

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

Idalon – kritische analyse van een geneesmiddelandvertentie

Op de advertentiepagina waarop de lezers van het Tijdschrift soms een advertentie voor de pijnstillers Glifanan konden aantreffen, is onlangs een indringende aanprijzing verschenen voor „De nieuwe sterke pijnstillers van de mannen die Glifanan maken”. Deze aanduiding roept toch enige vragen op.

Nieuw: Kan een stof als floctafenine, waarvan de chemische structuur slechts van glafenine afwijkt in de vervanging van een chlooratoom door een trifluoromethylgroep, en die in werkingsspectrum en -duur niet bewezen van glafenine afwijkt doch nooit kritisch met glafenine is vergeleken, en die al bijna tien jaar geleden werd ontwikkeld, werkelijk als nieuw worden beschouwd?

Van de mannen die Glifanan maken lijkt na de recente meldingen van anafylactische shock (*Geneesmiddelen Bulletin* 1979) en – soms dodelijk verlopende – leverbeschadiging (BRANDT e.a. 1979; LEKKERKERKER 1979; YPMA e.a. 1979) na het gebruik van glafenine nauwelijks een aanbeveling.

Significant superieur aan acetylsalicylzuur, dihydrocodeïne, pentazocine en paracetamol in multi-centre onderzoek bij 596 patiënten: De literatuur (LOMAS e.a. 1976) vermeldt slechts een dergelijk onderzoek bij 312 patiënten. Deze publikatie is overigens afkomstig uit een promotietijdschrift, dat de ter publikatie aangeboden artikelen niet onderwerpt aan het oordeel van onafhankelijke referenten. De ongehoorde logistieke problemen die het dubbelblind vergelijken van vijf verschillende geneesmiddelen door tien verschillende huisartsen die het effect beoordelen volgens individuele, niet van te voren vastgelegde, criteria, met zich mee brengt (d.w.z. dat iedere arts slechts zes patiënten met één bepaald middel behandelde!) komen duidelijk tot uiting in de uitslagen van het onderzoek. Worden de patiënten verdeeld in twee groepen, t.w. degenen die de pijn erger of onveranderd, en degenen die de pijn minder of verdwenen achtten, dan was volgens het oordeel van de arts 200 mg floctafenine slechts statistisch significant beter dan (de subtherapeutische (PARKHOUSE e.a. 1979) dosis van) 25 mg pentazocine, doch er was géén statistisch significant verschil met 500 mg paracetamol, 30 mg dihydrocodeïne (dit morfinomimetisch wordt overigens in Nederland niet toegepast) of 300 mg acetosal. Wordt de pijnverlichting naar gradatie gescored, dan blijkt floctafenine beter te zijn dan pentazocine en – wederom de subtherapeutische dosis van – acetosal, doch niet beter dan paracetamol of dihydrocodeïne. De patiënten vonden echter dat het effect van floctafenine niet verschilde van dat van paracetamol of acetosal.

Aangezien wij niet over de in de advertentie vermelde gegevens over 596 patiënten beschikten, hebben wij deze bij de fabrikant opgevraagd. Het blijkt nu, dat de firma Roussel eerder (1974) een soortgelijk huisartsentrial had uitgevoerd (POLONIECKI 1975) volgens een protocol, dat een ingebouwd statistisch defect heeft: De helft (299) kreeg nl. floctafenine, de overige patiënten één van de vier andere geneesmiddelen – waardoor door de relatief kleine getallen de kans bestaat op het statistisch overtrekken van het verschil (JOHNSON en JOHNSON 1978). Aangezien dit patiëntenmateriaal verdeeld was over maar liefst 80 (!) huis-

artsen, houdt dat in dat deze artsen gemiddeld slechts één patiënt op een ander middel observeerden tegen gem. vier op floctafenine. Deze kleine getallen wreken zich dan ook bij het beoordelen van de werking bij duidelijk gedefinieerde pijnvormen (reuma, trauma, postoperatief), waar ook bij de meest gevoelige statistische bewerkingsmethode, nl. scoring van de pijnklassen en beoordeling van deze groep als totaal, géén statistisch significant verschil tussen de verschillende medicamenten kan worden aangetoond (χ^2 -toets met equidistante scores). Een superieur effect van floctafenine werd slechts gezien bij vage zaken als „soft tissue pain” en „miscellaneous indications”. Ziet men dan bovendien dat de pijnscore op 37 van de 596 protocollen niet eens was ingevuld, dan ontkomt men niet aan een vernietigend oordeel.

Significant superieur aan dextropropoxyfeen in dubbelblind gekruist onderzoek bij 77 patiënten met postoperatieve pijn: In dit onderzoek (LIPTON e.a. 1975) werd 200 mg floctafenine vergeleken met 600 mg acetosal en 130 mg D-propoxyfeen. Het analgetisch effect van deze dosis propoxyfeen wordt overigens door velen betwijfeld (PARKHOUSE e.a. 1979). Onmiddellijk postoperatief was floctafenine statistisch marginaal beter dan propoxyfeen maar niet beter dan acetosal; bij een pijnrecidief was er geen verschil tussen de drie medicamenten, en in het totaal van de waarnemingen verviel de statistische superioriteit van floctafenine t.o.v. de andere twee middelen. Niet vermeld wordt overigens dat anderen (STENPORT 1975) geen verschil tussen 200 mg floctafenine en 600 mg acetosal vonden.

Statistisch superieur aan paracetamol in dubbelblind onderzoek bij 48 vrouwen met pijn na episiotomie: Ook dit rapport werd ons welwillend door de fabrikant ter beschikking gesteld (SLATER 1975). Het is echter helaas onbeoordeelbaar omdat de individuele gegevens ontbreken en slechts de gemiddelde eindscores worden opgegeven.

Statistisch superieur aan codeïne in dubbelblind gekruist onderzoek bij 83 patiënten na kleine kaakchirurgische ingrepen: DAIGLE e.a. (1976) vergeleken het effect van een hoge (400 mg) dosis floctafenine met een vrij lage (30 mg) dosis codeïne bij resp. 42 en 41 patiënten met apexresecties of ingrepen aan de gingiva. De vergelijking lijkt al mank te gaan omdat de pijnscore bij de codeïnegroep vóór de toediening van het medicament significant lager was dan bij de floctafeninegroep; het percentage patiënten met complete verlichting van de pijn was in beide groepen gelijk, en de pijnscore was na de behandeling voor beide groepen eveneens gelijk. Het is zeer de vraag – hoe zorgvuldig de statistische bewerking ook is – of men de conclusie als valide mag beschouwen als van twee niet vergelijkbare patiëntengroepen werd uitgegaan.

Sterker, sneller en langduriger pijnstillend dan glafenine in dubbelblind onderzoek bij 30 patiënten met chronische pijn: Het is onbegrijpelijk dat de fabrikant het heeft aangedurfd om ons deze Franse promotiebrochure toe te sturen. Het „bewijsmateriaal” voor deze zwaarwegende claim tart iedere beschrijving: Een allegaartje van farmacologische en oncontroleerbare pseudostatistische gegevens, verzameld door een aantal adres-, functie- en voornaamloze „onderzoekers” uit Frankrijk, Italië en Argentinië, achter de schrijftafel opgesteld door een eveneens adresloos „Laboratoire Diamant”. Van de vier „onderzoekingen” is één positief, twee negatief, en één laat geen conclusie toe.

De blik valt vervolgens op de, in een soort micro-Bas-

kerville gezette, bijsluitertekst. Graag loven wij de poedelprijs voor 1980 uit aan de farmaceutische industrie die als relatiegeschenk aan de artsen een vergrootglas voor het lezen van bijsluiterteksten uitreikt! En wat lezen wij: Contra-indicaties: *Overgevoeligheid voor floctafenine en (of) glafenine*. Wat betekent deze zinsnede? Zijn er ook al gevallen van anafylactische shock of hepatitis door floctafenine bekend? Zo ja, dan dient, evenals voor glafenine, zo snel mogelijk een receptplicht te worden ingesteld. Zo neen, dan bestaat er kennelijk een op onduidelijkheid gebaseerde verdenking, en kan men aan iedere arts die meent anafylactische shock of andere allergische reacties op floctafenine gezien te hebben, slechts de raad geven om zijn ervaringen zo snel mogelijk door te geven aan het Bureau Bijwerkingen te Leidschendam.

Wat verder lezend komen wij op: *Interacties: Acetylsalicylzuur mag niet vóór, na, of tijdens de behandeling met Idalon worden gebruikt in verband met een verhoogde kans op gastro-intestinaal bloedverlies*. Wat zijn nu de wetenschappelijke feiten? BAIRD (1976) vergeleek het occult bloedverlies met de faeces bij een lage, een middelmatige en een hoge dosis gebufferd acetosal tegen drie verschillende eveneens olopemde doseringen floctafenine in een enkelblinde overkruiste opstelling met een week tussenruimte gegeven, bij drie kleine groepen vrijwilligers. Het bloedverlies tijdens floctafenine was gem. 2 x zo hoog als in de controleperiode, en het verschil is (hoewel de schrijver dit zonder statistische bewerking ontkent) statistisch significant ($P < 0,05$). Wat echter verontrustender is, is dat drie vrijwilligers die in de eerste proefperiode de hoogste dagdosis floctafenine (1600 mg) hadden gekregen, tijdens de week op acetosal een totaal occult bloedverlies van gem. 170 ml hadden. Kennelijk predisponeert floctafenine bij sommige personen tot een sterke verhoging van het occulte bloedverlies met de faeces als later acetosal wordt ingenomen. Al met al een kwestie die mogelijk suspect en nog niet goed uitgezocht lijkt, nu nog onbewezen is, doch potentieel gevaarlijk zou kunnen zijn. De clausule in de bijsluitertekst dekt de inhoud van het onderzoek dus niet, en mist door de onduidelijkheid haar doel als waarschuwing voor de patiënt. Hoeveel patiënten krijgen deze microscopische tekst in handen, en hoeveel hunner zullen de moeite nemen om hem te ontcijferen? Hoeveel patiënten weten wat acetylsalicylzuur is, en in welke van de door hen gebruikte huismiddeltjes deze stof voorkomt? Tenslotte, welke patiënt zal, als floctafenine onvoldoende helpt, toch maar een dergelijk huismiddel gebruiken, terwijl de floctafenine wellicht voor een geheel ander symptomencomplex was voorgeschreven dan de klachten waarvoor hij zelfmedicatie toepast? Het statistische rad dat de Nederlandse arts zich voor de ogen laat draaien, loopt – om met de mannen die Glifanan maken te spreken – hoe langer hoe sterker, sneller en langduriger. Het wordt hem zwart voor de ogen, en hij kan zelfs met dubbelblindheid geslagen worden.

Literatuur: BAIRD, I. M. (1976) *Brit. J. clin. Pharmacol.* 3, 936. — BRANDT, K.-H., A. E. MEINDERS, R. VAN LEUSEN e.a. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1798. — DAIGLE, I., R. ELIE, J. GAREAU e.a. (1976) *Dent. J.* 42, 634. — *Geneesmiddelen Bulletin* (1979) 13, 23. — JOHNSON, F. N. en S. JOHNSON (1978) *Clinical trials*. Blackwell, Oxford. — LEKKERKERKER, J. F. F. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1800. — LIPTON, S., M. CONWAY en F. A. AKBAR (1975) *Curr. Med. Res. Opin.* 3, 175. — LOMAS, D. M., J. GAY, R. N. MIDHA e.a. (1976) *J. int. med. Res.* 4, 179. — PARKHOUSE, J., B. J. PLEUVRY en J. M. H. REES (1979) *Analgesic drugs*. Black-

well, Oxford. — POLONIECKI, J. D. (1975) *GPAP Report*. Roussel. Lab. — SLATER, J. (1975) *Rapport RU/15750/75/5*. Roussel/UCLAF. — STENPORT, J. K. (1975) *Curr. ther. Res.* 18, 303. — YPMA, R. T. J. M., J. J. M. FESTEN en C. P. DE BRUIN (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1793.

Amsterdam, november 1979

L. OFFERHAUS
C. PEARCE

Abortus arte provocatus na de 12e zwangerschapsweek

In hun publikatie beschrijven TREFFERS en BLACQUIÈRE (1979) de ervaringen met 220 vrouwen die over een periode van 10 jaar in het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam werden behandeld. Wij stellen het bijzonder op prijs dat dit artikel in het tijdschrift werd gepubliceerd; wij menen dat dit in de maatschappij veel omstrede onderwerp een medische discussie in deze kolommen verdient.

De auteurs beginnen hun publikatie met een bespreking van enkele alternatieve behandelingsmethoden die na de 12e week in het algemeen kunnen worden toegepast. Na besprekingen van hun ervaringen met prostaglandine en hypertone zoutoplossing komt men tot een keuze van behandelingsmethoden, die wij als volgt kunnen samenvatten:

1. vacuümcurettagage is de beste keuze tot 13 weken;
2. bij 13 en 14 weken zwangerschap wordt bij uitzondering nog wel zuigcurettagage toegepast (onder narcose, met infuus, bloed en operatiekamer gereed);
3. bij 13, 14, 15 en 16 weken zwangerschap wordt de voorkeur gegeven aan prostaglandine $F_{2\alpha}$ toegediend door middel van intramusculaire injecties van 250 mg om de twee (!) uur gedurende maximaal 48 uur. Hierna is het in de helft van de gevallen nog noodzakelijk de niet complete abortus onder narcose door middel van curettage of manueel te voltooien;
4. bij 17, 18, 19 en 20 weken zwangerschap preferert men instillatie van 150-200 ml hypertoon zout, waarna 80% van de patiënten binnen 48 uur aborteert. Hierbij is het in ongeveer een kwart van alle gevallen noodzakelijk de abortus later onder narcose te completeren;
5. voor de abortus door middel van hysterotomie is vrijwel geen plaats meer (1 patiënte in 1977);
6. de „methode Finks” wordt niet toegepast in het W.G. wegens kans op beschadiging van de cervix door extreme dilatatie, met mogelijk ernstige gevolgen bij volgende zwangerschappen. Bovendien komen bij deze methode Finks ernstige, vroeg ontstane complicaties voor.

Wij willen hier ons commentaar geven op deze beleidslijn en keuze van methoden, vooral bij de punten 2, 3 en 6. Dit naar aanleiding van eigen ervaring met zwangerschapsonderbrekingen van 13 tot 20 weken in Leiden en recente internationale statistische gegevens (TIETZE 1979).

TREFFERS en BLACQUIÈRE wijzen de methode Finks (punt 6) af. Deze methode kan men rekenen tot wat in de Engelstalige literatuur „dilatation and evacuation” (D en E) wordt genoemd. Zij vermelden hierbij GRIMES e.a. (1977) die „weliswaar in hun publikatie gunstige cijfers voor complicaties (van D en E) vermelden”, maar: „Hun artikel biedt overigens weinig inzicht in de aard en frequentie van deze complicaties”.

Inderdaad is het soms moeilijk inzicht te krijgen in aard en frequentie van complicaties. Maar van dit artikel kan men dat nauwelijks zeggen. Immers, de desbetreffende pu-