

## COMMENTAAR

# Obsolete farmacotherapie

## RIJP VOOR DE PRULLENBAK?

Leo Offerhaus

Sommige beproefde oude geneesmiddelen zoals paracetamol en morfine hebben met succes de tand des tijds doorstaan, maar andere zijn min of meer geluidloos van het toneel verdwenen of hebben genoeg moeten nemen met een bescheidener plaats in het farmacotherapeutisch armamentarium. Enkele daarvan kan men nog steeds terugvinden in de lijst van essentiële geneesmiddelen van de Wereldgezondheidsorganisatie,<sup>1</sup> omdat zij door hun bescheiden prijs toch nog een bruikbaar alternatief vormen voor bepaalde kostbare middelen die gangbaar zijn geworden in de westerse wereld.

Voor een aantal andere groepen geneesmiddelen geldt echter dat zij niet of in te geringe mate voldoen – of voldeden – aan eisen die vandaag de dag worden gesteld aan de werkzaamheid en aan de kennis over werkingsmechanisme, metabolisme en bijwerkingenpatronen. Vaak is de ondersteunende documentatie achterhaald en onvoldoende aangepast aan moderne inzichten.

### GEVAARLIJK MAAR NIET UIT DE HANDEL GENOMEN

Ondanks wetenschappelijke kennis en documentatie over de schadelijkheid blijven bepaalde middelen veel langer in omloop dan wenselijk is, omdat de toepassing berust op ingesleten oude gewoonten of omdat op het product nog steeds veel winst wordt gemaakt. Bij veranderende inzichten komt het dan uiteindelijk toch wel tot afschaffing, maar bureaucratische vertraging kan tot onnodige ziektegevallen leiden, soms met dodelijke afloop. Angst voor eventuele juridische consequenties of slepende beroepsprocedures speelt wellicht een rol bij het uit de handel nemen. Enkele bekende voorbeelden van dit soort middelen uit binnen- en buitenland zijn opgesomd in de tabel.

### ONWERKZAAM MAAR ONSCHULDIG

Bij een zeer grote groep geneesmiddelen blijkt de bewijsgrond van werkzaamheid bij de geclaimde indicatie afwezig of flinterdun te zijn, maar er worden geen beperkende maatregelen getroffen omdat de middelen relatief onschadelijk en tradities hardnekkig zijn. In veel gevallen wordt de verkoop van dergelijke producten ('over the counter'-middelen) vrijgesteld van receptplicht. Het nadeel van zo'n maatregel is dat deze vorm van farmacotherapie zich geheel onttrekt aan medisch of farmaceutisch toezicht. Het risico van eventuele interacties en overdosering – denk aan paracetamol – blijft echter bestaan. Maar de grens met homeopathie en natuurgenezing vervaagt.

Alleen de Britse autoriteiten zijn er in 1987 – vóór de invoering van het Europese systeem van geneesmiddelenregistratie – dankzij het toenmalige Committee on the Review of Medicines in geslaagd om het geneesmiddelenbestand enigermate op te schonen. Elders, met name in Duitsland, is dat niet gelukt. Ook in Nederland werden geen initiatieven genomen. Men zou zelfs kunnen spreken van een 'vervuiling' van het aanbod.

### HERINTRODUCTIE ONDANKS POTENTIËLE GEVAREN

Een reëel gevaar voor de volksgezondheid dreigt als oude, potentieel schadelijke geneesmiddelen herontdekt en afgestoft worden, en bij een dergelijke herintroductie oudere, belastende gegevens verdoezeld of weggelaten worden.<sup>2</sup>

Zo werd onlangs in enkele vooraanstaande media aandacht geschonken aan het stokoude analgeticum metamizol (ook bekend als dipyrone, noramidopyrine en novaminsulfon), een afgeleide van het gevaarlijke amidopyrine ('pyramidon').<sup>3,4</sup> De orale vormen waren in Nederland al vele jaren geleden uit de handel genomen, evenals in Duitsland,<sup>5</sup> en kort geleden ook India.<sup>6</sup> In de VS en in het Verenigd Koninkrijk is het nooit in de handel geweest. Na de weerlegging van de frauduleuze 'International agranulocytosis and aplastic anemia study' en hernieuwd farmaco-epidemiologisch onderzoek in Zweden leek het pleit voor het middel beslecht.<sup>7,8</sup>

Uit een recent onderzoek van het – zeer kritische – Moldavische geneesmiddelenbulletin bleek dat metimazol vanuit Bulgarije massaal wordt geëxporteerd naar Wit-

Dr. L. Offerhaus, internist-klinisch farmacoloog n.p.  
(offerhausl@euronet.nl).

**TABEL** Voorbeelden van geneesmiddelen met ernstige en levensbedreigende bijwerkingen die nationaal en internationaal langer in de handel waren dan wenselijk

geneesmiddel	duur vertraging*	bijwerking	sterfte
aminofenazon	decennia	agranulocytose	++
barbituraten	jaren	verslaving	?
DES	jaren	clear-cell-adenocarcinoom vagina	++
encaïneide	maanden	kamerfibrilleren	+
glafenine	maanden	leverfalen	+
ketoconazol	decennia	leverfalen	++
lorcaïneide	jaren	kamerfibrilleren	?
propoxyfeen	jaren	verslaving, suïcide	++
reserpine	decennia	depressie, maagbloedingen	+
rofecoxib	jaren	hartinfarct	+
terbinafine	jaren	leverfalen	+
thalidomide	jaren	focomelie	?

DES = di-ethylstilbestrol.

\* Vertraging: tijd tussen het bekend worden van potentieel levensbedreigende bijwerkingen en het uit de handel nemen van het middel.

Rusland, Moldavië, Servië, China en India.<sup>9</sup> Waarom sommige West-Europese landen – inclusief Nederland – de registratie voor intraveneuze toediening van dit middel hebben gehandhaafd, ondanks een reëel gevaar voor anafylactische shock, is onduidelijk. Het is niet meer opgenomen in het *Farmacotherapeutisch Kompas* (www.fk.cvz.nl).<sup>10</sup> Dat heeft helaas niet verhinderd dat een bekende Nederlandse fabrikant van generica de productie wil hervatten of reeds hervat heeft, en dat twee groepen anesthesiologen zonder behoorlijk literatuuronderzoek gepleit hebben voor herintroductie als per- en postoperatief analgeticum. Bij deze beperkte indicatie loopt de relatief wilsonbekwame patiënt een extra risico.

#### NOG EEN VOORBEELD

Een andere merkwaardige vaderlandse exclusiviteit is het middel Inhibin, een fossiel overblijfsel van de activiteiten van de Nederlandsche Kininefabriek.<sup>11</sup> Oorspronkelijk bestond dit middel uit een combinatie van thiamine en hydrokinine. Nu bevat het nu alleen hydrokinine-

hydrobromide, een hydreringsproduct van kinine. Na een succesvolle televisiecampagne is het ook zonder recept verkrijgbaar geworden. Ook het bewijs voor de effectiviteit stamt van eigen bodem.<sup>12</sup> Het zou nuttig zijn ter voorkoming van nachtelijke spierkrampen, hoewel het gebruik van kinine voor deze indicatie al in 2010 door de Amerikaanse overheid werd verboden wegens de vele ernstige bijwerkingen en het twijfelachtige nut.<sup>13</sup>

#### TOT BESLUIT

Dit zijn enkele in het oog springende voorbeelden van falend beleid. Uitzonderingen zijn het helaas niet. Nog steeds zijn er potentieel gevaarlijke geneesmiddelen die in de handel zijn gebleven ondanks gebrek aan sluitend bewijs van werkzaamheid bij een valide medische indicatie: vermageringsmiddelen, orale mucolytica, hoestdempende middelen, ergotaminepreparaten, theofylline, verouderde hypertensiemiddelen en anabole steroïden.

Men zal deze producten niet terugvinden in de formuleria van academische ziekenhuizen, maar er blijven in de farmacopee nog steeds stofnesten en donkere hoeken die nodig uitgeruimd zouden moeten worden. Hierbij laat ik de wildgroei aan gelijksoortige preparaten binnen bepaalde geneesmiddelengroepen, beter bekend als 'me too'-preparaten, nog buiten beschouwing; zonder wereldwijde ingrijpende wetswijzigingen zullen die de dans ontspringen. In de huidige geneeskundige praktijk is immers ook geen plaats meer voor glazen injectiespuiten, vleugelnaalden, verlostangen, het etherkapje of het reagens van Fehling.

De lijst van essentiële geneesmiddelen van de Wereldgezondheidsorganisatie wordt ieder jaar herzien. Daarbij worden nieuwe middelen toegevoegd, maar ook worden regelmatig producten die volgens de stand van de wetenschap achterhaald zijn, van de lijst verwijderd. In grote lijnen verdient dit voorbeeld nationaal en internationaal navolging. Alleen dan kan farmacotherapie rationeel genoemd worden.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 12 januari 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7362

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/OPINIE**

## LITERATUUR

- 1 WHO Model List of Essential Medicines (adults, 18e dr). Genève: World Health Organisation; 2013.
- 2 Goldacre B. Bad Pharma – How drug companies mislead doctors and harm patients. Londen: 4th Estate; 2012.
- 3 Koster HT, Avis HJH, Stevens MF, Hollmann FJPM. Metamizol bij postoperatieve pijnbestrijding. Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4323.
- 4 Maissan IM, Klimek M, Huygen FJPM: Metamizol wel geschikt bij acute pijn. Med Contact. 2012;67:723-5.
- 5 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“ Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. Dtsch Arztebl.. 2011;108:A-1758.
- 6 Govt bans popular diabetes drug and analgin. The Times of India 27 juni 2013.
- 7 Offerhaus L. Metamizol: Een honderdjarige treurnis. Ned Tijdschr Geneeskd. 1987;131:1680-3.
- 8 Schönhöfer P, Offerhaus L, Herxheimer A. Dipyron and agranulocytosis. What is the risk? Lancet. 2003;361:968-9.
- 9 Offerhaus L. Kwakkelend Absurdistan. Utrecht: Van der Wees; 2001.
- 10 Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: CVZ; 2012.
- 11 Offerhaus L. Kruitdampen over kuitkrampen. Ned Tijdschr Geneeskd. 1991;135:740-1.
- 12 Jansen PH, Veenhuizen KC, Wesseling AI, de Boo T, Verbeek AL. Randomised controlled trial of hydroquinine in muscle cramps. Lancet. 2007;349:528-32.
- 13 Safety of quinine. Med Lett Drugs Ther. 2010;52:88.