8%), urticaria (5%), zwelling van de hoofdhuid (1%), oedeem in het gezicht (4%), erythema multiforme-achtige afwijkingen (1%) en vaak optredende hoofdpijn (2%). Bijna alle patiënten kregen last van opgezwollen lymfklieren, vooral in de nek en achter de oren.

In een tweede beschreven onderzoek werden 27 patiënten met ernstige alopecia areata gedurende gemiddeld tien maanden behandeld met dapson 50-100 mg/dag. Hieruit bleek dat de behandeling geen enkel effect had.

Baar HMJ van. Alopecia areata: pathogenesis and therapy [proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit, 1995. ISBN 90-9008197-6.

Wel voorgeschreven maar niet-gebruikte geneesmiddelen

De Faculteit Farmacie te Utrecht heeft een onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van restanten van voorgeschreven, maar niet gebruikte geneesmiddelen. Hiervoor zijn vele consumenten en apothekers geïnterviewd, terwijl bovendien in 51 apotheken is geïnventariseerd wat er wordt teruggebracht aan niet-gebruikte geneesmiddelen.

Uit de consumentenenquête bleek dat 72% van de huishoudens geen receptgeneesmiddelen in huis heeft die niet meer worden gebruikt. Van de getoonde restanten had 33% betrekking op middelen bestemd voor ademhalingsklachten, 27% voor pijn en/of koorts, 24% voor de huid en 21% voor de zintuigen. Het valt op dat dit vooral medicatie voor 'zonodig' gebruik betreft. Ongeveer de helft zei deze middelen te bewaren voor eventueel toekomstig gebruik. Als afvoerkanaal voor overtollige geneesmiddelen noemden de consumenten de apotheek (58%), de chemokar (16%), de vuilnisbak (9%) en het riool (3%). In een onderzoek in 1981 noemde 27% van de geïnterviewden de apotheek. De handelwijze van de consument hangt overigens samen met de aard van het geneesmiddel. Voor een restje hoestsiroop gebruikt men vaker het riool of de vuilnisbak (26%) dan voor een huidzalf (14%), antibioticumcapsules (14%) of pijnstillers (9%).

Bij vrijwel iedere apotheek kan de consument terecht voor het terugbrengen van niet gebruikte geneesmiddelen. Per apotheek gaat het gemiddeld om 1-2 vaten per maand. In de 51 onderzochte apotheken werden gedurende twee weken in het najaar bijna 10.000 verpakkingen met geneesmiddelen ingeleverd. Hiervan hadden er ruim 6000 een etiket en deze zijn beschouwd als receptgeneesmiddelen. Gerelateerd aan de totale omzet in ons land zou dit betekenen dat ongeveer 5% van de voorgeschreven geneesmiddelen per jaar bij de apotheek wordt teruggebracht. Dit percentage zal in werkelijkheid hoger zijn omdat geen rekening is gehouden met een

uitschieter tijdens de voorjaars-schoonmaak. Daarnaast verdwijnt een deel via andere kanalen.

Tenslotte is onderzocht of bepaalde groepen geneesmiddelen meer of minder worden teruggebracht dan andere. Een vergelijking van de landelijk voorgeschreven medicatie met de teruggebrachte liet een onderverteenwoordiging zien van orale anticonceptiva en antibiotica. Er was sprake van een oververtegenwoordiging van middelen voor het skelet en spierstelsel (8%), de ademhaling (6%) en de zintuigen (8%). Bij deze laatste groep was dikwijls de, relatief korte, houdbaarheidsdatum overschreden zodat de onderzoekers kleinere verpakkingen aanbevelen. Wellicht is bij de middelen voor het skelet en spierstelsel en de ademhaling sprake van een minder goede therapietrouw dan bij andere geneesmiddelen. Mogelijk worden verder sommige geneesmiddelen onnodig of voor te lange perioden voorgeschreven. Nader onderzoek zou hierover nuttige informatie kunnen opleveren. Voor een exact beeld dient men ook inzicht te verkrijgen in de aard van de geneesmiddelen die niet via de apotheek worden afgevoerd.

Blom AThG, Buijn JCMJ de, Jong JAGM de. *Verspilling? Wel voorgeschreven maar niet gebruikte geneesmiddelen*. Utrecht: Universiteit, Faculteit Farmacie, 1995, ISBN 90-393-0749-0.

Herziene editie Formularium Medische Hulpmiddelen Nijmegen

Het *Formularium Medische Hulpmiddelen Nijmegen* beoogt een ondersteuning te bieden bij het maken van een therapeutisch en economisch verantwoorde keuze uit het uitgebreide aanbod van medische hulpmiddelen. Ten opzichte van de eerste editie (*Gebu 1993; 27: 14*) is de inhoud uitgebreid met hoofdstukken over de behandeling van *ulcus cruris*, ambulante compressietherapie, desinfectantia en de AWBZ-regeling. Tevens zijn nu receptbriefjes opgenomen waarin wordt beschreven welke artikelen precies nodig zijn bij een groot aantal verpleegkundige handelingen. De overige hoofdstukken zijn kritisch bekeken en zo nodig aangepast, zodat de prakti-

sche bruikbaarheid is vergroot. De layout is bovendien aanmerkelijk verbeterd.

Het Formularium is te bestellen door overmaking van f 24,- op bankrekeningnr 23.76.70.119 van Regionaal VGZ Nijmegen onder vermelding van 'Formularium Medische Hulpmiddelen Nijmegen'.

CORRECTIE

In *Gebu 1995; 29: 87* had moeten staan: 'Losartan en de actieve metabolieten worden voornamelijk door de lever geklaard zodat alleen bij **leverfunctiestoornissen** aanpassing van de dosering nodig is.'

Opbergbanden

Voor het bewaren van oude jaargangen zijn speciale opbergbanden met opdruk 'Geneesmiddelenbulletin' verkrijgbaar. Een opbergband biedt ruimte aan vier jaargangen. Bestellen is mogelijk door overmaking van f 22,50 (incl. verzendkosten, binnenland) op rekeningnr: 45.07.11.552 ten name van de Stichting Geneesmiddelenbulletin te Utrecht, onder vermelding van naam en adres.