

26 **VACCINATIES VOOR REIZIGERS**

## **PRIKOBORD**

31 **VARIATIES**

Tyfusvaccin (Typhim Vi®)  
Isosorbidedinitraat (Prodicard®) spray  
Ketotifen (Zaditen®) druppelvloeistof

32 **LET OP!**

**Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen signaleert:**

Remoxipride (Roxiam®) wereldwijd uit de handel  
Huidreacties door bismutsubcitraat (De-Nol®)  
Systemische bijwerkingen van budesonide per inhalatie (Rhinocort®, Pulmicort®)  
Anafylaxie door chloorhexidine na cystoscopie of urethrale catheterisatie

32 **FTO**

Farmavisie 1994

33 **VRAAG EN ANTWOORD**

Hoe te handelen bij een interactie tussen orale anticonceptiva en anti-epileptica?

34 **PROEFSCHRIFT**

Het staken van diuretica bij enkeloedeem in de huisartsenpraktijk

34 **GVS IN HET KORT**

Wijzigingen maart 1994

34 **PROMOTIONELE ACTIVITEITEN**

Verboden vruchten

# Vaccinaties voor reizigers\*

'He travelled here, he travelled there  
But not the value of a hair  
Was heart and head the better'.  
W. Wordsworth (1770-1850) in: 'Peter Bell II'.

## Inleiding

Het aantal personen dat zich jaarlijks voor vakantie of beroep voor kortere of langere tijd naar de (sub)tropen begeeft, stijgt nog steeds. In 1992 was dit ongeveer 550.000, waaronder 350.000 vakantiegangers.

Onder meer afhankelijk van het land van bestemming, de duur van de reis, de intensiteit van het contact met de plaatselijke bevolking en de genomen voorzorgsmaatregelen, ondervindt 20-80% van hen tijdens de reis klachten van lichamelijke aard. Bij terugkeer heeft gemiddeld nog één op de zes reizigers klachten, voornamelijk van het maag-darmkanaal.<sup>1</sup> De preventie en behandeling van reizigersdiarree is beschreven in Gebu 1988; 22: 27-32 en Gebu 1989; 23: 34-35 en in de NHG-Standaard 'Acute diarree'.<sup>2</sup>

De belangrijkste maatregelen om ernstige ziekte en ongemak op reis te voorkómen bestaan uit een goede persoonlijke hygiëne, het verstandig omgaan met voedsel en drinkwater, een goede malariepreventie door chemoprophylaxe en bescherming tegen muggebeten (Gebu Prikbord 1993; 27: 7), en het vermijden van risicovolle seksuele contacten. Een beperktere rol spelen de actieve en passieve immunisaties die dienen ter preventie van enkele ernstige specifieke infectieziekten.

Vaccins met geïnactiveerde virussen, bacteriën of toxoïden kunnen tijdens zwangerschap en bij zwakke of verstoorde immuniteit worden toegediend. Verzwakt levend vaccin dient bij personen met verminderde immuniteit, en met name tijdens de gehele zwangerschap, in principe niet te worden gebruikt.

Sinds in 1993 een Europese richtlijn van kracht is, zijn reisorganisatoren verplicht om hun cliënten te wijzen op de gezondheidsrisico's bij het reizen.

Sindsdien zijn diverse ringbanden over dit onderwerp uitgegeven, waarbij de onafhankelijkheid van de informatie niet altijd vaststaat. Het is echter belangrijk dat de gegeven informatie is gebaseerd op uniforme richtlijnen van de Geneeskundige Hoofinspectie, zonodig aangevuld met die van de WHO. De meest actuele informatie kan worden opgevraagd bij de GGD. Hoewel een groot deel van de adviezen over 'gezond' reizen en vaccinaties door de GGD en enkele gespecialiseerde reizigerspoliklinieken wordt gegeven, groeit ook de voorlichtende rol van de huisarts.

In dit artikel worden de meest gebruikelijke actieve en passieve immunisaties voor de gezonde reiziger kort besproken. Een vaccinatieschema bevindt zich aan het einde van de tekst.

Vaccinatie van reizigers komt niet voor vergoeding via de AWBZ in aanmerking.

## Indicaties voor vaccinatie

**Difterie.** Sinds 1990 is de incidentie van difterie in Oost-Europa sterk gestegen. Er zijn sindsdien enkele gevallen van de ziekte gediagnostiseerd bij personen die een korte reis naar Rusland maakten. Difterievaccinatie wordt daarom ook aanbevolen aan niet-gevaccineerde reizigers die een korte reis naar deze bestemming maken. Als de vaccinatie langer dan 10 jaar geleden heeft plaatsgevonden, is het advies een herhalingsinjectie toe te dienen.<sup>3</sup> Bij voorkeur wordt DTP-vaccin (difterie, tetanus en polio) gegeven, omdat dit tevens beschermt tegen tetanus en polio.

**Poliomyelitis anterior acuta.** Dat reizigers in de tropen een klinisch manifeste polio oplopen is een grote zeldzaamheid. Toch dient, mede gezien de soms ernstige gevolgen op langere termijn, alles in het werk te worden gesteld om een klinische infectie met het poliovirus te voorkómen. Dat wil zeggen dat iedere reiziger naar Afrika, Azië, Oost-Europa (zoals Rusland, Roemenië), Midden- en grote delen van Zuid-Amerika en Polynesië over voldoende immuniteit tegen polio dient te beschikken.

Vanaf 1945 is 90-95% van elk geboortecohort binnen het Rijksvaccinatieprogramma tegen polio ingeënt. Aanvankelijk gebeurde dat met 'los' poliovaccin, vanaf 1962 met het DKTP-vaccin (difterie, kinkhoest, tetanus en polio). Na de tweede herhalingsinenting op negenjarige leeftijd, nu met DTP, veronderstelt men op grond van serologisch onderzoek een bescherming tegen manifeste polio van ten minste 15 jaar. Daarna biedt één herhalingsinenting weer voor 15 jaar bescherming. In het kader van het Militair Vaccinatieprogramma wordt ook met DTP gevaccineerd. Wanneer de vaccinatie met DTP eerder een ernstige lokale reactie tot gevolg had, kan los poliovaccin de voorkeur verdienen boven de cocktail. De afzonderlijke entstof bevat evenals de cocktail alle drie typen poliovirus in geïnactiveerde vorm.

Personen geboren na 1 januari 1945, die de vaccinatie verzuimden, dienen voor een reis alsnog volledig te worden ingeënt met drie DTP-injecties. Dit geldt eveneens voor degenen die vóór deze datum zijn geboren, omdat een klein gedeelte van hen niet beschikt over een natuurlijk verkregen immuniteit tegen één of meer vormen van het poliovirus.

**Buiktyfus (febris typhoidea).** De laatste tijd worden elk jaar tussen de 60 en 90, vrijwel altijd geïmporteerde, gevallen van buiktyfus in Nederland aangegeven.<sup>4</sup> Indien tijdig herkend, is buiktyfus goed te behandelen. Wanneer de ziekte niet of te laat wordt behandeld, kan de sterfte oplopen tot 15%. Ondanks het zeldzame karakter en de goede behandelingsmogelijkheden werden tot nu toe vrijwel alle reizigers naar de (sub)tropen tegen buiktyfus ingeënt. De werkzaamheid van de tyfusvaccins is bij Nederlandse

\* Prof. dr. J. Huisman, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

reizigers echter nooit onderzocht. Alle onderzoeken zijn verricht in landen waar tyfus hoogendemisch is. In tegenstelling tot de Nederlanders waren de deelnemers van die onderzoeken al blootgesteld aan de bacterie. De gevonden mate van bescherming van het vaccin is bij hen wellicht grotendeels een gevolg van versterking van reeds verkregen natuurlijke immuniteit. Dat maakt beperking van deze vaccinatie tot Nederlandse reizigers naar 'echte' risicogebieden verantwoord. Daartoe behoren landen, zoals Indonesië, Peru, Chili, het Indiase subcontinent en Noord-Afrika.<sup>5</sup>

In Nederland zijn drie verschillende tyfusvaccins verkrijgbaar: het orale dat verzwakt levende *Salmonella typhi* bevat, het parenterale dat uit gedode tyfusbacteriën bestaat, en het tyfusvaccin met uitsluitend virulentie-antigeen (Vi-antigeen) (zie ook verderop in Gebu Prikbord).

De bijwerkingen van het orale vaccin zijn gering. Als contra-indicaties gelden zwangerschap, een leeftijd beneden drie maanden en antibiotica-, mefloquine- of sulfagebruik vanaf drie dagen vóór inname van de eerste capsule tot en met drie dagen ná de laatste capsule.

Na toediening van het parenterale geïnactiveerde tyfusvaccin kunnen lokale en algemene reacties optreden, zoals koorts, hoofdpijn en malaise. Daardoor verzuimt een klein deel van de gevaccineerden werk of school. De ernst van de bijwerkingen neemt meestal toe naarmate reizigers vaker met dit vaccin worden geïnmuniseerd.

De bijwerkingen van het tyfusvaccin met Vi-antigeen zijn geringer, maar ook hierbij komen hoofdpijn, malaise en koorts voor.

**Cholera asiatica.** Er bestaan thans géén indicaties voor de cholera vaccins die in Nederland verkrijgbaar zijn. De beschermende werking valt tegen. Deze is slechts 50% gedurende gemiddeld 3-6 maanden. Bovendien is een nieuw type cholera bacterie in Zuid-Azië ontdekt, ook wel Bengalen-cholera genoemd, waartegen de gebruikelijke cholera vaccins niet werken. Toch stellen sommige landen, met name in Midden-Afrika, een certificaat van vaccinatie verplicht. In ons land wordt meestal volstaan met de vermelding 'Cholera vaccination not indicated' in het Internationale Certificaat van Inenting met een afdruk van het speciale 'cholera stempel'.

**Hepatitis A (HA).** Het risico om HA op te lopen in gebieden zonder een optimale sanitaire infrastructuur is relatief groot, namelijk 1 op de 1000 reizigers.<sup>1</sup> Omdat in ons land de incidentie van HA, en dus ook de immuniteit ervoor, afneemt, is het raadzaam reizigers naar dit soort gebieden te immuniseren. Dat gebeurt meestal door passieve immunisatie met 'normaal' immunoglobuline (IG). De beschermingsduur van 5 ml IG is, volgens recente inzichten, maximaal drie maanden.<sup>6</sup> Normaal IG is gecontraïndiceerd bij personen met een aangeboren IgA-deficiëntie die overigens zelden voorkomt. Deze personen dienen geen bloed of bloedproducten te ontvangen. Dit geldt tevens voor personen die bij eerder gebruik van bloed of bloedproducten een atypische reactie vertoonden, omdat bij hen een anafylactische reactie kan optreden. Normaal IG ter voorkoming van HA is niet geïndiceerd indien antistoffen tegen HA, anti-HAV, aantoonbaar zijn. Voor personen die regelmatig naar de (sub)tropen reizen, valt te overwegen het anti-HAV op een virologisch laboratorium te laten bepalen, omdat de aanwezigheid ervan het toedienen van IG of hepatitisvaccin overbodig maakt.

Sinds een jaar is een geïnactiveerd hepatitis A-vaccin verkrijgbaar (Gebu Prikbord 1993; 27: 29). Actieve immunisatie geschiedt intramusculair en biedt bescherming gedurende minimaal een jaar. Er zijn nog onvoldoende gegevens over de beschermingsduur op langere termijn. Extrapolaties duiden echter op een periode van tien jaar, indien ten minste 6-12 maanden na de eerste twee inenting nog een derde volgt. Gezien de incidentie, de

aard van de ziekte en de belasting van de toediening, lijkt vaccinatie alleen aangewezen bij anti-HAV-negatieve personen die regelmatig en/of lang reizen in risicogebieden. Bij kortdurend verblijf in endemische gebieden heeft toediening van IG de voorkeur.

**Hepatitis B (HB).** Omdat HB in ons land een zeldzame ziekte is, wordt de kans op besmetting in bepaalde andere delen van de wereld vaak onderschat. Het gevolg is dat actieve immunisatie in voorkomende gevallen onterecht achterwege blijft.

Uit een recent onderzoek onder Nederlandse reizigers die gemiddeld twee jaar in sub-Saharisch Afrika verbleven, bleek een incidentie van 1,8 HB-virusinfecties per 100 persoonsjaren voor te komen.<sup>7</sup> Dit betekent derhalve een aanzienlijk risico bij een relatief lang verblijf. Daarom wordt immunisatie met een recombinant 'subunit' vaccin aangeraden voor personen die in intensief contact met de bevolking in hoogendemisch gebied leven, of daar langer dan zes maanden verblijven. Het betreft Afrika ten zuiden van de Sahara, het Verre Oosten, delen van het Midden-Oosten, Oceanië, het Amazonegebied en Alaska. Op grond van de literatuur wordt de beschermende werking geschat op tien jaar, maar deze is in (hoog)endemische gebieden waarschijnlijk veel langer. Nader onderzoek moet nog uitwijzen hoe lang de bescherming precies aanhoudt.<sup>8</sup>

**Overige indicaties.** De volgende indicaties worden kort besproken, omdat vaccinatie alleen in speciale omstandigheden plaatsvindt. Toediening gebeurt dan vrijwel steeds door andere instanties dan de huisarts, namelijk de GGD of reizigerspoliklinieken.

**Gele koorts.** Deze immunisatie is de enige inenting die 'verplicht' kan worden voorgeschreven op grond van het internationale gezondheidsverdrag dat onder auspiciën van de WHO is opgesteld. Het vaccin, een verzwakt levend virus, wordt alléén door speciale centra verstrekt, zoals de GGD en reizigerspoliklinieken. Het dient minstens 10 dagen voor vertrek te worden toegediend. Na een eenmalige injectie wordt gedurende minimaal 10 jaar bescherming geboden.

Vaccinatie wordt geëist bij binnenkomst in gebieden waar gele koorts endemisch is, namelijk in Afrika tussen 15° noorderbreedte en 15° zuiderbreedte en in bepaalde delen van Zuid-Amerika. Verder eist een aantal landen in Azië bij binnenkomst vanuit endemische landen een geldig Internationaal Certificaat van Inenting.

Bij zwangeren is het risico ten gevolge van een infectie met gele koorts vele malen groter dan het (theoretische) risico op vruchtbeschadiging door het vaccin. Op grond hiervan is te overwegen toch te immuniseren als het risico op infectie hoog is.

**Tuberculosevaccinatie** met BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) is alléén noodzakelijk voor landen met een hoge infectieprevalentie, zoals in Afrika en in bepaalde delen van Azië, en bij een verblijf van langer dan zes maanden met een relatief intensief contact met de plaatselijke bevolking. De afdelingen tuberculosebestrijding van de GGD geven hierover advies en verrichten de inenting. De werkzaamheid van BCG is omstreden. De bescherming varieert in diverse onderzoeken van 0-80%. Bij reizen in dergelijke gebieden die korter dan drie maanden duren, is BCG-enting in het algemeen niet aan te raden. Bij een verblijf tussen drie en zes maanden volstaat een Mantoux-onderzoek naar de reactie op tuberculine een week vóór vertrek en acht weken ná terugkeer. De gemiddelde toerist, zakenman en congresganger hoeft dus geen maatregelen tegen tuberculose te nemen.

**Rabies (hondsdolheid).** Personen die gedurende langere termijn verblijven in landen waar rabies endemisch is, en waar tevens adequate medische hulp slecht toegankelijk is, komen in aanmerking voor een pre-expositie-immunisatie. Dat gebeurt met

## VACCINATIESCHEMA'S

vaccin	merknaam®	samenstelling	leeftijd	tijdstip	dosering
<b>Difterie</b> difterievaccin	DTP-vaccin RIVM	difterietoxoïde tetanustoxoïde geïnactiveerd poliovirus	vanaf 3 mnd*	0, 1 en 7 mnd	1 ml/keer i.m.
revaccinatie: volwassenen na 10 jaar * Kinderen worden geënt volgens het Rijksvaccinatieprogramma					
<b>Poliomyelitis</b> volledige bescherming: DTP	DTP-vaccin RIVM	difterietoxoïde tetanustoxoïde geïnactiveerd trivalent poliovirus	vanaf 3 mnd*	0, 1 en 7 mnd	1 ml/keer i.m.
los poliovaccin	Poliomyelitisvaccin RIVM	geïnactiveerd trivalent poliovirus	vanaf 3 mnd*	0, 1 en 7 mnd	1 ml/keer s.c.
niet-volledige, kortdurende bescherming: DTP los poliovaccin	DTP-vaccin RIVM Poliomyelitisvaccin RIVM	zie boven zie boven	vanaf 3 mnd* vanaf 3 mnd*	0 en 1 mnd (evt. 14 dagen) 0 en 1 mnd (evt. 14 dagen)	1 ml/keer i.m. 1 ml/keer s.c.
revaccinatie: volwassenen na 15 jaar * Kinderen worden geënt volgens het Rijksvaccinatieprogramma					
<b>Buiktyfus</b> oraal	Vivotif Berna	verzwakt levende tyfusbacteriën	vanaf 3 mnd	dag 1, 3 en 5	1 caps./dag
revaccinatie: hele orale kuur, elke drie jaar bij langdurig verblijf. De fabrikant beveelt aan, elk jaar bij kortdurend verblijf; noodzaak hiervan is echter niet door onderzoek vastgesteld					
parenteraal	Tyfusvaccin RIVM	gedode tyfusbacteriën	1-6 jaar 7-12 jaar vanaf 12 jaar vanaf 2 jaar*	0 en 1 mnd 0 en 1 mnd 0 en 1 mnd 0	0,3 ml/keer s.c. 0,6 ml/keer s.c. 1 ml/keer s.c. 0,5 ml/keer i.m.
revaccinatie: na drie jaar is gebruikelijk (parenteraal: één enting); noodzaak hiervan is echter niet door onderzoek vastgesteld * Vóór het 2e jaar wordt na vaccinatie een mindere hoge antistof titer verkregen. Vaccinatie van kinderen tussen 2 en 5 jaar dient te worden afgewogen op basis van het individuele risico op blootstelling					
<b>Cholera asiatica</b> Geen indicatie voor vaccinatie. Wanneer de reiziger naar landen reist waar de vaccinatie verplicht wordt gesteld, kan men in gespecialiseerde vaccinatiebureaus een certificaat van vaccinatie afgeven met de notitie 'Cholera vaccination not indicated'. Het officiële cholera stempel is hierbij noodzakelijk					

<b>Hepatitis A</b> immunoglobuline (voor passieve immunisatie)  geïnactiveerd vaccin	Globuman Berna Hepatitis A Immunoglobuline I.M. CLB	immunoglobuline met Hep. A Ig	alle*	de week voor vertrek	verblijf: < 6 weken 2 ml i.m.** 6 weken-3 mnd 5 ml i.m.** 1 ml/keer i.m.
	Havrix	geïnactiveerd hepatitis A-virus	alle*	0, 1 mnd (evt. 14 dagen)	
revaccinatie: nog onvoldoende gegevens beschikbaar over noodzaak en tijdstip waarop. Voor vorming van langdurige antilichaamtiteren kan na 6-12 maanden een derde vaccinatie worden gegeven, waarna vermoedelijk pas na 10 jaar hoeft te worden gerevaccineerd * De kans op expositie ontstaat meestal pas als kinderen gaan kruipen. Bij voorkeur niet voor deze leeftijd vaccineren ** In afwachting van publicatie van een officieel standpunt van de GHI is dit de voorlopig aanbevolen dosering. Voor kinderen geldt een dosering van 0,02 ml/kg					
<b>Hepatitis B</b> HBV	Engerix-B HB-Vax-DNA	HBs-antigeen	alle	0, 1 en 6 mnd*	1 ml/keer i.m. in de m. deltoideus
	HBV verkort schema	Engerix-B HB-Vax-DNA	alle	0, 1, 2 en 12 mnd*	1 ml/keer i.m. in de m. deltoideus
revaccinatie: nog onvoldoende gegevens beschikbaar over noodzaak en tijdstip waarop, vermoedelijk na minimaal 10 jaar  revaccinatie: nog onvoldoende gegevens beschikbaar over noodzaak en tijdstip waarop, vermoedelijk na minimaal 10 jaar * Zekerheids halve dient één maand na de laatste dosis van de basisserie de anti-HBs-titer in het bloed te worden bepaald. Deze dient $\geq 100$ IE/l te bedragen. Bij lagere titers moet een rappelvaccinatie worden gegeven					
<b>Gele koorts</b> gele-koortsvaccin*  revaccinatie: na tien jaar	Arivax	verzwakt levend virus	vanaf 9 maanden	0	0,5 ml/keers.c.
	* Vaccinatie is alleen mogelijk in gespecialiseerde vaccinatiebureaus. Een aparte stempel op het Internationale Certificaat van Inenting is noodzakelijk				
<b>Tuberculose</b> BCG-vaccin  revaccinatie: in principe niet	BCG-vaccin RIVM	verzwakt levend virus	vanaf geboorte	0	< 12 jaar 0,05 ml i.c. $\geq$ 12 jaar 1 ml i.c.
	revaccinatie: in principe niet				
<b>Rabies</b> rabiesvaccin*  revaccinatie: na twee jaar	Rabiesvaccin RIVM	geïnactiveerd virus	alle	dag 0, 7 en 21	1 ml/keer i.m.
	* Vaccinatie is alleen mogelijk in gespecialiseerde vaccinatiebureaus				
<b>Meningitis (meningokokken groep A en C)</b> meningitisvaccin  revaccinatie: over noodzaak en het tijdstip waarop zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar, de fabrikant geeft een immuniteitsduur op van ten minste 3 jaar	Meningovax A + C	A en C antigeen	vanaf 2 jaar	0	50 $\mu$ g s.c.
	revaccinatie = eenmalige booster = rappelvaccinatie = herhalingsvaccinatie				

het rabiesvaccin dat geïnactiveerd virus bevat.

**Früh Sommer Meningo-encefalitis.** Teken brengen onder meer de verwekker van deze ziekte over. Deze komt vooral voor in de bosrijke gebieden van Oostenrijk, Zuid-Duitsland, in Siberië en in andere Oost-Europese landen. Import ervan is zeer zeldzaam, en vaccinatie zelden aangewezen. Personen die zich toch willen beschermen kunnen dit plaatselijk laten doen met speciaal immunoglobuline. Het specifieke immunoglobuline is echter niet in al deze landen beschikbaar.

**Japanse encefalitis** is een virale aandoening die wordt overgebracht door muskieten. Deze komt voor in Azië, van India tot Japan, vooral op het platteland in de natte rijstvelden. Overigens is in deze situatie het risico op de ziekte zeer gering. Inenting is alleen te overwegen bij reizen naar gebieden waar de ziekte endemisch is of epidemisch voorkomt. Bovendien moet het verblijf ten minste een maand duren én in het transmissie seizoen vallen, dat per land verschillend is. Het benodigde Biken-vaccin bestaat uit geïnactiveerd virus en is in ons land niet geregistreerd.<sup>9</sup>

**Meningitis** veroorzaakt door **meningokokken van groep A en C**. Hiertegen bestaat een vaccin op basis van een geïnactiveerd polysaccharide. Vaccinatie kan worden overwogen bij personen die in nauw contact zullen gaan leven met de plaatselijke bevolking in gebieden waar meningokokkenmeningitis epidemisch voorkomt of hyperendemisch is. Het belangrijkste gebied is de 'meningitis-belt', een grote gordel die ten zuiden van de Sahara ligt. In sommige gevallen - afhankelijk van de lokale epidemische situatie - vraagt Saoedi-Arabië een geldig bewijs van inenting. Dit geldt vooral voor Mekka-gangers tijdens de hadj.

**Influenza.** Iets dat snel dreigt te worden vergeten, is de influenzavaccinatie van personen behorende tot de risicogroepen, indien ze een reis gaan ondernemen naar het zuidelijk halfrond tijdens het epidemische winterseizoen (van april tot oktober) aldaar. Omdat het vaccin op dat moment hier nog niet beschikbaar is, zou men dit ter plaatse kunnen laten toedienen.

#### Trefwoorden:

vaccinaties; reizigers; preventie; polio; buiktyfus; cholera; hepatitis; tuberculose

## Conclusie en samenvatting

Steeds meer mensen reizen naar (sub)tropische bestemmingen. Afhankelijk van het land, de verblijfsduur, de mate van contact met de bevolking en de overige te nemen voorzorgsmaatregelen, moet worden bezien of vaccinaties nodig zijn. Het is van belang dat de advisering over vaccinaties door de GGD, specifieke reizigersklinieken en, in toenemende mate, door de huisarts zoveel mogelijk uniform plaatsvindt.

#### Literatuurreferenties

1. Steffen R, Rickerbach M, Wilhelm U, Heiminger A, Schär M. Health problems after travel to developing countries. *J Inf Dis* 1987; 156: 84-91.
2. Lamers HJ, van Dongen AM, Jamin R, Brühl PhC, Dijkstra RH, Geijer RMM. NHG-Standaard Acute Diarree. *Huisarts Wet* 1993; 36: 294-299
3. Lumio J, Jähkälä M, Vuento R, Haikala O, Eskola J. Diphtheria after visit to Russia [Letter]. *Lancet* 1993; 342: 53-54.
4. De Geneeskundige Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid. Epidemiologische mededelingen. Tabel infectieziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 792.
5. Kager PA. Het nut van vaccinatie tegen buiktyfus met de huidige vaccins nog steeds omstreden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 276-277.
6. Zaaijer HL, Leentvaar-Kuijpers A, Rotman H, Lelie PN. Hepatitis A antibody titres after infection and immunization: implications for passive and active immunization. *J Med Virology* 1993; 40: 22-27.
7. Duynhoven YTHP van, Houweling H, Akker R van den, Coutinho RA. Incidentie van hepatitis B-virusinfectie bij Nederlanders uitgezonden naar sub-Saharisch Afrika. Rapport nr. 52870700i RIVM, 1992.
8. Hall AJ. Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? *Br Med J* 1993; 307: 276-277.
9. Kager PA. Japanse encefalitis: vaccinatie voor sommige reizigers naar Azië nuttig en in Nederland mogelijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1755-1757.

# Geneesmiddelen bulletin

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; prof. dr. D.E. Grobbee, epidemioloog/Rotterdam; prof. dr C.J. de Groot, kinderarts/Amsterdam; dr J.V.T.H. Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam; dr Tj. K. Havinga, huisarts/Delfzijl; dr M.J.A.J.M. Hoes, zenuwarts/Tiel; 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; mw dr K. Meeter, cardioloog/Rotterdam; 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

**Redactie bureau:** 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. Kloppe. Lomanlaan 85, 3526 XC Utrecht, telefoon 030-80 26 60, fax: 030-80 23 88.

**Uitgever:** Wegener Tijl Medische Media, Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, telefoon 020-518 28 28. Abonnementen 06-022 42 22. 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.



## VARIATIES

De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van maart 1994, inkooprijzen excl. BTW.

### Tyfusvaccin

*Typhim Vi<sup>®</sup> (Pasteur Mérieux Nederland) 0,0125 mg polyside Vi van Salmonella typhi, vloeistof (0,5 ml) voor i.m.-injectie profylaxe buiktyfus*

Buiktyfus is zonder behandeling een ernstige ziekte met een letaliteit van 15%. Indien tijdig herkend, is het goed behandelbaar. In ons land is het vrijwel uitsluitend een importziekte met de laatste jaren tussen de 60 en 90 geregistreerde gevallen. Vaccinatie dient niet routinematig te gebeuren, maar alleen bij reizigers naar landen waar buiktyfus hoogendemisch is: Peru, Chili, Indonesië, het Indiase subcontinent en Noord-Afrika.

Tot nu toe waren twee vaccins beschikbaar: een subcutane injectie met gedode, en capsules met levende tyfusbacteriën. (NB. Het is de bedoeling om het vaccin met gedode tyfusbacteriën binnenkort uit de handel te nemen). Typhim Vi<sup>®</sup> bevat alleen het Vi(rulentie)-antigeen, het gedeelte van de pathogene bacteriën dat nodig is voor de inductie van de bescherming.

Bij 96% van de gevaccineerden wordt ongeveer twee weken na één injectie een voldoende hoge titer aan antilichamen verkregen. De vaccinatie dient elke drie jaar te worden herhaald. In twee onderzoeken gaf het vaccin bij personen afkomstig uit endemische gebieden in de praktijk beschermingspercentages te zien van 64 en 75%. Dit is ongeveer vergelijkbaar met het effect van het subcutane vaccin met gedode tyfusbacteriën en van het orale vaccin. Deze resultaten gelden echter niet zonder meer voor reizigers zonder een natuurlijk opgebouwde immuniteit, zoals uit ons land. Bij deze groep is geen gecontroleerd onderzoek verricht, zodat het beschermingspercentage bij hen lager zou kunnen zijn.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn, algemene pijn, misselijkheid en koorts. Bij het vaccin met gedode tyfusbacteriën komen vaker bijwerkingen

voor, bij het orale vaccin minder vaak. De toepassing is gecontraïndiceerd bij kinderen beneden de twee jaar en bij acute infectieziekten. Bij zwangerschap en immunodeficiëntie is grote voorzichtigheid geboden. In ieder geval is hierbij het parenterale vaccin te verkiezen boven het orale, omdat dit laatste levende bacteriën bevat. Het vaccin met gedode tyfusbacteriën vereist twee subcutane injecties met een maand tussentijd. Bij het Vi-antigeenvaccin volstaat eenmalige, intramusculaire injectie. De capsules moeten drie keer worden ingenomen en worden bewaard in de koelkast.

### Plaatsbepaling

De verschillen tussen de drie tyfusvaccins zitten niet in de effectiviteit, maar in de te verwachten bijwerkingen, het toedieningsgemak en de prijs. Het Vi-antigeenvaccin geeft minder vaak bijwerkingen dan het vaccin met gedode tyfusbacteriën, maar vaker dan het orale vaccin. De injectie is voor sommigen belastender dan het innemen van capsules, al kan bij Vi-antigeen worden volstaan met een eenmalige injectie. De kuurprijs is vergelijkbaar met die van de capsules.

stofnaam	merknaam <sup>®</sup>	kuurdosis	kuurprijs <sup>*</sup>
virulentie-antigeen	Typhim Vi	0,5 ml i.m.	31,50
gedode tyfusbacteriën	Tyfusvaccin RIVM	2 ml s.c.	15,00
verzwakt levende tyfusbacteriën	Vivotif Berna	3 caps.	32,55

<sup>\*</sup> voor alle vaccins geldt volledige betaling door de reiziger

### Isosorbidedinitraat

*Prodicard<sup>®</sup> spray (Astra Pharmaceutica BV)*

*Spray voor oromucosaal gebruik, 1,25 mg/dosis (0,09 ml) zonder drijfgas  
nieuwe toedieningsvorm*

Prodicard<sup>®</sup> spray is geregistreerd voor de behandeling van acute aanvallen van angina pectoris en voor de kortdurende profylaxe bij bezigheden die een meer dan normale inspanning vergen. Het isosorbidedinitraat is in de spray voor oromucosale toediening in opgeloste vorm aanwezig. Hiermee wordt, in vergelijking tot de

sublinguale tablet, nog iets sneller een adequate plasmaconcentratie bereikt. Vergelijkend onderzoek waaruit zou kunnen blijken dat dit een klinisch relevant voordeel oplevert, ontbreekt. Bij patiënten met een droge mond (bv. bij xerostomie) bestaat de mogelijkheid dat isosorbide uit een sublinguale tablet onvoldoende wordt geabsorbeerd. Er is geen onderzoek dat de nieuwe spray vergelijkt met de Nitrolingual<sup>®</sup> spray die nitroglycerine bevat. Bekend is dat in tabletvorm nitroglycerine ten opzichte van isosorbidedinitraat een sneller intredende, maar kortere werkingsduur heeft.

### Plaatsbepaling

Er is geen onderzoek waaruit blijkt dat de iets snellere absorptie van isosorbidedinitraat uit de spray ten opzichte van de sublinguale tablet in de praktijk een relevant voordeel is. Mogelijk is dat wel het geval bij patiënten met een droge mond. Een vergelijking met de nitroglycerinespray ontbreekt.

stofnaam	merknaam <sup>®</sup>	gem. dagdosis	prijs 30 dagen
isosorbidedinitraat	Prodicard	2,5 mg	3,30
nitroglycerine	merkloos dv. fabr.	5 mg	2,10 3,30
	Nitrolingual	0,8 mg	3,30

### Ketotifen

*Zaditen<sup>®</sup> (Sandoz BV)  
Druppelvloeistof 1 mg/ml  
nieuwe toedieningsvorm*

Het antihistaminicum ketotifen kan voor astma bij kinderen vanaf zes maanden worden toegepast, hoewel een positief effect op de lange termijn op de luchtwegfunctie niet ondubbelzinnig is aangetoond. Voor kinderen onder drie tot vier jaar en kinderen die niet willen of kunnen inhaleren, zijn er geen goede alternatieven voorhanden. Ketotifen is reeds beschikbaar als tablet (1 mg) en in stroopvorm (0,2 mg/ml). Met de nieuwe toedieningsvorm kan bij kinderen voor de begin dosering nu worden gekozen tussen 2 dd 2,5 ml stroop of 2 dd 10 druppels vloeistof.

**Plaatsbepaling**

Druppelvloeistof ketotifen, vooral bestemd voor gebruik bij kinderen, heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de stroop.

stofnaam	merknaam <sup>®</sup>	dagdosie kind	prijs 30 dagen
ketotifen	Zaditen vist. stroop	1 mg 1 mg	32,15 32,15

**LET OP!**

**Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (BBG) signaleert:**

**Remoxipride (Roxiam<sup>®</sup>) wereldwijd uit de handel**

In Gebu Prikbord 1994; 28: 5 werden vijf meldingen uit Groot-Brittannië beschreven van aplastische anemie tijdens het gebruik van remoxipride. Bij een geschat aantal gebruikers in dat land van slechts 10.000, zou dat een zeer hoge incidentie zijn. Omdat de incidentie van idiopathische aplastische anemie zeer laag is, lijkt toeval praktisch uitgesloten. In ons land werd geen soortgelijke ziektegeschiedenis gemeld, hetgeen zou kunnen worden verklaard doordat er minder dan 500 gebruikers waren. Op basis van de gegevens uit Groot-Brittannië is besloten om het produkt wereldwijd uit de handel te nemen.

**Huidreacties door bismutsubcitraat (De-Nol<sup>®</sup>)**

Bismutsubcitraat wordt gebruikt bij de behandeling van maag- en duodenumulcera. Omdat het bijna niet wordt geresorbeerd, zijn systemische bijwerkingen zeldzaam. Sinds 1982 ontving het BBG 12 meldingen van huidreacties, die zijn toe te schrijven aan het gebruik van bismutsubcitraat.<sup>1</sup> Het betrof zes mannen en zes vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 39 jaar. Zij kregen binnen een week na gebruik van bismutsubcitraat huidreacties, variërend van urticaria en angio-oedeem tot gegeneraliseerd erytheem en maculopapuleus exantheem. Bij alle patiënten trad herstel op na staken van de behande-

ling. Bij zes van hen trad de reactie opnieuw op na hernieuwde toediening. Het kan niet worden uitgesloten dat in een aantal gevallen de huidreacties werden veroorzaakt door een hulpstof.

1. Ottervanger JP, Stricker BHCh. Huidafwijkingen door bismutoxide (De-Nol<sup>®</sup>). Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138: 152-153.

**Systemische bijwerkingen van budesonide per inhalatie (Rhinocort<sup>®</sup>, Pulmicort<sup>®</sup>)**

In principe zijn bij het gebruik van inhalatiecorticosteroiden vrijwel geen systemische bijwerkingen te verwachten. In vergelijking tot orale toediening komt er immers veel minder werkzame stof in de algemene circulatie terecht. Het BBG ontving echter twee meldingen van interferentie met de bijnierfunctie, toegeschreven aan het gebruik van budesonide per inhalatie. Bij de eerste patiënt, een zevenjarig meisje, traden groeiremming op en verschijnselen passend bij de ziekte van Cushing. Dit ging gepaard met onmeetbaar lage waarden van het plasmacortisol.<sup>1</sup> Bij de tweede patiënt, een vierjarig jongen, was sprake van extreme vermoeidheid. Nader onderzoek toonde een te lage plasmaconcentratie cortisol aan, die na staken van het gebruik van budesonide normaliseerde. Geen van beide kinderen gebruikte meer dan de aanbevolen maximale dagdosering via mondinhalatie. Het meisje gebruikte daarnaast wel budesonide via neusinhaling. Alhoewel inhalatie van corticosteroiden beduidend minder frequent systemische bijwerkingen veroorzaakt dan orale toediening, moet hier toch rekening mee worden gehouden.

1. Zwaan CM, Odink RJH, Delemarre-van de Waal HA, Dankert-Roelse JE, Bokma JA. Acute renal insufficiency after discontinuation of inhaled corticosteroid therapy. Lancet 1992; 340: 1289.

**Anafylaxie door chloorhexidine na cystoscopie of urethrale catheterisatie**

Chloorhexidine is een stof met een fungicide en bactericide werking tegen een groot aantal Gram-positieve en -negatieve micro-organismen. Het wordt beschouwd als een veilig desinfectans van huid, conjunctiva, slijmvliezen en wonden. Het vindt tevens toepassing bij een aantal urologische en gynaecologische ingrepen, al dan niet in combinatie met lidocaïne. In de informatie bij sommige geregistreerde pro-

dukten wordt gewezen op de mogelijkheid van overgevoelighedsreacties, maar een dergelijke vermelding is niet in alle gevallen aanwezig. Sedert 1983 ontving het BBG zes meldingen van anafylactische reacties die zijn toe te schrijven aan chloorhexidine. Het ging daarbij steeds om het gebruik als desinfectans in combinatie met 2% lidocaïne bij cystoscopie of urethrale catheterisatie. Eén ziektegeschiedenis werd reeds eerder beschreven.<sup>1</sup> Een uitvoerige beschrijving van de overige vijf meldingen wordt binnenkort gepubliceerd.<sup>2</sup> Bij alle patiënten was sprake van huidreacties, benauwdheid en/of tensiedaling binnen één uur na gebruik. In twee gevallen, waarin sprake was van hernieuwde toediening, trad de reactie opnieuw op. Bij vijf patiënten werd de causale relatie met chloorhexidine bevestigd door een positieve reactie op intracutane tests. Hoewel het hier waarschijnlijk om een zeldzame reactie gaat, is het van belang om bij gebruik van chloorhexidine tijdens deze urologische ingrepen er rekening mee te houden dat zich een ernstige anafylactische reactie kan voordoen.

1. Ramselaar CG, Craenen A, Bijleveld RTh. Severe allergic reaction to an intra-urethral preparation containing chlorhexidine. Br J Urol 1992; 70: 451-452.
2. Visser LE, Veeger JHH, Roovers MHW, Stricker BHCh. Anafylaxie door chloorhexidine na cystoscopie of urethrale catheterisatie. Ned Tijdschr Geneesk 1994, in druk.

**FTO****Farmavisie**

Tijdens Farmavisie 1994 zullen enkele deelnemers aan het FTO-paviljoen een aantal bijeenkomsten organiseren.

**Op dinsdag 26 april** houdt de **KNMP vanaf 10.00 uur** haar wetenschappelijke voorjaarsdag. Het onderwerp is 'Gedrag en farmaca: nieuwe feiten en ontwikkelingen'. Er zal onder meer worden ingegaan op het voorschrijven van benzodiazepinen in de huisartsenpraktijk en de medicatiebegeleiding hierbij door de apotheker.

**Op woensdag 27 april** wordt om **14.00 uur** en om **19.00 uur** door de **LHV** een symposium georganiseerd 'Geneesmiddelenonderzoek in de huisartsenpraktijk'. Aan bod komen vragen zoals: 'hoe kan ik als huisarts beoordelen of het onderzoek verantwoord is?' en 'hoe ga ik met de patiënt om als het gaat om medewerking aan een onderzoek?'

**Op woensdag 27 april** bestaat er om **17.00 uur** de gelegenheid om een door de



FARMAVISIE

94

farma  
visie 94

26-28 APRIL 1994

Vakbeurs voor de apotheek  
en artspraktijk

Amsterdam

Evenals in 1992 neemt het FTO-Paviljoen op Farmavisie 94 een belangrijke plaats in. Het FTO-Paviljoen is een trefpunt voor iedereen die geïnteresseerd is in Farmacotherapie-Overleg, in het bijzonder voor huisartsen en apothekers. FTO is de kinderschoenen ontgroëid. Dit speerpunt in het geneesmiddelenbeleid van het Ministerie van WVC heeft weerklink gevonden bij artsen en apothekers. Structurele aandacht voor FTO heeft vruchten afgeworpen en de deelnemers van het FTO-Paviljoen zijn verheugd deze te presenteren.

standnr PR 134

FTO-PAVILJOEN

## Attentie: FTO-Paviljoen 94

In het FTO-Paviljoen kunt u algemene informatie over FTO vinden en wordt uitgebreid aandacht besteed aan actuele ontwikkelingen. Vertegenwoordigers van de organisaties die een gestructureerd FTO willen bevorderen, staan u graag te woord.

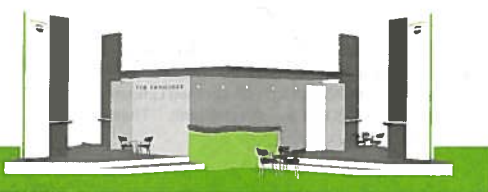
Deze organisaties zijn:

- de Landelijke Huisartsen Vereniging,
- het Nederlands Huisartsen Genootschap,
- de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie,
- de Vereniging van Nederlandse Zorgverzekeraars,
- Stichting O&O,
- het Ministerie van WVC (GeneesmiddelTeam),
- de Ziekenfondsraad (Farmacotherapeutisch Kompas),
- het Geneesmiddelenbulletin.

Een aantal actuele ontwikkelingen wordt gepresenteerd in de seminarruimte van het FTO-Paviljoen.

Zo worden er bijvoorbeeld workshops over Prescriptie-Terugkoppelings Modellen (PTM) gegeven. Let op het workshopprogramma voor de juiste aanvangstijden.

### HET FTO-PAVILJOEN EEN SUCCESVOL RECEPT!



**KNMP** georganiseerd politiek forum te bezoeken. Hier zullen, met het oog op de verkiezingen, politici hun licht laten schijnen over het onderwerp 'Farmacie en politiek'.

### VRAAG EN ANTWOORD

#### Interactie tussen orale anticonceptiva en anti-epileptica

**Vraag:** Hoe is bij gebruiksters van anti-epileptica een veilige bescherming tegen zwangerschap te verkrijgen met orale anticonceptiva? Is het ontbreken van doorbraakbloedingen de enige parameter?

**Antwoord:** Door de graduele verlaging van de dosering van zowel de oestrogene als progestagene component in diverse orale anticonceptiva, is de minimaal effectieve plasmaconcentratie zeer dicht genaderd. Dit is onder meer gebleken uit echoscopische follikelmetingen.<sup>1</sup>

Anti-epileptica veranderen de concentraties van de leverenzymen, waardoor deze de afbraak en/of inactivatie van steroïden door de lever beïnvloeden. Op deze wijze kunnen anti-epileptica, zoals carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, primidon en fenobarbital de biologische beschikbaarheid van de steroïden in belangrijke mate mede bepalen.<sup>2</sup> In dit rijtje enzyminducerende anti-epileptica is ook oxcarbazepi-

ne opgenomen (Gebu 1992; 26: 11-13). Hoewel dit middel de afbraak van orale anticonceptiva minder sterk beïnvloedt dan carbamazepine, blijken bij gelijktijdig gebruik met anticonceptiva die minder dan 50 µg ethinylestradiol bevatten, toch doorbraakbloedingen op te treden. Inmiddels is bij deze combinatie ook een ongewenste zwangerschap gemeld.

Met de melding in 1976 van niet minder dan 34 ongewenste zwangerschappen tijdens het gelijktijdig gebruik van anti-epileptica en orale anticonceptiva, raakte de risicovolle interactie tussen beide groepen geneesmiddelen algemeen bekend.<sup>3</sup> Volgens een latere analyse staan de anti-epileptica na de antibiotica op de tweede plaats bij de melding van ongewenste zwangerschappen.<sup>4</sup> Voorts blijkt uit diverse onderzoeken dat bij ongeveer 30% van de gebruiksters van anti-epileptica en orale anticonceptiva doorbraakbloedingen ontstaan. Dit wijst er minstens op dat het metabolisme van de steroïden is verstoord en dat de biologische beschikbaarheid ervan niet adequaat is.

De doorbraakbloeding blijkt in de praktijk een goed hanteerbare maatstaf om te beoordelen of de contraceptieve bescherming voldoende is. Het endometrium is immers te beschouwen als een bij uitstek gevoelige bioparameter door zijn kwetsbaarheid bij iedere verstoring van het hormonale evenwicht.

Het is niet verstandig te adviseren om bij doorbraakbloedingen aanvullende anticonceptie met condoms toe te passen. Het gebruik van anti-epileptica is namelijk, anders dan van antibiotica, niet van tijdelijke maar van langere duur. Het enige bruikbare advies bij tussentijds bloedverlies is overgaan op een ander oraal anticonceptivum met een hogere dosering oestrogenen en progestagenen. De dan aanbevolen werkwijze is starten met een pil die 50 µg ethinylestradiol bevat. Mochten er desondanks doorbraakbloedingen optreden, dan kan tweemaal daags een pil met 30 µg ethinylestradiol worden gebruikt. Eventueel kan worden overwogen om zondig een combinatie van 's ochtends een pil met 30 µg en 's avonds een pil met 50 µg ethinylestradiol toe te passen. Daarbij hoort de waarschuwing dat, indien dan nog doorbraakbloedingen ontstaan, de vrouw alsnog moet overschakelen op een andere, niet-hormonale vorm van anticonceptie. Tot dusverre zijn er geen gegevens voorhanden die er op wijzen dat, in verband met de mogelijke bijwerkingen, de duur van het gebruik van hooggedoseerde anticonceptiva in combinatie met anti-epileptica moet worden beperkt. Waarschijnlijk leidt de toegenomen meta-

bolisatie ook tot vermindering van de neveneffecten.

Vele vrouwen die zowel anti-epileptica als de pil gebruiken ervaren geen doorbraakbloedingen. Zij ondervinden dan ook geen hinder of risico van de activatie of remming van de leverenzymen. Daarom zijn andere methoden ter detectie van insufficiënte biologische beschikbaarheid van de steroïden onnodig en belastend. Bovendien zijn deze methoden hetzij onpraktisch (echoscopie van de ovaria bij alle anti-epileptica- en pilgebruiksters?) of louter theoretisch en niet praktisch uitvoerbaar (hormoonbepalingen).

Mogelijkerwijs kan in de toekomst echoscopie van de *dikte van het endometrium* van additionele waarde blijken, maar onderzoek hiernaar is nog niet verricht bij grote aantallen vrouwen die zowel anti-epileptica als de pil gebruiken.

1. Vange N van der. Seven low dose oral contraceptives and their influence on metabolic pathways and ovarian activity [proefschrift]. Utrecht: Rijksuniversiteit, 1986.
2. Hamerlynck JvThH. Interacties tussen hormonale anticonceptiva en geneesmiddelen. In: Fertilitiet Informatorium. Utrecht: Stafleu Samson, 1987: AC 5800: 1-3.
3. Coulam CB, Annegers JF. Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives. *Epilepsia* 1979; 20: 519-526.
4. Szoka PR, Edgran FA. Drug interactions with oral contraceptives: compilation and analysis of an adverse experience report database. *Fertil Steril* 1988; 49: 315-385.

## PROEFSCHRIFT

### Het staken van diuretica bij enkeloedeem in de huisartsenpraktijk

In dit onderzoek stond de vraag centraal wat het effect is van het staken van diuretica in de huisartsenpraktijk. Het betrof oudere patiënten die diuretica gebruikten vanwege enkeloedeem en bij wie geen sprake was van decompensatio cordis, lever- of nierfalen. Wanneer oedeem het gevolg is van veneuze insufficiëntie, dan is het toepassen van diuretica controversieel en lijkt staken ervan zinvol.

Van de 1202 uit 15 praktijken opgespoorde oudere diureticagebruikers kwamen er slechts 66 in aanmerking voor deelname aan het onderzoek. De meest voorkomende contra-indicaties om te stoppen waren een verhoogd risico op decompensatio cordis na staken en de aanwezigheid van hypertensie.

De 63 patiënten die uiteindelijk deelnamen aan het onderzoek werden na loting verdeeld over een stopgroep (n=34) die overigens geen placebo kreeg, en een controlegroep (n=29). Bij 26 van de 34 pa-

tiënten uit de stopgroep werden de diuretica succesvol gestaakt gedurende een periode van zes weken. Aanvankelijk trad tijdelijk een toename van het oedeem van gemiddeld 3,5% op, die na drie weken het sterkst was. Na zes weken was het oedeem afgenomen tot vrijwel de uitgangswaarde. Mogelijk wordt het oedeem veroorzaakt door een versterkte stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronstelsel. Uiteindelijk bleek een half jaar na het onderzoek dat 62% van de patiënten opnieuw diuretica gebruikte, die aanvankelijk waren gestaakt.

De conclusie luidde dat het voor een kleine, geselecteerde groep oudere patiënten in de huisartsenpraktijk mogelijk is om het gebruik van diuretica te stoppen. Er blijken vaak contra-indicaties te zijn voor het staken. Het is belangrijk om de patiënt na staken onder zorgvuldige controle te houden. Ten eerste blijft er bij enkele patiënten toch de kans bestaan op het optreden van vochtretentie met verschijnselen, zoals dyspnoe, sterke gewichtstoename en oedeemvorming. Dit kan snelle hervatting van de behandeling met diuretica noodzakelijk maken. Ten tweede zal bij de patiënten die in een goede klinische conditie blijven, toch een tijdelijke, relatief geringe, toename van het oedeem te zien zijn, hetgeen een goede begeleiding vraagt om succesvol te stoppen.

Jonge J-W de. Diuretic drug cessation in general practice. *Withdrawing diuretic drugs prescribed for ankle oedema* [proefschrift]. Maastricht: Universiteit Limburg, 1993. ISB 90.5170.221.3. Amsterdam: Thesis Publishers, 1993, f 35,-.

## GVS IN HET KORT

### Wel ingedeeld bij onderling vervangbare middelen

**Monopril® tablet 10 en 20 mg**, met als werkzame stof fosinopril, is per 1 maart 1994 geplaatst in één groep met de ACE-remmers. Tussen fosinopril en de andere ACE-remmers zijn volgens de criteria in de Regeling Farmaceutische Hulp geen klinisch relevante verschillen vast te stellen.

## PROMOTIONELE ACTIVITEITEN

### Verboden vruchten

In reclame-uitingen mogen alleen die indicaties worden genoemd die voorkomen in de officiële registratietekst. Helaas

wordt deze regel nogal eens overtreden.

Volgens de registratietekst kan Flumicil® (acetylcysteïne) worden toegepast bij 'aandoeningen van de luchtwegen waarbij een verlaging van de viscositeit van het bronchussecreet wordt vereist om het ophoesten te vergemakkelijken, zoals bij bronchitis, astma, emfyseem, bronchiëctasieën en mucoviscidose'. Verder is de oplossing voor intraveneuze toediening geregistreerd als antidotum bij overdosering met paracetamol. In tijdschriftadvertenties wordt echter met grote letters de vraag gesteld: 'Hoeveel oxidatieve stress kunnen de longen verdragen?' Meteen daaronder volgt het antwoord: 'Flumicil beschermt uw COPD-patiënt dan ook tegen oxidatieve stress. Terugdringing van het aantal exacerbaties is er de resultante van, evenals een daling van het aantal ziektedagen.' Hoewel er aanwijzingen zijn voor een mogelijke rol van acetylcysteïne bij oxidatieve stress en posttraumatische dystrofie, zijn adequaat opgezette, gecontroleerde onderzoeken bij deze indicaties nog zeer schaars. Acetylcysteïne is er dan ook niet voor geregistreerd en de advertentietekst is dus in strijd met de regels.

De fabrikant van Flammazine® (zilver-sulfadiazine) presenteert ons dit product als een verboden vrucht. Daartoe is zelfs de merknaam op de verpakking met een zwarte balk bedekt, zoals wel gebeurt bij verdachte personen. Flammazine® is dan ook: 'Verboden bij impetigo, verboden bij schaafwonden, verboden bij snijwonden, verboden bij steekwonden, verboden bij operatiewonden'. Wat zijn de registratie-autoriteiten toch slecht om dit fantastische middel zo te criminaliseren, want: 'Jammer dat het niet vaker mag' staat onder de tube met de wel leesbare merknaam. Een verkapte uitnodiging om het stiekem toch voor te schrijven bij deze indicaties? Flammazine® is echter alleen geregistreerd voor 'preventie en behandeling van infecties bij ernstige brandwonden en decubitus ulcera. Toepassing kan worden geprobeerd bij toxische epidermale necrolyse'. Voor blaren, schaaft- en snijwonden is goed reinigen vaak voldoende, eventueel gevolgd door povidon-jood, met als alternatief chloorhexidine.<sup>1</sup> Bij infecties komen fusidinezuur, tetracycline en als reserve mupirocine in aanmerking. Aan de 'verboden vrucht' Flammazine®, die onder meer aanleiding kan geven tot leukopenie, bestaat bij de geadverteerde indicaties geen behoefte.

1. Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1994: 448-453.