

35 **ANTIVIRALE THERAPIE (2, SLOT)**

## **PRIKBORD**

39 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**

Haemophilus influenzae b-vaccin (Act-HIB<sup>®</sup>) en (PedVaxHIB<sup>®</sup>) profylaxe Hib  
Didanosine (Videx<sup>®</sup>) antiviraal middel

41 **LET OP!**

Terbinafine (Lamisil<sup>®</sup>) en hepatotoxiciteit  
Interactie tussen itraconazol (Trisporal<sup>®</sup>) en terfenadine (Triludan<sup>®</sup>)  
Omeprazol (Losec<sup>®</sup>) en urticaria'

41 **VRAAG EN ANTWOORD**

Moeten tekebeten worden behandeld en zo ja hoe?

42 **MAGISTRAAL**

Wrijfmiddelen

42 **FTO**

Tips voor het stimuleren van het gebruik van een formularium

43 **GVS IN HET KORT**

Wijzigingen april 1993

# Antivirale therapie (2, slot)\*

Dit is het tweede deel van een artikel over antivirale therapie. Het eerste deel werd gepubliceerd in Gebu 1993; 27: 26-29

**GANCICLOVIR** wordt gefosforyleerd door cellulaire enzymen, hetgeen de therapeutische breedte sterk beperkt.<sup>26</sup> Ganciclovirtrifosfaat wordt vervolgens als substraat van DNA-polymerase in de DNA-keten ingebouwd en fungeert als beëindiger van de bouw van de DNA-keten. In tegenstelling tot aciclovirtrifosfaat bindt het zich niet aan DNA-polymerase.

Ganciclovir is geïndiceerd bij ernstige infecties met cytomegalovirus, die in de praktijk uitsluitend worden gezien bij immunogecompromiteerde patiënten. De indicatie waarvoor ganciclovir in Nederland is geregistreerd, is CMV-retinitis. De meest gevreesde complicaties bij transplantatiepatiënten zijn CMV-pneumonie<sup>27 28</sup> (met een mortaliteit van 50-80%) en ernstige gastro-enteritis,<sup>29</sup> terwijl bij aidspatiënten vooral retinitis wordt gezien.<sup>30</sup> Ganciclovir is aanzienlijk toxischer dan aciclovir.

**Dosering en wijze van toediening.** De momenteel alleen beschikbare intraveneuze toediening moet in één uur plaatsvinden. Patiënten die langdurig moeten worden behandeld, krijgen na een 'inductiefase' van ongeveer twee weken vijf dagen per week onderhoudstherapie.<sup>31</sup> In de praktijk worden bijna uitsluitend aidspatiënten met CMV-retinitis op deze wijze behandeld. Deze patiënten krijgen meestal een centraal veneuze catheter, zodat de toediening ook buiten het ziekenhuis kan plaatsvinden. De behandeling leidt tot uitstel van blindheid, maar bijna nooit tot definitieve genezing. Bij dreigende, tweezijdige blindheid kan intra-oculaire toediening worden overwogen hetgeen tot remissie kan leiden, terwijl weinig algemene bijwerkingen optreden. Hierbij bestaat wel een risico voor het oog, omdat een bloeding door deze toedieningswijze kan optreden. Bij nierfunctiestoornissen en bij granulocytopenie moet de dosering worden aangepast.

**Bijwerkingen.** De meest vóórkomende bijwerking is een aan de dosis gerelateerde reversibele neutropenie. Hierbij moet de dosering worden aangepast. Andere bijwerkingen zijn trombocytopenie, misselijkheid, leverfunctiestoornissen, desoriëntatie en psychosen.

**Resistentie.** Resistentie is aangetoond bij langdurig gebruik. Bij aidspatiënten met CMV-retinitis wordt na twee tot drie maanden vaak progressie van het ziektebeeld gezien. Dit zou kunnen wijzen op de ontwikkeling van resistentie. In geval van resistentie moet worden overgegaan op foscarnet.<sup>32</sup>

**FOSCARNET** is geen nucleoside analoog, maar een derivaat van pyrofosfaat. Het remt het DNA-polymerase van humane herpesvirussen en het omgekeerde (reverse) transcriptase van retrovirussen.<sup>33</sup> Foscarnet is even matig

effectief als ganciclovir voor de behandeling van CMV-retinitis bij aidspatiënten. Alleen voor deze indicatie is foscarnet geregistreerd. Foscarnet wordt toegepast bij immunogecompromiteerde patiënten met infecties van herpes simplex- en varicella zoster-virus, die resistent zijn voor aciclovir, en CMV-infecties die resistent zijn voor ganciclovir. Wanneer resistentie voor ganciclovir bestaat dan kan foscarnet worden gebruikt. In één onderzoek was de mortaliteit lager na toedienen van foscarnet, mogelijk als gevolg van een anti-HIV-effect.<sup>34</sup> Ganciclovir wordt echter beter verdragen en is aanzienlijk goedkoper.

**Dosering en wijze van toediening.** Foscarnet wordt alleen via frequente en langzame intraveneuze weg toegediend. Deze toedieningswijze bemoeilijkt de behandeling. De halveringstijd in bot kan vele maanden bedragen, waarbij 30% van de plasmaconcentratie kan cumuleren.<sup>35</sup> Om deze reden mag het middel niet aan kinderen worden gegeven. Eliminatie vindt plaats via de nier, zodat bij gestoorde nierfunctie aanpassing van de dosering noodzakelijk is.<sup>34</sup>

**Bijwerkingen.** De meest frequente bijwerking is nefrotoxiciteit, waarbij in 10-25% van de gevallen de dosering moet worden verlaagd. Verder worden verstoring van de calcium-fosfaathuishouding en een enkele maal convulsies gezien.<sup>36</sup> Om dit te voorkomen moet de patiënt tijdens de therapie goed intraveneus worden gehydrateerd.

**Resistentie** is beschreven bij herpesvirussen met een mutatie in het DNA-polymerasegen. Momenteel is deze resistentie klinisch niet van groot belang.

**ZIDOVUDINE** (3'-azido-3'-deoxythymidine, AZT) is een synthetische analogon van thymidine dat wordt gefosforyleerd tot zidovudinetrifosfaat door cellulaire enzymen. Zidovudinetrifosfaat wordt door het virale omgekeerde transcriptase ingebouwd in de virale DNA-keten. Door substitutie van de 3'-hydroxygroep kan geen nieuw nucleotide worden ingebouwd, waardoor de bouw van de DNA-keten stopt. De affiniteit van zidovudinetrifosfaat voor het omgekeerde transcriptase is ongeveer honderd maal hoger dan voor het cellulaire DNA-polymerase.<sup>37</sup> Zidovudine is vooral werkzaam tegen retrovirussen en met name tegen HIV.

Zidovudine is geïndiceerd bij HIV-infecties vanaf stadium IVa van de Amerikaanse Centers of Disease Control (CDC)-indeling<sup>38</sup>: infectie met constitutionele kenmerken, zoals afvallen, diarree, enzovoorts, met of zonder opportunistische infecties of tumoren. Als tweede indicatie wordt sinds kort (consensus) een aantal CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-lymfocyten  $\leq 300/\text{mm}^3$  zonder klachten beschouwd. Bij aanwezigheid van andere laboratoriumindicatoren voor een slechte prognose en bij personen met beginnende klinische verschijnselen wordt behandeling aanbevolen bij een aantal CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-lymfocyten  $\leq 400/\text{mm}^3$ .<sup>39</sup> Behandeling in dit stadium heeft waarschijnlijk meer effect dan in een vergevorderd stadium, bovendien worden minder bijwerkingen gevonden.<sup>40</sup> Bij HIV-infecties bij kinderen vindt behandeling plaats wanneer symptomen optreden vanaf stadium P-2,

\* Dr Ph.H. Rothbarth, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

CDC-indeling en/of  $CD_4^+$ -lymfocyten  $\leq 400/mm^3$ .<sup>41</sup> De geregistreerde indicatie van zidovudine is ruimer, namelijk voor HIV-geïnfekteerde kinderen ouder dan drie maanden, die aan HIV gerelateerde symptomen hebben of die asymptomatisch zijn met tekenen die wijzen op significante aan HIV gerelateerde immunosuppressie. De duur van de behandeling is levenslang of zolang geen ernstige bijwerkingen optreden.

**Dosering en wijze van toediening.** Na de officiële registratie werden hoge doseringen toegediend, waarbij veel bijwerkingen werden gezien. Inmiddels is gebleken dat bij een lagere dosering een goed antiviraal effect kan worden verkregen met veel minder bijwerkingen (tabel).

Bij ernstige bijwerkingen moet de dosering worden gehalveerd. Dit is vooral belangrijk bij een granulocytentel onder de  $750/mm^3$ . Zakt het aantal granulocyten onder de  $500/mm^3$  dan moet de toediening in ieder geval tijdelijk worden gestaakt.

In principe wordt zidovudine oraal gegeven, maar intraveneus is ook mogelijk indien innemen tijdelijk onmogelijk is zoals bij ernstige gastro-enteritis.

**Bijwerkingen.** De meest voorkomende bijwerking is myelotoxiciteit, vooral op het rode en witte bloedbeeld. De toxiciteit is minder bij lagere doseringen. Verder worden frequent misselijkheid, hoofdpijn en spierpijn gezien. Met name het effect op het beenmerg maakt aanpassing van de dosering of zelfs stoppen noodzakelijk. In een gevorderd stadium van de ziekte neemt de kans op deze bijwerkingen toe.<sup>42</sup> Antivirale middelen met myelotoxiciteit, zoals ganciclovir, moeten niet gelijktijdig met zidovudine worden gegeven.<sup>43 44</sup> Gelet op de bijwerkingen is tweewekelijkse controle van het bloedbeeld noodzakelijk, waarbij de dosering eventueel moet worden aangepast.

**Resistentie** treedt doorgaans op na ongeveer zes maanden. Deze ontwikkelt zich sneller naarmate de patiënt zich in een verder gevorderd stadium van infectie bevindt.<sup>45</sup>

**DIDANOSINE EN DIDEOXYCYTIDINE.** Momenteel worden onderzoeken gedaan met didanosine (2',3'-dideoxyinosine, ddl) en het nog niet-geregistreerde dideoxycytidine (2',3'-dideoxycytidine, ddC). Werking en metabolisme van beide verbindingen zijn vergelijkbaar met die van zidovudine. Een bijkomend voordeel is dat kruisresistentie (nog) niet is beschreven.

Didanosine is in vitro minder actief dan zidovudine, doch het mist de myelotoxische bijwerkingen. De plasma-halveringstijd is kort, maar de intracellulaire halveringstijd lang (ca. 12 uur) waardoor het eindresultaat goed vergelijkbaar is met dat van zidovudine.<sup>46</sup> Als bijwerkingen staan vooral de pijnlijke perifere neuropathie (20%) en ernstige, soms dodelijke pancreatitis (8%) op de voorgrond.

Dideoxycytidine heeft in vitro een sterk effect tegen HIV. Perifere neuropathie is een frequent voorkomende bijwerking.<sup>47</sup>

Gelet op de vele bijwerkingen en het resistentieprobleem bij HIV-infecties wordt momenteel onderzoek gedaan met combinaties van verschillende middelen. Ook wordt bekeken in hoeverre het vervangen van zidovudine door een ander nucleoside nut heeft. De eerste resultaten zijn bemoedigend. Combinatietherapie wordt goed verdragen en lijkt efficiënter dan monotherapie.<sup>48 49</sup> ■

## Conclusies en toekomstperspectieven

Hoewel een aantal virale infecties momenteel adequaat kan worden behandeld, is dit aantal nog beperkt. Eén van de problemen die nog zullen moeten worden opgelost, is de noodzaak het virus volledig te elimineren in plaats van zijn replicatie te remmen. Dit zou mogelijk kunnen worden gemaakt door combinatie van een antiviraal middel met een immunomodulator, waarnaar nog veel onderzoek moet worden verricht.

Voorts is het nodig om op de plaats van de infectie een hogere concentratie antiviraal middel te verkrijgen zonder toeneming van toxische effecten. Dit zou enerzijds kunnen worden bereikt door de ontwikkeling van nieuwe middelen die oraal beter worden geresorbeerd dan hun verwante voorloper, zoals famciclovir in plaats van aciclovir.<sup>50</sup> Anderzijds door middelen te verpakken in synthetische fosfolipide partikels, waardoor het middel lokaal een hoge concentratie bereikt.<sup>51</sup>

Tenslotte zal met het oog op de resistentie-ontwikkeling het virologisch laboratorium zich in de toekomst moeten gaan toeleggen op gevoeligheidsbepalingen, juist in die gevallen dat virussen worden geïsoleerd, waarvoor regelmatig of langdurig therapie moet worden voorgeschreven.<sup>52</sup> ■

**Trefwoorden:** antivirale therapie; replicatieremmers; immunomodulatoren

Stofnaam	Merknaam®
indometacine	Dolazol, Dometin, Indocid
paracetamol	Diverse preparaten
tromantidine	Viru-Merz

### Correctie

In het artikel 'Antivirale therapie' (Gebu 1993; 27: 28) is door een typefout ten onrechte als derde hoofdgroep interferonen vermeld 'α-interferon, afkomstig van alle T-cellen'. Dit moet zijn 'γ-interferon, afkomstig van alle T-cellen'.

## Literatuurreferenties

- Crumpacker II CS. Molecular targets of antiviral therapy. *N Engl J Med* 1989; 321: 163-172.
- Merz GJ. Herpes simplex virus. In: Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC (eds.) *Antiviral agents and viral diseases of man*. New York: Raven Press, 1990, 265-300.
- Whitley RJ, Gnann JW Jr. Acyclovir: a decade later [zie commentaren]. *N Engl J Med* 1992; 327: 782-789. Commentaar in: *N Engl J Med* 1991; 325: 57-58.
- Sinha DP. Chickenpox - a disease predominantly affecting adults in rural West Bengal, India. *Int J Epidemiol* 1976; 5: 367-374.
- Morgan ER, Smalley LA. Varicella in immunocompromised children. Incidence of abdominal pain and organ involvement. *Am J Dis Child* 1983; 137: 883-885.
- Weber DM, Pellecchia JA. Varicella pneumonia. *JAMA* 1965; 192: 572-573.
- Cobo LM, Foulks GN, Liesegang T, Lass J, Sutphin JE, Wilhelmus K et al. Oral acyclovir in the treatment of acute herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1986; 93: 763-770.
- Crumpacker CS, Schnipper LE, Marlowe SI et al. Resistance to antiviral drugs of herpes simplex virus isolated from a patient treated with acyclovir. *N Engl J Med* 1982; 306: 343-346.
- DeClerq E, Descamps J, Verhelst G et al. Comparative efficacy of anti-herpes drugs against different strains of herpes simplex virus. *J Infect Dis* 1980; 141: 563-574.
- Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 24-29.
- Hall CB, McBride JT, Gala CL, Hildreth SW, Schnabel KC. Ribavirin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. *JAMA* 1985; 254: 3047-3051.
- Englund JA, Piedra PA, Jefferson LS, Wilson SZ, Taber LH, Gilbert BE. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1990; 117: 313-320.
- McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986; 314: 20-26.
- Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) [published erratum appears in *Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39: 469]. Prevention and control of influenza. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39 RR 7: 1-15.
- Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989; 321: 1696-1702.
- Wilterdink JB. *Medische virologie*. Utrecht: Bohn Scheltema Holkema, 1987.
- Nokta MF, Reichman RC, Pollard RB. Pathogenesis of viral infections. In: Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC (eds.). *Antiviral agents and viral diseases of man*. New York: Raven Press, 1990, 49-85.
- Leventhal BG, Kashima HK, Mounds P, Thurmond L, Chapman S, Buckley S et al. Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alpha-n1. *Papilloma Study Group*. *N Engl J Med* 1991; 325: 613-617.
- Man RA de, Schalm SW, Heijden AJ van der, Kate FW ten, Wolff ED, Heijntink RA. Improvement of hepatitis B-associated glomerulonephritis after treatment with antiviral combination therapy. *J Hepatology* 1989; 8: 367-372.
- Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-634.
- Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC Jr, Perrillo RP et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatitis Interventional Therapy Group*. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-1506.
- Douglas JM, Eron LJ, Judson FN, Rogers M, Alder MB, Taylor E et al. A randomized trial of combination therapy with intravesical interferon alpha 2b and podophyllin versus podophyllin alone for the therapy of anogenital warts. *J Infect Dis* 1990; 162: 52-59.
- Kramer P, Kate FWJ ten, Bijnen AB, Jeekel J, Weimar W. Recombinant leucocyte interferon A induces steroid-resistant acute vascular rejection episodes in renal transplant recipients. *Lancet*. 1984; 1: 989-990.
- Kovarik J, Mayer G, Pohanka E, Schwarz M, Traindl O, Graf H et al. Adverse effect of low-dose prophylactic human recombinant leucocyte interferon-alpha treatment in renal transplant recipients. *Transplantation* 1988; 45: 402-405.
- Quesada JR, Talpaz M, Rios A, Kurzrock R, Gutterman JU. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4: 234-243.
- Freitas VR, Smeef DF, Chernow M, Boehme R, Matthews TR. Activity of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine compared with that of acyclovir against human, monkey, and rodent cytomegaloviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 240-245.
- Rubin RH, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE et al. Infectious disease syndromes attributable to cytomegalovirus and their significance among renal transplantation patients. *Transplantation* 1977; 37: 306-310.
- Meyers JD. Cytomegalovirus infection following marrow transplantation: risk, treatment and prevention. *Birth Defects* 1984; 20: 101-117.
- Strayer DS, Phillips GB, Barker KH et al. Gastric cytomegalovirus infection in bone marrow transplant patients: an indication of generalized disease. *Cancer* 1981; 48: 1478-1483.
- Jabs DA, Enger C, Bartlett JG. Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 75-80.
- Henderly DE, Jampol LM. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4 Suppl 1: S6-10.
- Erice A, Chou S, Biron KK, Stanat SC, Balfour HH Jr, Jordan MC. Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1989; 320: 289-293.
- Oberg B. Antiviral effects of phosphonoformate (PFA, foscarnet sodium). *Pharmacol Ther* 1989; 40: 213-285.
- Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trial Group [zie commentaren]. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 213-220. Commentaar in: *N Engl J Med* 1992; 326: 264-266.
- Sjovall J, Bergdahl S, Movin G, Ogenstad S, Saarimaki M. Pharmacokinetics of foscarnet and distribution to cerebrospinal fluid after intravenous infusion in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1023-1031.
- Ringden O, Lonnqvist B, Paulin T, Ahlmen J, Klintmalm G, Wahren B et al. Pharmacokinetics, safety, and preliminary clinical experiences using foscarnet in the treatment of cytomegalovirus infections in bone marrow and renal transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17: 373-387.
- Yarchoan R, Broder S. Development of antiretroviral therapy for the acquired immunodeficiency syndrome and related disorders. A progress report. *N Engl J Med* 1987; 316: 557-564.
- McKinney RE Jr. Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infection in children. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 133-151.
- Everdingen JJE van, Lange JM. Consensus vroegtijdige interventie met zidovudine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 1547-1550.
- Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases [zie commentaren]. *N Engl J Med* 1990; 322: 941-949. Commentaar in: *N Engl J Med* 1990; 322: 1000-1002. Commentaar in: *N Engl J Med* 1990; 323: 754-756.
- Classification System for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. *Morb Mortal Wkly Rep*; 1987; 36: 225-230, 235-236.
- Gelmon K, Montaner JS, Fanning M, Smith JR, Falutz J, Tsoukas C et al. Nature, time course and dose dependence of zidovudine-related side-effects: results from the Multicenter Canadian Azidothymidine Trial. *AIDS* 1989; 3: 555-561.
- Causey D. Concomitant ganciclovir and zidovudine treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with HIV infection: an approach to treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4 Suppl 1: S16-21.
- Bach MC. Possible drug interaction during therapy with azidothymidine and acyclovir for AIDS [letter]. *N Engl J Med* 1987; 316: 547.
- Boucher CAB, Tersmette M, Lange JMA, Kellam P, Goede RE de, Mulder JW et al. Zidovudine sensitivity of human immunodeficiency viruses from high-risk, symptom-free individuals during therapy. *Lancet* 1990; 336: 585-590.
- Ahluwalia G, Cooney DA, Mitsuya H, Fridland A, Flora KP, Hao Z et al. Initial studies on the cellular pharmacology of 2',3'-dideoxyinosine, an inhibitor of HIV infectivity. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 3797-3800.
- Yarchoan R, Perno CF, Thomas RV, Allain JP, Willis RJ, Mc Attee N et al. Phase I studies of 2',3'-dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and alternating with zidovudine (AZT). *Lancet* 1988; 1: 76-81.
- Meng TC, Fischl MA, Boota AM, Spector SA, Bennett D, Bassiakos Y et al. Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. A phase I/II study [zie commentaren]. *Ann Intern Med* 1992; 116: 13-20. commentaar in: *Ann Intern Med* 1992; 116: 85-86.
- Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, Cross A, Pettinelli C, Liou SH et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 581-587.
- Vere Hodge RA, Sutton D, Boyd MR, Harnden MR, Jarvest RL. Selection of an oral prodrug (BRL 42810; famciclovir) for the antiherpesvirus agent BRL 39123 [9-(40hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine; penciclovir]. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1765-1773.
- Szoka FC Jr, Chu CJ. Increased efficacy of phosphonoformate and phosphonoacetate inhibition of herpes simplex type 2 replication by encapsulation in liposomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 858-864.
- Jansen CL, Maris-Tegeler WG, Wertheim-Van Dillen PME, Frissen PH, Weiland HT, Noordaa J van der et al. Aciclovir-resistente herpes simplex-virusinfecties bij immuuncompromitteerde patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 280-284.

GLOBALE RICHTLIJNEN ANTIVIRALE THERAPIE						
stofnaam	merknaam®	toedieningsvorm/ toedieningswijze	Indicatie	gem. dosering volwassen	gem. duur behandeling	
aciclovir	Zovirax	5% crème 3% oogzalf oraal	herpes simplex labialis herpes keratitis herpes genitalis: 1°-infectie recidief profylaxe	6 dd lokaal 6-8 dd lokaal 5 dd 200 mg 5 dd 200 mg 3 dd 200 mg	4-6 dg 7-10 dg 14 dg 5 dg	
		intraveneus	herpes labialis immunodeficiënt herpes zoster herpes encephalitis ernstige herpes simplex herpes neonatorum waterpokken immunodeficiënt* herpes zoster immunodeficiënt ernstige herpes zoster	4 dd 200 mg 5 dd 800 mg 3 dd 10 mg/kg 3 dd 5-10 mg/kg 3 dd 500 mg/m <sup>2</sup> 3 dd 10 mg/kg 3 dd 10 mg/kg 3 dd 10 mg/kg	7 dg 7 dg 10-14 dg 7 dg 7-10 dg 7-10 dg 7-10 dg	
trifluridine	TFT-Optiole	oogdruppels	herpes keratitis	6-8 dd 1 drupp.	7-10 dg	
ribavirine	Virazole	aërosol intraveneus	RSV-infectie Lassa-koorts*	3 dd 2 u 6% 2 g 4 dd 0,5-1 g	3-5 dg eenmalig 7-10 dg	
amantadine	Symmetrel	oraal	influenza A profylaxe	10-64 jr ≥ 65 jr ≤ 9 jr	2 dd 100 mg 1 dd 100 mg 1 dd 5 mg/kg (max. 150 mg)	10 dg 10 dg 10 dg
α-interferon	Intron A Roferon A	subcutaan intramusculair intralaesionaal	hepatitis B hepatitis C juvenile laryngeale papillomatosis* condyloma acuminata	inductie onderhoud	7,5-15 MU/m <sup>2</sup> /wk (in 3 doses) 15 MU/wk (in 3-5 doses) 1 dd 2 MU/m <sup>2</sup> 6 MU/m <sup>2</sup> /wk (in 3 doses) 1 MU/laesie 3x/wk	4 mnd 6 mnd 4 wk 5 mnd afhankelijk resultaat
ganciclovir	Cymevene	intraveneus	CMV-retinitis CMV-pneumonie* CMV-gastro-enteritis*	inductie onderhoud	2 dd 5 mg/kg 1 dd 5 mg/kg 5x/wk 2 dd 5 mg/kg 2 dd 5 mg/kg	14-21 dg levenslang 14 dg 14 dg
foscarnet	Foscavir	intraveneus	CMV-retinitis HSV-infecties*	inductie onderhoud	3 dd 60 mg/kg 1 dd 90-120 mg/kg 3 dd 40-60 mg/kg	14-21 dg levenslang 10-14 dg
zidovudine	Retrovir	oraal	HIV-infectie		3 dd 200 mg	levenslang
didanosine	Videx	oraal	HIV-infectie		2 dd 200 mg	levenslang
dideoxycytidine	niet-geregistreerd	oraal	HIV-infectie		3 dd 0,75 mg	levenslang

\* Deze indicatie is in Nederland niet geregistreerd

## 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; P.C.M. van den Berg, anesthesist/Amsterdam; prof. dr J.R.B.J. Brouwers (vice-voorzitter), ziekenhuisapotheker/Heerenveen; S. Flikweert, huisarts/Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gribnau, internist/Nijmegen; dr D.E. Grobbee, epidemioloog/Rotterdam; prof. dr C.J. de Groot, kinderarts/Amsterdam; dr J.V.T.H. Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam; A.C.J. van der Hoeven, huisarts/Avenhorn; dr A.L.M. Kerremans, internist/Helmond; dr J. de Koning, kinderarts/Rijswijk; dr J.F.F. Lekkerkerker, internist/Enschede; prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, dierenarts/Utrecht; dr I.L.D. Nauta, cardioloog/Nijmegen; mw. dr B.C.P. Polak, oogarts/Rotterdam; prof. dr A.J. Porsius, farmacoloog/Utrecht; R.W. Zaadnoordijk, arts/tandarts/kaakchirurg/Warmond

**Redactiecommissie:** prof. dr E. van der Does (voorzitter), huisarts/Rotterdam; W. Blijleven, arts/Rijswijk; H. Buurma, apotheker/Leiden; mw. dr L.T.W. de Jong-van den Berg, apotheker/Groningen; dr J.W.A. van Loenhout, internist/Nijmegen; prof. dr J.P. Nater, dermatoloog/Heerde; mw. M. Pannevis, apotheker/Rotterdam

**Redactiebureau:** prof. dr M.N.G. Duker, arts, mw M.H. van de Merwe, huisarts; W.G.M. Toenders, apotheker; mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven, mw J. Harting, mw M. Klopper, T.W.A. Schoenmakers (a.i.). Lomanlaan 85, 3526 XC Utrecht, Telefoon 030-802660, Fax: 030-802388

**Uitgever:** Wegener Tijl Medische Media, Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon 020-5182828, Abonnementen 06-0224222

Adreswijzigingen aan dit adres

Het Geneesmiddelenbulletin neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.



### 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 april 1993, inkooprijzen excl. BTW. tenzij anders aangegeven.

### Haemophilus influenzae b-vaccin

PRP-T-vaccin (Act-HIB®) (Pasteur Mérieux Nederland)  
profylaxe H. influenzae b

Infecties met *Haemophilus influenzae b* (*Hib*) kunnen onder meer leiden tot meningitis, epiglottitis, cellulitis, sepsis, artritis, pneumonie en osteomyelitis. Naar schatting één op de 250 kinderen beneden vijf jaar krijgt een ernstige *Hib*-ziekte, waarvan de helft *Hib*-meningitis. *Hib* is niet de enige maar wel de belangrijkste verwekker van bacteriële meningitis bij jonge kinderen. De meeste gevallen doen zich voor in de eerste twee levensjaren met een piekincidentie bij een leeftijd van 6-12 maanden, maar het risico bestaat voor alle kinderen tot vier jaar. In ons land sterft ongeveer 2% van de kinderen met door *Hib* veroorzaakte meningitis, terwijl ongeveer 10% ernstige restverschijnselen heeft zoals doofheid, epilepsie, verlammingen en/of geestelijke achterstand.

Vanaf 1 juli a.s. worden alle vanaf 1 april 1993 geboren behalve met DKTP voortaan ook gevaccineerd tegen *Hib* met PRP-T. Dit vaccin bevat het gezuiverde saccharide polyribo-

sylibitolphosphaat (PRP) dat is gekoppeld aan een zwak immunogeen tetanustoxoïd waardoor PRP-T wordt gevormd. Door de koppeling van PRP aan het tetanustoxoïd wordt de immunogeniciteit bij zeer jonge kinderen bevorderd. PRP alléén bleek kinderen beneden 18 maanden onvoldoende te beschermen. Voor de particuliere verkoop wordt PRP-T in de handel gebracht onder de naam Act-HIB®.

Het PRP-T-vaccin werd onder meer in een Brits onderzoek bij 107 kinderen op de leeftijd van twee, drie en vier maanden gelijktijdig toegediend met DKTP. Het gaf een beschermende concentratie antilichamen bij alle kinderen op één na. Bij kinderen van 13 maanden en ouder werden na één enkele dosis beschermende concentraties antilichamen bereikt omdat bij hen het immuunsysteem veel sterker reageert. Voor hen is geen herhalingsinenting nodig. Grote onderzoeken lieten een snelle en opvallende vermindering zien van de incidentie van *Hib*-meningitis na immunisatie. In Finland is de incidentie van *Hib*-meningitis bij kinderen beneden vier jaar teruggebracht van 43 per 100.000 eind jaren zeventig tot nul in 1991. Ook in andere landen (Duitsland, Groot-Brittannië, IJsland) werden dezelfde goede resultaten bereikt. De buitenlandse vaccinatieschema's verschillen enigszins van het Nederlandse, maar vergelijkbare gunstige resultaten zijn ook hier te verwachten. Het vaccin biedt geen bescherming tegen bacteriële meningitis die wordt veroorzaakt door de niet-gekapselde vorm van *Hib*, *Neisseria meningitidis* of *Streptococcus pneumoniae*.

Na toediening van het vaccin kunnen soms lichte reacties optreden, zoals roodheid, gezwollenheid, pijn op de plaats van injectie en koorts. Ernstige bijwerkingen zijn tot nu toe niet gemeld. PRP-T is geen levend vaccin, zodat een verminderde immuniteit geen contra-indicatie is. Bij kinderen beneden twee jaar is een doorgeemaakte *Hib*-infectie geen garantie voor immuniteit zodat immunisatie

blijft aanbevolen.

Het PRP-T-vaccin wordt simultaan met de DKTP-inenting toegediend op de leeftijd van 3, 4, 5 en 11 maanden. Het wordt echter geïnjecteerd in een ander lichaamsdeel dan het DKTP-vaccin, zolang onderzoeken niet hebben bewezen dat beide vaccins verenigbaar zijn. Indien wordt begonnen met vaccinatie bij kinderen van 6-12 maanden, zijn drie injecties nodig. Boven 12 maanden tot vier jaar kan worden volstaan met een eenmalige injectie. Voor kinderen die vóór 1 april 1993 zijn geboren, vindt geen vergoeding plaats door de AWBZ. Als risicofactor kan worden gezien een leeftijd van 6-12 maanden. Ongeveer 35% van de gevallen van *Hib*-meningitis komt echter voor op een leeftijd boven twee jaar. De geschatte incidentie van *Hib*-meningitis per 100.000 inwoners/jaar was in de periode 1981-1984: 0-6 maanden: 23; 6-12 maanden: 59; van 12-24 maanden: 31; 24-36 maanden: 19 en 36-72 maanden: 3,5. In ongeveer 12% van de ziektegevallen door *Hib* is sprake van ernstige predisponerende factoren: een directe verbinding tussen het slijmvlies van neus, keel en oren en de liquorruimte, kwaadaardige aandoeningen (leukemie), aangeboren (hart)afwijkingen of het **herhaaldelijk** optreden van luchtweginfecties.

### Plaatsbepaling

Inenting tegen *Haemophilus influenzae b* vormt een nuttige uitbreiding van het vaccinatieprogramma. Hierdoor kunnen ernstige morbiditeit en mortaliteit worden voorkómen. Op een leeftijd van 6-12 maanden bestaat het grootste risico, maar ongeveer 35% van de gevallen van *Hib*-meningitis komt voor op een leeftijd boven twee jaar.

stofnaam	merknaam*	verkoopprijs (incl. BTW)	bijbetaling
PRP-T	Act-HIB	68,70 (1 inj.)	68,70 (1 inj.)

Vanaf 1 april 1993 geboren: door AWBZ vergoed in kader Rijksvaccinatieprogramma

*PRP-OMP-vaccin (PedvaxHIB®)*  
(MSDBV)

**profyaxe H. influenzae b**

Behalve het PRP-T-vaccin tegen *H. influenzae* bis er nog een ander beschikbaar, namelijk PRP-OMP (PedvaxHIB®), waarbij het PRP is gekoppeld aan een eiwitcomplex van de buitenmembraan van *Neisseria meningitidis* serogroep B. Het belangrijkste verschil met PRP-T is dat met PRP-OMP na de eerste twee doses een grotere concentratie antilichamen wordt bereikt. Na drie inenting is het verschil echter niet meer significant. Hoewel de immunogene eigenschappen van de vaccins verschillen, is voor zover bekend niet aangetoond dat hierdoor in de praktijk verschillen in morbiditeit en mortaliteit optreden. Ditzelfde geldt voor de bijwerkingen. Het aantal inenting per leeftijdsgroep waarin met vaccinatie wordt begonnen, verschilt enigszins (zie tabel). Het PRP-OMP-vaccin is niet in het Rijksvaccinatieprogramma opgenomen.

startleeftijd vaccinatie in maanden	aantal benodigde inenting	
	PRP-T (Act-HIB <sup>®</sup> )	PRP-OMP (PedVaxHIB <sup>®</sup> )
2-6	4	3
6-9	3	3
9-12	3	3
12-15	1	2
15-48	1	1

**Plaatsbepaling**

Hoewel de immunogene eigenschappen van het PRP-OMP-vaccin verschillen van die van het PRP-T-vaccin, is voor zover bekend niet aangetoond dat hierdoor in de praktijk verschillen in morbiditeit en mortaliteit optreden. De prijs is lager dan van PRP-T.

stofnaam	merknaam*	verkoopprijs (incl. BTW)	bijbetaling
PRP-OMP	PedVaxHIB	f 58,- (1 inj.)	f 58,- (1 inj.)

**Didanosine**

*Videx® (Bristol-Myers Squibb BV)*  
*Tabletten 25, 50, 100, 150 mg; sachets 100, 167, 250, 375 mg*  
**antiviraal middel**

Didanosine (2',3'-dideoxyinosine of ddi) is net als zidovudine (Retrovir®, AZT) een nucleoside-analoon, dat remmend werkt op HIV-reverse transcriptase en in vitro anti-HIV-activiteit vertoont. Het is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen en kinderen vanaf zes maanden met een symptomatische HIV-infectie, die zidovudine niet verdragen of een significant klinische of immunologische verslechtering hebben vertoond tijdens zidovudine therapie. Ook didanosine is een virustaticum en kan de HIV-infectie dus niet genezen.

In diverse open onderzoeken liet didanosine bij de meeste patiënten een gunstig effect zien op indirecte parameters voor klinische verbetering, zoals verhoging van het aantal CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-cellen en verlaging van de P24-antigeenspiegels. Bij veel patiënten was verder sprake van verbetering van één of meer van de ziektesymptomen, waaronder afname van vermoeidheid en toename van gewicht, eetlust en/of energie.

Er is tot op heden één vergelijkend onderzoek onder 913 tot dan toe met zidovudine behandelde patiënten gepubliceerd. Daarin werd het effect op het optreden van nieuwe ziekteverschijnselen en sterfte vergeleken tussen voortzetting van zidovudine (600 mg/dag) of een overgang op didanosine 500 of 750 mg/dag. In de groep die overstapte op 500 mg didanosine traden significant minder nieuwe aidsverschijnselen en sterfte op dan in de zidovudinegroep. De groep die overging op 750 mg didanosine liet geen duidelijke verbetering zien in vergelijking tot de zidovudinegroep. Waarschijnlijk werd dit veroorzaakt doordat bij deze dosering meer bijwerkingen optraden die noodzaakten tot het staken van de medicatie. In tegenstelling tot zidovudine is niet bewezen dat aidsdementie door didanosine wordt tegengegaan.

Een voordeel van didanosine ten opzichte van zidovudine is dat nega-

tieve effecten op het beenmerg, zoals anemie, neutropenie en trombocytopenie, niet of nauwelijks lijken voor te komen. Een nadeel is dat daarentegen rekening dient te worden gehouden met pijnlijke, perifere neuropathie (20%) en ernstige pancreatitis (8%), die soms (0,5%) tot de dood leidt. Verder komen voor: diarree, misselijkheid en braken, koude rillingen en koorts, hoofdpijn, pijn, huiduitslag en jeuk, zwakte, epileptische aanvallen en convulsies, longontsteking, infectie, verwardheid, slapeloosheid en zelden leverfunctiestoornissen. Fors alcoholgebruik of een eerder aanwezige pancreatitis vormen contra-indicaties. Interacties zijn tot nu toe bekend met dapson, ganciclovir, pentamidine (i.v.), rifambutine, rifampicine en tetracyclinen. Het is niet bekend of didanosine schadelijk is voor de ongeboren vrucht, zodat toepassing tijdens de zwangerschap alleen dient plaats te vinden indien het voordeel opweegt tegen de risico's. Het is niet bekend of overgang in de moedermelk plaatsvindt, zodat het geven van borstvoeding wordt afgeraden.

Veel vragen blijven nog onbeantwoord. Wanneer kan het beste worden begonnen met didanosine? Zijn er bepaalde voorkeursindicaties, met name wat betreft het ziektestadium? Wanneer precies treedt resistentie op en is er inderdaad geen sprake van kruisresistentie met zidovudine? Wat zijn de bijwerkingen op lange termijn? Is met het oog op vermindering van de kans op resistentie, combinatietherapie of afwisselende therapie met zidovudine zinvoller dan monotherapie?

**Plaatsbepaling**

Na zidovudine is didanosine het tweede virustaticum dat officieel is geïndiceerd voor de behandeling van HIV-geïnfecteerde patiënten. Een voordeel ten opzichte van zidovudine is het nagenoeg ontbreken van bijwerkingen op het beenmerg. Daarentegen komen perifere neuropathie en ernstige pancreatitis relatief vaak voor. De waarde van didanosine is dat het bij een deel van de patiënten, die vanwege resistentie onvoldoende reageren op zido-

vudine, nog wel effect heeft. Onderzoek moet uitwijzen of combinatietherapie of afwisselende therapie van didanosine en zidovudine de voorkeur heeft boven monotherapie. Gezien de vele nog te beantwoorden vragen, komt didanosine pas in aanmerking indien een patiënt niet meer reageert op zidovudine of hiervan te veel bijwerkingen ondervindt. Het is geen doorbraak in de causale therapie, maar een nuttige bijdrage aan de behandeling.

stofnaam	merknaam*	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
Didanosine	Videx	500 mg	614,10

## LET OP!

### Terbinafine (Lamisil®) en hepatotoxiciteit

In Gebu Prikbord 1992; 26: 26 werden de relatief korte behandelingsduur en het ontbreken van hepatotoxiciteit als voordelen van terbinafine gezien. Als nadelen werden genoemd de onbekendheid bij gebruik op grotere schaal en de hoge prijs. In Gebu Prikbord 1992; 26: 55-56 werd melding gemaakt van het optreden van smaakverlies in samenhang met gebruik van terbinafine. In Groot-Brittannië is het middel sinds februari 1991 op de markt en er zijn sindsdien 40.000 patiënten mee behandeld. De meest gemelde bijwerkingen hebben betrekking op de huid (uitslag, netelroos, jeuk), het maag-darmkanaal (misselijkheid, pijn in de onderbuik, diarree, dyspepsie) en soms het centraal zenuwstelsel (vooral hoofdpijn).

Inmiddels heeft het Britse Committee on Safety of Medicines ook zeven gevallen van leverfunctiestoornissen - waarvan één met dodelijke afloop - bekend gemaakt die in verband worden gebracht met de toepassing van terbinafine.<sup>1</sup> Bij de meeste patiënten traden de leversymptomen binnen zes weken na begin van de behandeling op en verdwenen vier tot vijf weken na staken ervan. De overleden patiënt was een 76 jarige man met

insuline-afhankelijke diabetes mellitus, die na inname van terbinafine een intrahepatische cholestasis ontwikkelde, waarop hepatorenale insufficiëntie volgde. De andere zes gevallen waren drie meldingen van abnormale leverfunctietests, één betrof pijn aan de lever, één hepatitis en één geelzucht. Omdat het hier spontane meldingen betreft, kan nog weinig worden geconcludeerd over de frequentie van voorkomen van de bijwerkingen. Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (BBG) ontving tot nu toe twee meldingen van leverbeschadiging die waarschijnlijk werden veroorzaakt door terbinafine. In beide gevallen ontstond binnen vijf weken na het begin van de behandeling een gemengd hepatocellulair, cholestatisch beeld. Virale en extrahepatische oorzaken werden uitgesloten.

1. Terbinafine (Lamisil®). Current Problems 1992 (35): 3.

### Interactie tussen itraconazol en terfenadine

In Gebu Prikbord 1992; 26: 27 werd gewaarschuwd voor het optreden van ernstige hartritme stoornissen als gevolg van gelijktijdig gebruik van ketoconazol met astemizol of terfenadine. Onlangs werd een 26-jarige vrouw beschreven die verschillende episoden van torsade de pointes ontwikkelde, twee dagen na het begin van gelijktijdig gebruik van itraconazol (100 mg 2 dd) en terfenadine (60 mg 2 dd).<sup>1</sup> Verder heeft het Belgische Centrum voor Geneesmiddelenbewaking recent een patiënte beschreven die ernstige ventriculaire ritme stoornissen ontwikkelde na gelijktijdig gebruik van itraconazol en terfenadine (120 mg/dag).<sup>2</sup> Ook het BBG in ons land ontving een melding van ritme stoornissen tijdens het gebruik van deze combinatie.

In de bijsluiters van zowel itraconazol als terfenadine zal binnenkort de gelijktijdige toediening van deze middelen als contra-indicatie worden opgenomen.

1. Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, Neuvonen P. Torsades de pointes after terfenadine-itraconazole interaction. Br Med J 1993; 306: 186.
2. Itraconazol-interacties en ongewenste effecten. Folia Pharmacotherapeutica 1992; 19: 87.

### Omeprazol en urticaria

In Zweden zijn 11 gevallen gemeld van urticaria die in verband worden gebracht met gebruik van omeprazol (Losec®).<sup>1</sup> In zeven gevallen was omeprazol het enige geneesmiddel. Meestal begon de reactie als jeuk, gevolgd door urticaria die voornamelijk van algemene, soms van lokale aard was. Twee patiënten ontwikkelden de urticaria binnen enkele uren na het begin van de behandeling. In andere gevallen was er een periode van dagen tot weken tussen het begin van de medicatie en de reactie.

1. Omeprazol-urticaria. Bulletin from Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee 1992 (61): 3.

## VRAAG EN ANTWOORD

### Tekebeten

**Vraag:** Komen tekebeten vaak voor? Moeten deze worden behandeld en zo ja hoe?

**Antwoord:** Tekebeten kunnen vóórkomen bij personen die regelmatig in bossen komen. Sommige tekenen zijn besmet met de bacterie *Borrelia burgdorferi* die de verwekker is van Lyme-borreliose. Onderzoek op diverse plaatsen in ons land liet zien dat voor onvolgroeide tekenen de besmettingsgraad met *B. burgdorferi* 2,4% (1,0-8,3%) en voor volwassen tekenen 14,3% (9,3-30%) bedroeg.<sup>1</sup> Uit een ander onderzoek bleek dat de prevalentie van mogelijke en zekere Lyme-borreliose onder de risicogroep jagers in ons land slechts 1,5% was.<sup>2</sup> In het gebied in Connecticut (VS) waar Lyme-borreliose endemisch is (15% van de tekenen is besmet met *B. burgdorferi*) werd onderzocht in welke mate tekebeten leiden tot het optreden van Lyme-borreliose en of profylaxe is aangewezen.<sup>3</sup> Van 387 personen die waren gebeten door tekenen, wer-



den er 205 dubbelblind, gerandomiseerd profylactisch behandeld met amoxicilline (250 mg 3 dd) en 182 met placebo. Het risico op infectie met *B. burgdorferi* bij de met placebo behandelde personen was 1,2% en verschilde niet significant van het risico van 0% bij de met amoxicilline behandelde personen. De resultaten werden bevestigd door drie andere, kleinere gerandomiseerde onderzoeken. De conclusie luidde dat zelfs in een gebied waar Lyme-borreliose endemisch is, het infectierisico met *B. burgdorferi* na een tekebeet zo laag is dat profylactische antibiotische behandeling niet is geïndiceerd.

Indien toch infectie optreedt, dan ontwikkelt zich binnen enkele dagen tot weken in het eerste stadium bij minstens 50% (waarschijnlijk 90%) van de gevallen de huidaandoening erythema chronicum migrans. Deze is te herkennen aan een zich rond de insteekopening uitbreidende rode, niet schilferende ring die tot 50 cm groot kan worden en dan vervaagt. Ook een regionale zwelling van de lymfklier, malaise, koorts en hoofdpijn komen in dit stadium voor. Als behandeling wordt doxycycline (100 mg 2 dd 14 dagen) aanbevolen. Alternatieven voor doxycycline zijn amoxicilline (500 mg 3 dd 14 dagen) en erytromycine (250 mg 4 dd 21 dagen).<sup>2</sup> Het tweede stadium, dat enkele weken tot maanden na de huidafwijking optreedt, wordt gekenmerkt door neurologische en cardiologische afwijkingen. Behandeling vindt plaats met ceftriaxon (i.v. 2 g/dag, 14 dagen). In het derde stadium, enkele maanden tot twee jaar na het begin van de infectie, worden gewrichtsontstekingen en acrodermatitis chronica atrophicans gezien. In dit stadium wordt de toepassing geadviseerd van doxycycline (100 mg 2 dd 30 dagen).<sup>2</sup>

Voor degenen die, bijvoorbeeld beroepsmatig, vaak in bossen verkeren, kan preventie van tekebeten nuttig zijn. Geadviseerd wordt alle lichaamsdelen met goed afsluitende kleding te bedekken en teken afstotende middelen te gebruiken. Het is van bijzonder belang om teken snel op te sporen en te verwijderen, aangezien infectie met *B. burgdorferi* niet valt te verwachten indien de teek binnen 48 uur wordt verwijderd.

1. Nohlmans MK, Boer R de, Bogaard AJEM van den, Blaauw AAM, Boven CPA van. Voorkomen van *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1990; 134: 1300-1303.
2. Blaauw AAM. Lyme arthritis in the Netherlands. A clinical and epidemiological study [proefschrift]. Universitaire Pers Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1993.
3. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. N Engl J Med 1992; 327: 1769-1773.

Hebt u in uw praktijk specifieke vragen met betrekking tot geneesmiddelen? Laat ze ons dan weten.

## MAGISTRAAL

### Wrijfmiddelen

Wrijfmiddelen (rubefacientia) worden gebruikt bij de symptomatische behandeling van pijnlijke aandoeningen van het bewegingsapparaat, zoals spierpijn, stijve nek, spit en soms bij lichte kneuzingen. Zij bevatten stoffen die de huid prikkelen. Daardoor treedt een hyperemie op, de huid ziet rood en is geïrriteerd. Een klinisch effect van deze middelen is echter nooit overtuigend aangetoond.

Het assortiment wrijfmiddelen in het FNA is teruggebracht tot de twee meest gebruikte:

- Samengestelde methylsalicylaat-zalf die methylsalicylaat (10% g/g) en levomenthol (10% g/g) bevat. Methylsalicylaat, waarvan een deel wordt geabsorbeerd, veroorzaakt bij wrijven op de huid een lichte irritatie. Levomenthol werkt in deze concentratie als huidprikkelende stof, in lagere concentraties ( $\leq 2\%$  g/g) heeft het een verkoelend effect.

- Samengestelde capsicumcrème. Het capsicumextract en de overige bestanddelen veroorzaken door prikkeling van de huid een hyperemie. Bij arthritis is capsicumextract niet significant effectiever gebleken dan placebo. In hogere concentraties is het wel effectief bij postherpetische pijn.

De preparaten Linimentum ammoniae en Linimentum cajaputi zijn al jaren uit het FNA verwijderd. In de apotheek worden ook wel recepten aangeboden voor dimethylsulfoxide

(DMSO) als wrijfmiddel. Deze stof heeft een aantal nadelen. Het kan erytheem en dermatitis veroorzaken, terwijl bovendien de adem en de huid naar knoflook gaan ruiken. Bij gebruik op grote oppervlakken kunnen systemische effecten optreden, zoals misselijkheid en braken. DMSO is wél nuttig bij de behandeling van acute sympathische reflexdystrofie.

Indien men kiest voor een in de apotheek bereid wrijfmiddel, gaat, mede om reden van standaardisatie, de voorkeur uit naar één van de twee genoemde FNA-preparaten. De middelen worden enkele malen per dag dun aangebracht, echter niet op beschadigde huid of in de buurt van ogen, neus en mond.

Capsicum Comp. crème FNA bevat per g: 1 mg capsicumextract, 100 mg glycolsalicylaat, 1 mg histaminedihydrochloride, 10 mg methylnicotinaat en als conserveermiddel methylhydroxybenzoesaat.

Methylsalicylaat Comp. zalf FNA bevat per g: 100 mg methylsalicylaat, 100 mg levomenthol, was en wolvet.

## FTO

### Tips voor het stimuleren van het gebruik van een formularium

Het is vaak indrukwekkend hoeveel tijd en moeite werkgroepen steken in het samenstellen en vormgeven van een formularium. Maar leiden die inspanningen ook tot een hoge kwaliteit van het formularium? Wordt het daarvoor vaker toegepast en leidt het tot verbetering van het voorschrijfgedrag? Slechts weinig formularium-werkgroepen hebben zicht op de effecten van hun werk. Behalve door een goede, op de doelgroep afgestemde inhoud en lay-out kunnen de makers op verschillende manieren bevorderen dat een formularium wordt gebruikt en niet ongelezen in een la verdwijnt.

### Breed draagvlak

Het bevorderen van de toepassing begint ruim voordat het formularium is voltooid, namelijk bij de samen-

stelling van de werkgroep. Indien het is bedoeld voor een grote groep huisartsen, is het van belang dat er deelnemers van elke 'bloedgroep' zijn vertegenwoordigd. Het formularium wordt dan later niet vereenzelvigd met één bepaalde club. Denk eraan ook specialisten en ziekenhuisapothekers erbij te betrekken. Bespreek met de voorzitters van de Regionale Huisartsen en Apothekers Verenigingen of andere ingewijden hoe een evenwichtige samenstelling kan worden gerealiseerd.

Een formularium met bindende adviezen is alleen realistisch als makers en gebruikers dezelfde zijn. In het algemeen nemen formulariumwerkgroepen een voorzichtig standpunt in als het gaat om de beïnvloeding van het voorschrijfgedrag. Het gevoel van autonomie is bij artsen immers sterk ontwikkeld en restrictieve maatregelen roepen vaak, ongeacht de inhoud, weerstand op.

### Zorgvuldige introductie

Voorkóm dat huisartsen of apothekers worden verrast door het formularium. Laat de diverse disciplines in de regio in een vroeg stadium weten dat er een begin wordt gemaakt met het opstellen van een formularium.

Voorkom eventuele twijfel over de kwaliteit van de inhoud door informatie te geven over de werkwijze van de werkgroep en de gebruikte bronnen. Maak duidelijk welke criteria doorslaggevend zijn geweest bij de gemaakte keuzen voor bepaalde geneesmiddelen.

Presenteer het formularium met gepaste feestelijkheid en publiciteit. Stuur presentexemplaren aan sleutelpersonen in de regio, zoals vertegenwoordigers van de zorgverzekeraars. Zorg ervoor dat het formularium in de eerste maand van verschijnen, (informeel) gespreksonderwerp is als huisartsen of apothekers elkaar ontmoeten.

De doelgroep in de regio behoort het zonder moeite in zijn bezit te kunnen krijgen. Meestal wordt het onder die groep gratis verspreid. Maak het gemakkelijk om een extra exemplaar te krijgen of te kopen. Een formularium hoeft niet gratis te zijn. Te gemakkelijk ontstaat daarmee de indruk dat het ook niets waard is.

Geef de tekst ook uit op diskette. Maak gebruik van mogelijkheden om de inhoud onder te brengen in het Huisarts Informatie Systeem. Vergeet niet het formularium snel bekend te maken aan nieuw in de regio gevestigde huisartsen en apothekers.

### Gebruik in de praktijk

FTO-groepen zijn natuurlijk het meest voor de hand liggende middel voor de implementatie van het formularium. Het gebruik in FTO kan vele vormen aannemen. Een groep kan een besluit nemen over de status van het formularium, bijvoorbeeld dat het uitgangspunt is voor het voorschrijfgedrag van elke deelnemer. De hoofdstukken kunnen stuk voor stuk worden doorgesproken. Bij de bespreking van een onderwerp kan de informatie uit het formularium een vast onderdeel vormen. Elke FTO-groep moet een standpunt innemen over de wijze waarop zij met een formularium in haar bijeenkomsten wil omgaan.

Benader voorts voorzitters van huisartsen- en apothekersgroepen en leden van nascholingscommissies en werkgroepen deskundigheidsbevordering. Tijdens een bijeenkomst is misschien gelegenheid voor een kleine opdracht die de deelnemers met behulp van het nieuwe formularium kunnen uitvoeren. Door lezing, mondelinge uitleg en eigen gebruik wordt de waarde ervan het beste duidelijk.

### Houd de oren open

Het is mogelijk dat er ondanks alle zorgvuldigheid fouten in de tekst zijn geslopen, of dat nieuwe informatie, zoals een NHG-standaard, beschikbaar komt. Het komt de kwaliteit van een volgende versie zeer ten goede als u samen hebt afgesproken hoe reacties worden bijgehouden. Vergeet niet een contactpersoon te vermelden die alle reacties verzamelt. Neem commentaar op het formularium serieus. Noteer alle kritiek, aanvullingen en suggesties en zeg verbeteringen toe in de volgende editie. Het regelmatig uitbrengen van een nieuwe druk (bv. om de twee jaar met een andere kleur kaft) is een goede manier om de aandacht te blijven vestigen op het formularium. Een secuur gecorrigeerde en aan de nieuwste inzichten aan-

gepaste uitgave verhoogt de betrouwbaarheid. Wijzig de uitgangspunten en criteria echter alleen met goede reden of op basis van nieuwe informatie. Teveel veranderingen zijn niet bevorderlijk voor de continuïteit en betrouwbaarheid.

Als het formularium gereed is, begint het werk dus pas. Het is niet efficiënt om veel tijd en moeite te besteden aan de opstelling en de vormgeving, maar niet aan de introductie en toepassing. Ook op dat gebied zijn er veel mogelijkheden. Het betekent wel dat het werk aan een formularium nooit af is en dat deelname aan een formulariumwerkgroep veel tijd kost. Of zoals een apotheker het verwoordde: 'Als je eenmaal aan een formularium begint, realiseer je dan dat het blijft doorrollen, je leven lang!'

### GVS IN HET KORT

In het GVS is weer een aantal zaken veranderd. In deze rubriek noemen we enkele interessante wijzigingen.

#### Wel ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

**Dostinex® tablet 0,5 mg** met als werkzame stof cabergoline is per 1 april 1993 geplaatst in één groep met de dopamine-agonisten die zijn bestemd voor lactatieremming.

#### Wijzigingen in groepen van onderling vervangbare geneesmiddelen

**Andriol® capsule 40 mg** met als werkzame stof testosteron en **Proviron® tablet 25 mg** met als werkzame stof mesterolone waren tot 1 april 1993 ingedeeld in één groep op bijlage 5. De Commissie Vergoedingslimieten Geneesmiddelen van de Ziekenfondsraad heeft op basis van de nu voorliggende gegevens geconstateerd, dat er tussen beide geneesmiddelen klinisch relevante verschillen bestaan. Per 1 april 1993 zijn beide geneesmiddelen daarom op bijlage 6 geplaatst en worden dus volledig vergeerd.