

uw indrukken van deze cursus. Wij hopen dat u ook een volgende keer aan onze experimenten uw medewerking zult willen verlenen. Gezien het enthousiasme op deze cursus zal het N.H.G. zich moeten beraden over de wijze, waarop nieuwe groepen bij hun start kunnen worden terzijde gestaan. Met nadruk is ook gewezen op de moeilijkheid psychiaters te vinden, die de taak van groepsadviseur op zich

kunnen nemen. Er zal gezocht moeten worden naar wegen om adviseurs aan te trekken. In de Commissie voor Medische Psychologie, subcommissie van de Commissie Nascholing van het N.H.G., worden de organisatorische problemen van de studiegroepen geregeld besproken. De moeilijkheden bij de start van nieuwe groepen zullen nog eens extra de aandacht moeten hebben.

Vergelijking tussen vier ijzerpreparaten wat betreft de wijze, waarop deze door patiënten worden beoordeeld

DOOR DR. F. A. NELEMANS*, W. G. ZELVELDER, ARTS* EN DRS. J. P. M. DE KROON**

Bij een vroeger onderzoek van twee ijzerpreparaten, namelijk ferrofumaraat en ferrotartraat, waarbij de patiënten twee doosjes met dragees mee naar huis kregen en waarbij zij zelf mochten uitmaken op welke wijze zij de preparaten wensten te vergelijken, was naar voren gekomen dat sommige patiënten de preparaten om de dag wisselden, sommigen om de week en sommigen om de veertien dagen. Hoewel de oordeelsvorming over de preparaten onafhankelijk was van de snelheid waarmee de patiënten van preparaten wisselden, was het onderscheidingsvermogen bij patiënten die om de veertien dagen wisselden, groter dan bij patiënten die om de week wisselden terwijl het onderscheidingsvermogen van deze laatsten weer groter was dan van degenen die om de dag wisselden. Met andere woorden: hoe sneller de patiënten van preparaat wisselden, hoe groter het aantal was dat tussen beide preparaten geen verschil vond. Daar de patiënten de vrije keus hadden gehad wat betreft de frequentie waarmee zij de preparaten wilden wisselen, kon het zijn dat dit onderscheid berustte op een verschil in „karakter” van de patiënten; het verschil zou echter ook een meer algemeen karakter kunnen hebben.

In het hierna beschreven onderzoek is dit onderzocht. Voor dit onderzoek stonden ter beschikking tabletten met 125 mg ferrosulfaat (ST), tabletten met 75 mg ferrofumaraat (FT), dragees met 125 mg ferrosulfaat (SD) en dragees met 75 mg ferrofumaraat (FD). Bij het voorschrift van driemaal daags drie dragees of tabletten, kregen de patiënten ruim 160 mg ijzer per dag. De patiënten kregen twee doosjes mee die ieder 130 dragees of tabletten bevatten, voldoende voor een behandeling van tweemaal veertien dagen. Bij ieder doosje was een voorschrift gevoegd, waarop stond of de patiënt om de dag, om de week of om de veertien dagen van preparaat moest wisselen. Na een maand werd aan de patiënten gevraagd of zij de voorkeur

gaven aan een van de beide preparaten of dat zij beide gelijkwaardig achtten. In het onderzoek werden patiënten betrokken die ijzer nodig hadden op grond van een anemie of om een anemie te voorkomen (gravidae).

Uit de aard der zaak kan een onderzoek waarin tabletten en dragees zijn betrokken, nooit op een strikt dubbelblinde basis geschieden. Daar het doel van dit onderzoek was de besluitvaardigheid van de patiënten te bestuderen, werd het feit dat het op technische gronden niet mogelijk was de fumaraat- en sulfaattabletten enerzijds en de fumaraat- en sulfaatdragees anderzijds precies hetzelfde uiterlijk te laten hebben, niet als een onoverkomelijk bezwaar beschouwd. De verdeling van de doosjes met tabletten en dragees en van het voorschrift om de dag, om de week of om de veertien dagen te wisselen, geschiedde volgens „het toeval”.

* * *

Aan de ruim 40 medewerkende huisartsen werd gevraagd de volgende gegevens van de patiënten te registreren: datum eerste bezoek en datum eindcontrole; hemoglobinegehalte op deze beide data; leeftijd, geslacht; eventuele zwangerschap. Tevens werd gevraagd naar het aantal door de patiënt teruggebrachte dragees en tabletten. De patiënt kreeg op zijn kaartje de instructie de al dan niet lege doosjes bij het controlebezoek mee te brengen.

De volgende vergelijkingen werden gemaakt: SD (sulfaatdragee) - ST (sulfaattablet); FD (fumaraatdragee) - FT (fumaraattablet); SD - FT; SD - FD; FD - ST; ST - FT.

In het onderzoek werden 417 vrouwen en 35 mannen betrokken. Omdat het aantal der mannen te klein is voor statistische bewerking van de bij hen behaalde resultaten, worden hier alleen de gegevens van de vrouwen vermeld. De gegevens van de zwangere vrouwen (160 patiënten) zijn statistisch in geen enkel opzicht verschillend gebleken van die van de niet zwangere vrouwen. De resulta-

* Afdeling Klinisch Geneesmiddelenonderzoek T.N.O.
** Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O.

ten van beide groepen worden daarom in hun geheel vermeld.

Resultaten. Uit tabel 1 blijkt dat in groep A een duidelijk verschil in onderscheidingsvermogen bestaat tussen de patiënten die om de dag, om de zeven dagen en om de veertien dagen van preparaat wisselden ($P = 0.005$). Hoewel voor de overige groepen de verschillen in dit opzicht niet significant zijn, wordt in de groepen B, D en E toch dezelfde strekking gevonden.

Bij het beschouwen van de getallen valt het merkwaaardige feit op, dat in de groepen waarin sulfaatdragees voorkomen, het onderscheidingsvermogen niet door het wisselingstempo wordt beïnvloed, terwijl in de andere groepen dit wel het geval lijkt te zijn. Een verklaring hiervoor kon niet worden gevonden, noch kon hiervoor een hypothese worden opgesteld. In geen van de groepen kon worden aangetoond dat de voorkeur voor een der beide middelen afhangt van het wisselingstempo, noch van het preparaat waarmee was begonnen.

Uit de groepen C en E tezamen volgt dat 44 van de 71 patiënten bij gelijkheid van middel aan een dragee de voorkeur gaven boven een tablet. Bovendien blijkt uit de resultaten van de groepen D en F dat bij dit onderzoek de verschijningsvorm (tablet of dragee) grotere invloed op de voorkeursuitspraken heeft uitgeoefend dan de aard van de stof (fumaraat of sulfaat). De verschillen in voorkeur voor fumaraat respectievelijk sulfaat zijn trouwens gering (groepen A en B). Op grond van deze laatste gegevens mag dus niet worden geconcludeerd dat fumaraat de voorkeur verdient boven sulfaat of andersom.

Verder is per onderzocht middel nagegaan hoeveel patiënten aan het middel bij alle daarmee gemaakte vergelijkingen de voorkeur hebben gegeven, hoe vaak het oordeel in het nadeel uitviel en hoeveel patiënten geen voorkeur hebben gegeven, een en ander in relatie met het tempo van wisseling van medicatie (Tabel 2). De uitkomsten wijzen in dezelfde richting als die vermeld in tabel 1. Uit tabel 3 blijkt dat tussen de aantallen teruggebrachte dragees en tabletten ook geen verschillen van betekenis bestaan.

Een aantal malen werden de redenen van voorkeur van dragees boven tabletten vermeld: zesmaal werd vermeld een betere smaak; twaalfmaal een gemakkelijker inname. Viermaal werd de voorkeur gegeven aan tabletten boven dragees: driemaal wegens „betere smaak”, eenmaal wegens gemakkelijker inname. Eenmaal werd vermeld dat de tablet beter werd ingenomen dan de tablet en tweemaal dat de tablet slechter smaakte dan de tablet.

Het aantal spontaan vermelde klachten van alle patiënten tezamen (417 vrouwen en 35 mannen) is samengevat in tabel 4.

De mannelijke patiënten toonden ten aanzien van de relatie voorkeurfrequentie-tijdsinterval tussen

Tabel 1. Uitslagen van de diverse vergelijkingen bij 417 vrouwen

	Wissel- periode Aantal dagen	Voorkeur Aantal patiënten	Voorkeur Aantal patiënten	Geen voorkeur: Aantal patiënten	Percentage
		FT	ST		
Groep A	1	2	0	20	91
FT-ST	7	5	6	16	59
(69 patiënten)	14	6	5	9	45
		FD	SD		
Groep B	1	1	1	16	89
FD-SD	7	2	2	15	79
(61 patiënten)	14	6	2	16	67
		SD	ST		
Groep C	1	6	6	10	46
SD-ST	7	5	6	13	54
(68 patiënten)	14	8	2	12	55
		FD	ST		
Groep D	1	5	2	17	71
FD-ST	7	5	1	10	63
(69 patiënten)	14	13	3	13	45
		FD	FT		
Groep E	1	8	3	16	59
FD-FT	7	7	4	12	52
(75 patiënten)	14	10	6	9	36
		FT	SD		
Groep F	1	5	11	16	50
FT-SD	7	3	5	14	64
(75 patiënten)	14	1	6	14	67

Tabel 2. Voorkeursuitspraken per middel

Middel	Wisselperiode Aantal dagen	Voorkeur Aantal patiënten	Gelijk		Percentage
			Nadeel Aantal patiënten	Aantal patiënten	
FT	1	10	19	52	64
	7	12	18	42	58
	14	13	21	32	48
ST	1	8	13	47	69
	7	13	15	39	58
	14	10	27	34	48
SD	1	18	12	42	58
	7	12	11	42	65
	14	16	9	42	63
FD	1	14	6	49	71
	7	14	7	37	64
	14	29	11	38	49

wisseling van medicatie hetzelfde patroon als de vrouwen voor de groepen FD, FT en ST. Er is een toename van voorkeursuitspraken bij een langer tijdsinterval (tabel 5).

De verschillen in therapeutisch resultaat tussen de verschillende preparaten waren niet van dien aard dat nadere analyse was gewenst. Uit de literatuur is trouwens voldoende bekend dat ferroverbindingen bij gelijk moleculair ijzergehalte gelijk werkzaam zijn (Swan en Jowett, O'Sullivan en medewerkers, Kerr en Davidson).

Conclusies. De hypothese dat de besluitvaardigheid van de patiënt tot het uitspreken van een voorkeur toeneemt naarmate de frequentie van de wisseling van de medicatie afneemt, behoeft door dit onderzoek niet te worden verlaten. De resultaten van dit onderzoek suggereren dat bij sulfaatdragees de verschillen in besluitvaardigheid van de patiënten bij verschillende duur van inname verdwijnen, zonder dat enige oorzaak daarvan kan worden aangegeven. Hoewel de subjectieve waardering voor dragees groter is gebleken dan voor tabletten, zijn er geen aanwijzingen dat de verschillen in waardering van doorslaggevende betekenis moeten zijn bij de keuze van de vorm waarin men deze middelen in eerste instantie voorschrijft. IJzerfumaaraat verdient niet duidelijk de voorkeur boven ijzer-sulfaat. De hiervoor genoemde punten gelden in gelijke mate voor zwangere als voor niet zwangere vrouwen.

Samenvatting: In een onderzoek van 452 patiënten, profylactisch of wegens hypochrome anemie behandeld met twee equivalente doseringen van ferrofumaraat en ferrosulfaat — beide gegeven als tablet en als dragee — bleek dat de frequentie van de voorkeursuitspraken van de daarnaar gevraagde patiënten toenam naarmate het tijdsverloop tussen de wisselingen in medicatie groter was. De ferrosulfaatdragees vormden hierop een uitzondering.

Summary. In a controlled clinical trial of equivalent doses of ferrofumarate and ferrous sulphate-tablets and sugar-coated tablets administered to 452 patients with anemia or for prophylactic purposes, the frequency of the subjective preferences of the patients for one medicament or the other increased according to the number of days between changing of medication. This difference in frequency was not found if sugar-coated ferrous sulphate-tablets were used.

Kerr, D. N. S. en S. Davidson (1958) Lancet II, 489.
Nelemans, F. A. (1963) huisarts en wetenschap 6, 375.
O'Sullivan, D. J., P. G. Higgins en J. F. Wilkinson (1955) Lancet II, 482.
Swan, H. T. en G. H. Jowett (1959) Brit. med. J. II, 782.

Het bestuur van de Afdeling Klinisch Geneesmiddelen-onderzoek T.N.O. dankt de Commissie Wetenschappelijk On-

Tabel 3. Teruggebrachte dragees en tabletten.

Aantal	FD	SD	FT	ST
Tabletten en dragees	1381	1446	1671	1706
Patiënten	48	56	56	53

Tabel 4. Spontaan vermelde klachten van alle patiënten

Klachten	FD	FT	SD	ST
„Pukkels	—	—	1	—
Zwarte tanden	—	—	—	1
Hoofdpijn	1	—	—	—
Misselijk	—	3	2	3
Maag-buikpijn	3	10	6	8
Vieze smaak	—	1	2	4
Obstipatie	4	9	—	5
Diarree	2	—	3	5
Braken	—	1	—	1
Moe-sufheid	—	1	1	1
Opboeren	—	—	1	—
Rugklachten	1	1	—	—
Pyrosis	1	1	1	2
Insomnia	1	1	—	—
Aantal malen klachten	13 (7*)	28 (14*)	17 (9*)	30 (14*)

* = aantal zwangere patiënten.

Tabel 5. Voorkeur bij wisselend tijdsinterval bij 35 mannen

Wisselperiode	Voorkeur	Gelijk
7 dagen	7	11 (61 ⁰ /o)
14 dagen	8	1 (11 ⁰ /o)
1 dag	3	5 (63 ⁰ /o)

derzoek van het Nederlands Huisartsen Genootschap en 'de huisartsen J. J. Bakker (Apeldoorn), B. de Beer (Noordwijk), P. Bekkering (Rheden), R. Block (Doetinchem), M. Bos (Zutphen), Dr. A. W. Bots (Voorhout), F. Brand (Leiden), J. de Bruyne (Leiden), Dr. C. W. A. v. d. Dool (Stolwijk), W. J. Duit (Vaassen), Dr. J. C. van Es (Apeldoorn), C. Giesberts (Oosterbeek), A. P. N. A. de Graaf (Noordwijkerhout), F. J. ter Haar (Winterswijk), G. J. Heeringa (Doetinchem), J. B. Hugenholtz (Oegstgeest), R. Ingenhous (Angerlo), P. A. Jens (Apeldoorn), P. A. de Klerck (Arnhem), L. Knook (Apeldoorn), S. van Kooy (Voorschoten), I. Ph. L. Koperberg (Amsterdam), S. G. Meyssen (Vaassen), Dr. J. D. Mulder (Noordwijk), H. R. Muller (Kampen), G. Nugteren (Nieuw-Vennep), A. M. van de Poel (Den Hoorn), C. van de Poll Jr. (Bennekom), Dr. A. Roest Crollius (Apeldoorn), R. Rombach (Gouda), F. Schreuder (Hengelo Gld.), L. W. Trompen (Amsterdam), H. G. M. van de Velden (Doesburg), Dr. H. J. Waller (Warnsveld) voor hun voortreffelijke medewerking.