

- ¹⁶ Von Bohlen F, Kallusky J, Woll R. Die UVA-1-Kaltlichtbehandlung der atopischen Dermatitis. *Allergologie* 1994;8:382-4.
- ¹⁷ Schempp CM, Effinger T, Czech W, Krutmann J, Simon JC, Schöpf E. Karakterisering van Non-Responders bij der hochdosierten UVA1-Therapie der akut exazerbierten atopischen Dermatitis. *Hautarzt* 1997;48:94-9.
- ¹⁸ Kerscher M, Volkenandt M, Meurer M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M. Treatment of localised scleroderma with PUVA bath photochemotherapy [letter]. *Lancet* 1994;343:1233.
- ¹⁹ Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, McNutt NS, Kerscher M. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts [letter]. *Lancet* 1997;350:1295-6.
- ²⁰ Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, Von Kobyletzki G, Freitag M, et al. Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:21-6.
- ²¹ Kolde G, Frosch PJ, Czarnetzki BM. Response of cutaneous mast cells to PUVA in patients with urticaria pigmentosa. *J Invest Dermatol* 1984;83:175-8.
- ²² Stege H, Schöpf E, Ruzicka T, Krutmann J. High-dose UVA1 for urticaria pigmentosa [letter]. *Lancet* 1996;347:64.
- ²³ McGrath jr H, Bak E, Michalski JP. Ultraviolet-A light prolongs survival and improves immune function in (New Zealand black × New Zealand white)F1 hybrid mice. *Arthritis Rheum* 1987;30:557-61.
- ²⁴ McGrath jr H, Martinez-Osuna P, Lee FA. Ultraviolet-A1 (340-400 nm) irradiation therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:269-74.
- ²⁵ McGrath jr H. Prospects for UV-A1 therapy as a treatment modality in cutaneous and systemic LE. *Lupus* 1997;6:209-17.

Aanvaard op 4 december 1998

Farmacotherapie

Twee nieuwe antidepressiva: mirtazapine en venlafaxine

t.k.birkenhäger en p.moleman

De meest gebruikte antidepressiva kunnen in twee groepen worden ingedeeld op basis van hun indicaties en bijwerkingen: de klassieke en de moderne. De klassieke antidepressiva behoren tot de tricyclische antidepressiva (TCA's) of daaraan verwante middelen.

Vanaf 1982 heeft men veel moderne antidepressiva geïntroduceerd, als alternatief voor de TCA's, in de hoop dat ze bij bepaalde subvormen van depressie specifieke effectiviteit zouden hebben en dat ze met minder bijwerkingen gepaard zouden gaan. Alle moderne antidepressiva bleken inderdaad minder anticholinerge en cardiotoxische bijwerkingen te hebben. Meestal wordt ervan uitgegaan dat hun effectiviteit vergelijkbaar is met die van TCA's, maar voor patiënten met een depressieve stoornis met melancholische en/of psychotische kenmerken staat dat zeker niet vast.¹ Een eventueel verschil in indicatiegebied tussen beide groepen antidepressiva is tot nu toe niet duidelijk geworden.

De nu geregistreerde moderne antidepressiva zijn de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline en citalopram, en de andere middelen: venlafaxine, trazodon, nefazodon, moclobemide, mianserine en mirtazapine. De recentelijk (eind 1994) geïntroduceerde antidepressiva mirtazapine (Remeron) en venlafaxine (Efexor) verschillen farmacologisch van de overige moderne middelen.

Bij ernstige depressies zijn deze overige moderne antidepressiva minder effectief dan de TCA's.¹ In tegenstelling tot de overige moderne middelen, waarbij voor-

samenvatting

– Mirtazapine en venlafaxine zijn twee moderne antidepressiva, die farmacologisch verschillen van de andere nieuwere antidepressiva.

– Mirtazapine blokkeert de presynaptische α_2 -adrenerge receptoren en heeft een mild bijwerkingenprofiel.

– Venlafaxine remt vooral de heropname van serotonine, bij hogere doseringen ook die van noradrenaline en heeft een bijwerkingenprofiel dat sterk lijkt op dat van de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).

– Uit de effectiviteitsonderzoeken blijkt dat beide middelen effectief zijn bij ambulante behandelde patiënten.

– Bij opgenomen depressieve patiënten met psychotische kenmerken, suïcidaliteit of een lange episodeduur blijkt mirtazapine niet effectief en venlafaxine is bij deze groep niet onderzocht.

al wordt gerept van een gunstig bijwerkingenprofiel of effectiviteit bij angststoornissen, worden venlafaxine en mirtazapine opgevoerd als middelen die ook bij ernstige depressies effectief zijn.^{2,3} Om deze reden bespreken wij ze in dit artikel.

mirtazapine

Farmacologie. Mirtazapine is een tetracyclisch antidepressivum, het 6-aza-analoon van mianserine. Het middel is een antagonist van α_2 -adrenerge, serotonerge (type 2 en 3) en histamine-1-receptoren en een zwakke antagonist van muscarine- en α_1 -adrenerge receptoren.⁴

In tegenstelling tot bijna alle andere antidepressiva remt mirtazapine de heropname van serotonine en noradrenaline niet. Het heeft geen anticholinerge effecten van betekenis. De antidepressieve werking van mirtazapine wordt toegeschreven aan de blokkade van presynaptische α_2 -adrenerge receptoren.⁴ Twee tot drie uur na inname wordt een piek in de plasmaconcentratie be-

Stichting RBC, Monstereeweg 93, 2553 RJ Den Haag.

T.K.Birkenhäger, psychiater.

Moleman Research, Amerongen.

Dr.P.Moleman, farmacoloog.

Correspondentieadres: T.K.Birkenhäger.

reikt. Mirtazapine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd; er worden geringe hoeveelheden van een actieve metaboliet gevormd, desmethyilmirtazapine. De halfwaardetijd bedraagt 20-40 uur. Mirtazapine kan dientengevolge eenmaal daags gedoseerd worden.⁵

Effectiviteitsonderzoeken. Er zijn 3 placebogecontroleerde onderzoeken naar het antidepressieve effect van mirtazapine gepubliceerd. In 6 andere onderzoeken werd mirtazapine vergeleken met een referentie-antidepressivum, hetgeen het aantal gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken op een totaal van 9 brengt. Van deze onderzoeken zijn 5 verricht bij (deels) ambulante behandelde en de overige 4 bij opgenomen patiënten, met een depressie in engere zin volgens de DSM-III-R-criteria en een score van minstens 18 punten op de 17-itemsversie van de 'Hamilton rating scale for depression' (HRSD); op deze schaal neemt de score toe bij ernstiger depressie.

In 2 onderzoeken werd mirtazapine vergeleken met placebo en met amitriptyline, in 2 andere alleen met een referentie-antidepressivum en in 1 onderzoek alleen met placebo. De onderzoeksduur bedroeg meestal 6 weken. In deze 5 onderzoeken varieerde het aantal patiënten per groep van 45,⁵ tot 80.⁶ De gemiddelde dosering mirtazapine varieerde van 18,⁷ tot 40 mg/dag.⁸ De gemiddelde dosering van het referentie-antidepressivum (meestal amitriptyline) varieerde van 111 tot 189 mg/dag. Het uitvalspercentage in de mirtazapinegroep varieerde van 12% (betrekkelijk laag)⁶ tot 40% (hoog).⁵ De uitval in de groep patiënten die het referentiemiddel kregen, was hiermee vergelijkbaar, de uitval in de placebogroep was beduidend hoger (van 24%,⁹ tot 58%).⁵ Eigenlijk is meer dan 30% uitval niet acceptabel voor een effectiviteitsonderzoek, daar de interpretatie van verschillen in effect dan nauwelijks mogelijk is. In 4 van de 5 onderzoeken bleek mirtazapine effectiever dan placebo. Het aantal respondenten, dat wil zeggen patiënten bij wie de score op de HRSD afnam met minstens 50%, varieerde voor mirtazapine van 50 tot 70%; de placebo-respons varieerde van 28 tot 36%. In de 4 vergelijkende onderzoeken met een referentie-antidepressivum werd geen verschil in effectiviteit gevonden. Hierbij moet opgemerkt worden dat het referentie-antidepressivum in sommige onderzoeken te laag gedoseerd werd.⁷⁻⁹

Op de 4 onderzoeken met uitsluitend opgenomen depressieve patiënten gaan wij nu apart in. In 3 van deze onderzoeken werden patiënten met een depressie met suïcidaliteit of een ziekte duur langer dan 6 maanden buiten beschouwing gelaten.¹⁰⁻¹² Het is onduidelijk of patiënten met psychotische en/of vitale depressies wel werden geïncludeerd. De gemiddelde dosering van mirtazapine lag tussen 47,¹¹ en 76 mg/dag.¹³ In 2 onderzoeken werd er geen verschil in effectiviteit gevonden met respectievelijk clomipramine (gemiddelde clomipraminedosis: 114 mg/dag)¹⁰ en amitriptyline (gemiddelde dosis: 197 mg/dag).¹¹ In 1 onderzoek bleek mirtazapine effectiever dan trazodon (dosering: 150-450 mg/dag),¹² in een ander onderzoek bleek mirtazapine minder effectief dan imipramine (de plasmaspiegel werd gecontroleerd; de gemiddelde imipraminedosis bedroeg 236 mg/dag).¹³ De

duur van de onderzoeken bedroeg 6 weken, het aantal patiënten per groep varieerde van 53 tot 125. Het aantal uitvallers in de mirtazapinegroep was in 2 onderzoeken klein (respectievelijk 6%,¹³ en 17%),¹² en in de 2 andere onderzoeken betrekkelijk groot (26 en 28%).¹⁰⁻¹¹ Het aantal uitvallers bij gebruik van het referentiemiddel was in de eerste 2 onderzoeken, waarin een verschil tussen de effectiviteit van mirtazapine en het referentiemiddel werd gezien, acceptabel (13%,¹³ respectievelijk 23%).¹²

Conclusie aangaande de effectiviteit. Resumerend kan men zeggen dat mirtazapine bij poliklinische patiënten met een matig ernstige depressie qua effectiviteit vergelijkbaar blijkt met andere antidepressiva. Bij opgenomen patiënten zijn de resultaten tegenstrijdig, mogelijk vanwege de verschillen in de patiëntselectie. In het Nederlandse onderzoek van Bruijn et al. was er bijvoorbeeld bij meer dan 50% van de patiënten suïcidaliteit, bij 30% waren er psychotische kenmerken en bij eveneens 30% duurde de episode van depressie langer dan een jaar.¹³

Bijwerkingen. In de groep van 1378 patiënten die tot 1995 in diverse vergelijkende onderzoeken met mirtazapine waren behandeld,¹⁴ traden 4 relevante bijwerkingen significant vaker op dan in de placebogroep (n = 348): mirtazapine veroorzaakte vaker een droge mond (25% tegen 16%), slaperigheid (55% tegen 19%), toegenomen eetlust (11% tegen 2%) en gewichtstoename (10% tegen 1%). Er zijn tot 1997 geen gevallen van leukopenie waargenomen. De gebruikte dosering bedroeg 20 tot 60 mg/dag. Manifforme ontremming zou weinig vóórkomen, evenals het optreden van insulsten. Bij 10 patiënten die een overdosis van mirtazapine hadden genomen (maximaal 900 mg ineens) werd slechts aanzienlijke sedatie waargenomen.

venlafaxine

Farmacologie. Venlafaxine is een fenylethylaminederivaat dat de presynaptische heropname van serotonine en (in mindere mate) van noradrenaline remt. De invloed op de heropname van dopamine is gering, vergelijkbaar met die van de SSRI's. Wat deze effecten op de heropname betreft, lijkt venlafaxine op de TCA's. Er is nauwelijks affiniteit tot α_1 -, α_2 -, β -adrenerge of muscarinereceptoren en de binding aan de H_1 -receptor is zwak. Wat dit betreft verschilt venlafaxine van de TCA's. Het middel wordt voornamelijk via het cytochroom P450 type 2D6 omgezet in O-desmethylenlafaxine, dat mogelijk belangrijker is voor de farmacologische activiteit.¹⁵ De moederstof heeft een halfwaardetijd van 5 uur en de metaboliet van 11 uur.¹⁶ Venlafaxine is beschikbaar als preparaat met vertraagde afgifte, zodat eenmaal daags doseren mogelijk is.

Effectiviteitsonderzoeken. De 5 placebogecontroleerde onderzoeken naar het antidepressieve effect van venlafaxine zijn merendeels verricht bij ambulante behandelde patiënten met een depressie in engere zin volgens de DSM-III-R-criteria en een score van minstens 20 punten op de 21-itemsversie van de HRSD.¹⁷⁻²¹ Patiënten met een psychotische of bipolaire depressie of

met suïcidaliteit werden buiten beschouwing gelaten. De onderzoeksduur was vrijwel steeds 6 weken. De gebruikte dosering venlafaxine varieerde van 25 tot 375 mg/dag. In 2 van de 5 placebogecontroleerde onderzoeken bleek geen verschil in effectiviteit tussen venlafaxine en respectievelijk imipramine (gemiddelde dosering: 170 mg/dag)¹⁷ en trazodon (150-400 mg/dag).¹⁸

In de overige 3 placebogecontroleerde onderzoeken werden verschillende doseringen venlafaxine gebruikt: 25, 50-75, 75, 150-200, 225 en 375 mg/dag.¹⁹⁻²¹ In alle onderzoeken werd na 6 weken een significant gunstig verschil tussen venlafaxine en een placebo gevonden. Betreffende de effectiviteit van de verschillende venlafaxinedoseringen was er een trend ten gunste van de doseringen boven de 150 mg/dag.

Het aantal patiënten per groep varieerde van 15,¹⁹ tot 76.²¹ De uitval varieerde van 21% (acceptabel),²¹ tot 45% (zeer hoog).¹⁹ Het percentage patiënten dat een respons op venlafaxine liet zien schommelde tussen 60%,²¹ en 90%.¹⁷ De placeborespons varieerde van 31%,¹⁹ tot 55%,¹⁸ en was in diverse onderzoeken erg hoog. Een placeborespons boven de 40% is niet acceptabel, omdat dit duidt op een verkeerde patiëntselectie of een ander methodologisch probleem. In een 8 weken durend onderzoek bij ambulante patiënten bleek venlafaxine (75-150 mg/dag) significant effectiever dan fluoxetine (20 mg/dag).²²

In 3 multicentrische onderzoeken bij opgenomen patiënten werd venlafaxine vergeleken met respectievelijk placebo, fluoxetine en imipramine. De patiënten voldeden aan de DSM-III-R-criteria voor depressie in engere zin met vitale kenmerken en hadden een score op de 'Montgomery-Asberg depression rating scale' van minstens 25,²³ ²⁴ respectievelijk 30,² punten. In het placebogecontroleerde onderzoek bleek venlafaxine (gemiddelde dosering: 350 mg/dag) na 4 weken significant effectiever. In het vergelijkende onderzoek met fluoxetine (maximale dosering: 40 mg/dag) bleek venlafaxine (maximale dosering: 200 mg/dag) eveneens effectiever. Het aantal patiënten per groep bedroeg 34,²³ respectievelijk 46.²⁴

De uitval was in het ene onderzoek acceptabel (26%)²³ in het andere hoog (41%).²⁴ Overigens werden in 1 onderzoek suïcidale en psychotische patiënten geëxcludeerd,²⁴ terwijl betreffende het andere onderzoek geen exclusiecriteria werden vermeld;²³ bovendien werd in dit laatste de onderzochte populatie niet beschreven en werd eventueel gebruik van comedatie niet vermeld. In het 3e onderzoek werd er geen verschil in effectiviteit gevonden tussen venlafaxine (150-375 mg/dag) en imipramine (200 mg/dag).² Vanwege een ongebruikelijk doseringsschema van venlafaxine en een zeer korte ziekteduur zijn de resultaten van dit onderzoek moeilijk te interpreteren. In de vergelijkende onderzoeken met imipramine werden geen plasmaspiegels bepaald.

Conclusie aangaande de effectiviteit. Venlafaxine blijkt een effectief antidepressivum. Het effect bij psychotisch depressieve, suïcidale en langdurig zieke patiënten is echter niet onderzocht.

Bijwerkingen. In de groep van 2181 patiënten die tot 1995 in diverse onderzoeken met venlafaxine werden behandeld, traden verschillende bijwerkingen significant vaker op dan in de placebogroep (n = 451): misselijkheid (35% tegen 10%), slaperigheid (24% tegen 11%), een droge mond (22% tegen 11%), insomnie (18% tegen 9%), obstipatie (15% tegen 6%), transpiratie (12% tegen 2%), asthenie (13% tegen 6%) en nervositeit (13% tegen 6%). Bij doseringen boven de 200 mg werd bij 5% van de patiënten een verhoging van de systolische en diastolische bloeddruk gemeten.

Bij 12 patiënten die een overdosis venlafaxine hadden genomen (maximaal 2,75 g) werden sedatie en eenmaal convulsies gerapporteerd. Gezien de potente serotonerge werking van venlafaxine moet men bij combinatie met andere serotonerg werkende farmaca bedacht zijn op een serotoninesyndroom. Het grootste risico bestaat bij combinatie met een klassieke monoamineoxidase-(MAO)-remmer²⁵ of met moclobemide.

conclusie

Mirtazapine is een effectief antidepressivum bij ambulante behandelde patiënten. Bij opgenomen patiënten zijn de resultaten tegenstrijdig. Mirtazapine lijkt niet effectief bij depressieve patiënten met psychotische kenmerken, suïcidaliteit of een langdurige depressie-episode. Het bijwerkingenpatroon van mirtazapine is mild; het betreft voornamelijk antihistaminerge bijwerkingen. In hoeverre mirtazapine zich behalve door minder bijwerkingen ook zal onderscheiden door speciale indicaties, is nog onduidelijk.

Venlafaxine is een effectief antidepressivum, bij zowel ambulante als klinisch behandelde patiënten. Het is effectief bij depressies met melancholische kenmerken, maar het is niet onderzocht bij depressies met psychotische kenmerken, suïcidaliteit of lange episodeneduur. Het patroon van heropnameremming van venlafaxine lijkt op dat van de TCA's. Venlafaxine is bij hogere doseringen (150-375 mg/dag) mogelijk effectiever dan bij lagere. Het bijwerkingenprofiel ervan lijkt sterk op dat van de SSRI's. Bij hogere doseringen kunnen bloeddrukstijgingen optreden; dit is mogelijk een aanwijzing dat dan pas noradrenerge stimulatie optreedt. In hoeverre venlafaxine zich onderscheidt door een speciale indicatie is niet onderzocht, behalve in een enkel onderzoek.²⁶

Tenslotte. Betreffende de effectiviteitsonderzoeken met beide middelen valt op dat ernstig zieke patiënten meestal buiten beschouwing werden gelaten, en dat wanneer met een TCA als referentie-antidepressivum werd vergeleken, de dosis van het TCA vaak te laag was.

Bij ernstige depressies blijft behandeling met een TCA eerste keus, tenzij er een duidelijke contra-indicatie bestaat. Wat betreft de behandeling van minder ernstige depressie is er geen duidelijke voorkeur voor een bepaald medicament.

abstract

Two new antidepressants, mirtazapine and venlafaxine
– Mirtazapine and venlafaxine are two novel antidepressants

which are pharmacologically different from other new anti-depressants.

– Mirtazapine blocks the presynaptic α_2 -adrenoreceptors and has a benign safety profile.

– Venlafaxine particularly inhibits the reuptake of serotonin and in higher doses it inhibits the reuptake of norepinephrine as well. Its adverse events profile is similar to that of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

– Efficacy studies show that both compounds are effective in depressed outpatients.

– In depressed inpatients with psychotic features, suicidality or a prolonging episode mirtazapine is not effective and in such patients venlafaxine was not studied.

Literatuur

- 1 Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *BMJ* 1993;306:683-7.
- 2 Benkert O, Grunder G, Wetzel H, Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *J Psychiatr Res* 1996;30:441-51.
- 3 Hirschfeld RA. Controversies in the diagnosis and treatment of severe depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57:554-61.
- 4 Haddjeri N, Blier P, De Montigny C. Noradrenergic modulation of central serotonergic neurotransmission: acute and long-term actions of mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10 Suppl 4:11-7.
- 5 Claghorn JL, Lesem MD. A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1995;34:165-71.
- 6 Marttila M, Jääskeläinen J, Järvi R, Romanov M, Miettinen E, Sorri P, et al. A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and doxepin in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:441-6.
- 7 Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs amitriptyline vs placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:191-6.
- 8 Mullin J, Lodge A, Bennie E, McCreddie R, Bhatt GS, Fenton G. A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. *J Psychopharmacol* 1996;10:235-40.
- 9 Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995;56:519-25.
- 10 Moffaert M van, Wilde J de, Vereecken A, Dierick M, Evrard JL, Wilmotte J, et al. Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:3-9.
- 11 Richou H, Ruimy P, Charbaut J, Delisle JP, Brunner H, Patris M, et al. A multicentre double-blind clomipramine-controlled efficacy and safety study of Org 3770. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:263-71.
- 12 Zivkov M, Jongh GD de. Org 3770 versus amitriptyline: a 6-week randomized double-blind multicentre trial in hospitalized depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:173-80.
- 13 Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG, Broek WW van den, Hulst AM van, Mast RC van der, et al. A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed in-patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;127:231-7.
- 14 Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10 Suppl 4:37-45.
- 15 Rudorfer M, Potter W. The role of metabolites of antidepressants in the treatment of depression. *CNS Drugs* 1997;7:273-312.
- 16 Mendlewicz J. Pharmacologic profile and efficacy of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10 Suppl 2:5-13.
- 17 Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994;55:104-8.
- 18 Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:99-106.
- 19 Schweizer E, Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:233-6.

20 Khan A, Fabre LF, Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:141-4.

21 Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenber R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:169-74.

22 Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20:57-71.

23 Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. The Venlafaxine French Inpatient Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:139-43.

24 Guelfi JD, White C, Hackett D, Guichoux JY, Magni G. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1995;56:450-8.

25 Hodgman MJ, Martin TG, Krenzelok EP. Serotonin syndrome due to venlafaxine and maintenance tranylcypromine therapy. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:14-7.

26 Pollack MH, Worthington 3rd JJ, Otto MW, Maki KM, Smoller JW, Manfro GG, et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:667-70.

Aanvaard op 30 november 1998

Bladvulling

Van handwerk tot kunst

Toch strekt het tot zijn eer [nl. van de Amerikaanse apotheker jackson, die wist dat de inademing van aether sulphuricus zonder levensgevaar kon geschieden], dat hij de eerste experimenten op zich zelf nam. Het resultaat was zoo goed, dat hij den tandarts morton mocht overhalen onder aethernarcose een tand te trekken: een korter durende operatie was niet te kiezen. De verwachting werd ten volle verwezenlijkt, en toen met deze kennis voorbereid, de chirurg warren onder aethernarcose een halsgezwel exstirpeerde zonder pijn en zonder gevaar voor zijn patiënt, was het raadsel der pijnlooze operatie opgelost. Die mare verbreidde zich snel over Amerika, Engeland, het Europeesche continent, de geheele wereld. Wel moest de aether spoedig wijken voor den gemakkelijker aanwendbaren chloroform, maar ook nu heeft het eerste zijn ouden roem herwonnen, dank zij den technischen verbeteringen bij de toediening en voeren zij te zamen, zuiver of in mengsels een gemakkelijken strijd tegen talrijke andere inhalatienarcotica, die de chemie ons bezorgde.

(Ned Tijdschr Geneeskd 1899;43I:575.)

Handhaving der geneeskundige wetten

De Min. van Binnenl. Zaken heeft aan zijn Ambtgenoot van Justitie medegedeeld, dat in de Geneeskundige Raden herhaaldelijk wordt geklaagd, over gebrekkige handhaving der bepalingen van de wetten regelende de uitoefening van de geneeskunde en de artsennijbereidkunde. Daarom heeft de Min. v. Justitie nu een aanschrijving gericht tot de Procureurs-Generaal bij de Gerechtshoven, waarbij deze verzocht worden zooveel mogelijk te willen bevorderen, dat overtredingen dier bepalingen, in verband met Art. 436 Wetb. van Strafr. (onbevoegde uitoefening van een beroep), voortaan behoorlijk geconstateerd en door de Ambtenaren van het O. Ministerie bij de Kantongerechten zullen vervolgd worden.

(Berichten Binnenland. Ned Tijdschr Geneeskd 1899;43II:941.)