

Het aanscherpen van de indicatie vormt de best denkbare bijdrage tot de beperking van het aantal intoxicaties. Vage indicaties zoals „hartzwakte”, of iets minder vage zoals *decompensatio cordis*, behoren nog slechts in minderheid der gevallen tot het toepassingsgebied, omdat de stuwingsverschijnselen zich door middel van diuretica meestal laten bedwingen. De indicatie die vroeger het „hardst” was, is dit ook nu nog: boezemfibrilleren en aanverwante stoornissen met een te snelle ventrikelreactie (bijv. in rust 80 slagen of meer per minuut). De hartactie zelf is hier al een uitstekende leidraad om binnen de therapeutisch-toxische marge te blijven, al zal het middel soms onvoldoende effectief blijken te zijn. De inleidingsdosis kan naarmate men minder snelle of snellere uitwerking behoeft, variëren van $\frac{1}{4}$ tot 1 mg. Het gaat voor onze problematiek vooral om wat er ná de eerste dag gebeurt. Wanneer men alle mogelijke overwegingen de revue laat passeren, dan zijn er drie die een onmiskenbare invloed kunnen hebben op de tolerantie voor digoxine: de nierfunctie, het lichaamsoppervlak en de leeftijd. Deze gegevens kan men tot de volgende simpele vuistregel ombouwen.

Uitgaande van een standaardonderhoudsdosis van $\frac{1}{4}$ mg digoxine per dag zal men overwegen deze bij ieder van de volgende kenmerken met $\frac{1}{16}$ mg te verminderen:

- glomerulusfiltratie lager dan 70 ml/min. (~ een creatininegehalte in het plasma hoger dan 100 $\mu\text{mol/l}$),
- lichaamsgewicht van minder dan 70 kg (het berekenen c.q. aflezen van het lichaamsoppervlak is voor de praktijk nog te omslachtig) en
- leeftijd hoger dan 70 jaar.

Zelfs de categorie zwakke geheugens (bij wie schrijver zich thuis voelt) zal met deze vuistregel geen moeite mogen hebben. Een belangrijk winstpunt zou alleen al zijn, dat men zich genooddaakt ziet tevoren georiënteerd te zijn over de nierfunctie. Dit is nog van extra belang, als men digoxine combineert met een diureticum. Het prototype van de patiënt ter bescherming van wie deze bijdrage geschreven is, is behept met alle drie minpunten en krijgt dus niet meer dan 1 tablet à $\frac{1}{16}$ mg. Uiteraard bestaat er de nodige armslag om deze dosering gradueel te verhogen, waarbij een bepaling van de digoxinespiegel (in een plasmamonster, 6 à 10 uur na de laatste dosis verkregen) de oriëntatie kan vergemakkelijken.

Met dank aan G. Schreij en B. J. J. Smit voor hun verkenningen inzake de frequentieverdeling van digoxinespiegels bij de ons aangeboden patiënten.

November 1981

BRIEVEN AAN DE REDACTIE

Routinematig onderzoek van zwangeren op HBsAg ter preventie van de besmetting van pasgeborenen met hepatitis B-virus

J. N. KATCHAKI¹, T. H. SIEM¹, R. BROUWER¹, BACTERIOLOGEN, EN K. M. VAN DER WAARDE², KINDERARTS

Pasgeborenen kunnen bij de geboorte een infectie met hepatitis B-virus (HBV) oplopen indien de moeder draagster is van dit virus. Naar men mag aannemen, is de perinatale transmissie van HBV van epidemiologisch belang voor de verspreiding van hepatitis B. Hierbij moet aangetekend worden dat de kinderen geboren uit moeders met positieve uitslag voor HBeAg in het serum altijd HBV-viremie en het daaropvolgende HBsAg-dragerschap lijken te krijgen, terwijl dit niet noodzakelijk het geval is indien bij de moeder anti-HBe is aangetoond (OKADA e.a. 1976). Raciale en (of) etnische factoren kunnen hierbij, kennelijk, van betekenis zijn. Zo hebben DERSO e.a. (1978) bij een onderzoek in Engeland bij

HBsAg-positieve moeders gevonden, dat 9 van de 14 Chinese baby's uit hun onderzoek met HBV waren besmet. Bij de Afro-Caraïbische groep was dat het geval bij 4 van de 13 kinderen, bij kinderen van Aziatische afkomst bij 4 van de 51, en bij geen van de 39 kinderen geboren uit de Europese moeders. In Nederland hebben YPMA e.a. (1979) 26 van 2009 zwangeren (1,3%) positief bevonden voor HBsAg, waarbij het percentage HBsAg-draagsters onder Nederlandse gravidarum (0,4) lager was ($P \leq 0,001$) dan onder buitenlandse gravidarum (4,7). Bij 9 kinderen van 23 positieve moeders hebben zij HBV-transmissie vastgesteld (7 kinderen van 7 HBeAg-positieve en 2 kinderen van 2 anti-HBe-positieve moeders); de etnische herkomst van de moeder bleek van geen belang te zijn voor de transmissie.

Hoewel er enige controversie bestond over het nut en het schema van de passieve immunoprofylaxe van

¹Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Gemeente Ziekenhuis, Arnhem.

²Provinciale Kruisvereniging Gelderland, Arnhem.

kinderen geboren uit HBsAg-positieve moeders, hebben de resultaten van het gecontroleerde onderzoek van REESINK e.a. (1979) dit nut bevestigd indien hyperimmune menselijke anti-HBs-immunoglobuline gegeven werd binnen 48 uur na de geboorte en dit maandelijks werd herhaald tot de 6e levensmaand. Zij hebben bij geen van de 21 met anti-HBs beschermde kinderen HBV-transmissie gezien, terwijl dit het geval was bij 5 van de 20 kinderen die geen passieve profylaxe hadden gekregen ($P \leq 0,02$). Nu verwacht mag worden dat de praktische toepassing van de actieve immunisatie met het geïnactiveerde en gezuiverde HBsAg-vaccin (SZMUNESS e.a. 1980) binnen niet te lange tijd een realiteit wordt (het dubbelblinde onderzoek met vaccin van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst te Amsterdam is begonnen), gaan de gedachten uit ook naar een gecombineerd passief/actief entingsschema voor de immunoprofylaxe (DICKIE e.a. 1981). De identificatie van de risicogroep blijft hierbij de voornaamste taak.

Om hieromtrent meer te weten te komen, onderzochten wij de sera van 5500 zwangeren (gezonden voor onderzoek naar rubella-antistoffen) op HBsAg met behulp van radioimmunoassay. HBsAg werd aangetoond bij 21 zwangeren (0,38%). Deze HBsAg-positieve sera werden verder onderzocht op HBeAg en anti-HBe met radioimmunoassay: 2 van de 17 bleken positief te zijn voor HBeAg; 14 van de 17 waren positief voor anti-HBe, 1 van de 17 negatief voor beide (in 4 gevallen was er onvoldoende serum voor dit nadere onderzoek). De raciale en (of) etnische distributie van HBsAg-positieve vrouwen was als volgt: vrouwen van mediterrane (hoofdzakelijk Turkse) afkomst: 13, vrouwen van Aziatische afkomst: 3 (van wie 1 HBeAg-positief was), vrouwen van Nederlandse afkomst: 5 (van wie 1 HBeAg-positief). Bij de 21 HBsAg-positieve vrouwen werd ook anti-HBc aangetoond.

Het verschil tussen de door ons gevonden prevalentie van HBsAg (0,38%), en die gevonden door YPMA e.a. (1979; 1,3%) zou verklaard kunnen worden door demografische factoren (o.a. lagere vertegenwoordiging in ons verzorgingsgebied van de populatie van mediterrane en Aziatische oorsprong en een lagere vertegenwoordiging van andere risicogroepen, bijv. minder drug-gebruiksters op het platteland dan in de stad). Hoe dan ook, de door ons gevonden prevalentie van HBsAg (ca. 1 op 250 zwangeren) overtreft aanzienlijk de positieve bevindingen voor lues-serologie (1 op 1200 zwangeren), die voor fenyketonurie (1 op 15000 pasgeborenen) en die voor hypothyreoïdie (1 op 3500 pasgeborenen).

De kans dat een kind HBsAg-drager zal worden, is in hoge mate afhankelijk van het HBeAg-positief zijn van de moeder (OKADA e.a. 1976). Dat wil niet zeggen dat de kinderen van HBeAg-negatieve (al dan niet anti-HBe-positieve) moeders geen gevaar lopen deze infectie te acquireren. Zo hebben YPMA e.a. (1979) bij 2 kinderen van anti-HBe-positieve moeders HBsAg gevonden (bij de een alleen in het navelstrengbloed;

bij de andere tot in de leeftijd van 2 jaar). TONG e.a. (1981) hadden bij 20 kinderen van 20 HBsAg-positieve moeders met acute hepatitis B de volgende bevindingen: bij 8 van de 10 HBeAg-positieve moeders werden de kinderen HBsAg-positief; dat was ook het geval bij de 3 kinderen van 3 HBeAg-negatieve/anti-HBe-negatieve moeders, maar beide kinderen van de 2 HBeAg-negatieve/anti-HBe-positieve moeders bleven HBsAg-negatief. Dezelfde auteurs hebben getracht – door langdurige observatie – te bepalen of de kinderen die vroeg in hun leven worden geïnfecteerd met het HBV en daarna chronische drager van HBsAg worden, kans lopen op een meer ernstige vorm van leverziekte. Zo hebben zij bij een groep van 8 kinderen, gevolgd gedurende een periode tot 10 jaar, bij wie in een leverbiopt vroeger chronisch-persisterende hepatitis was vastgesteld, bij 3 spinnaevi gezien, bij 3 anderen leververgroting en bij de 2 overigen beide afwijkingen. Hierbij kan ook aangetekend worden dat de hypothese dat een persisterende infectie met het HBV noodzakelijk lijkt voor het ontwikkelen van de meeste gevallen van primair levercelcarcinoom steeds meer ondersteuning lijkt te krijgen van epidemiologische onderzoeken (BLUMBERG en THOMAS LONDON 1981; PALMER BEASLEY e.a. 1981).

Behalve de eventuele gevolgen voor de individuele, perinataal besmette kinderen, blijft natuurlijk ook bestaan het belangrijke epidemiologische aspect van het daardoor vergrote reservoir van HBV-dragers in de samenleving. Indien er geen maatregelen worden genomen om de perinatale infectie met het HBV te voorkomen, zal naar alle waarschijnlijkheid ook het positieve effect van de vaccinatie met een HBsAg-vaccin kleiner worden wegens een steeds doorgaande toevoeging van nieuwe HBsAg-dragers aan de bestaande positieve populatie. Aangezien de kans om chronische HBsAg-drager te worden bij de kinderen van HBeAg-negatieve moeders niet helemaal uitgesloten is, dienen naar onze mening alle pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders in de eerste plaats passief beschermd te worden met het specifieke anti-HBs.

Het heeft onzes inziens daarom zin ernstig te overwegen om in Nederland de sera van alle zwangeren op HBsAg te gaan onderzoeken, zoals reeds door YPMA e.a. (1979) en REESINK e.a. (1979) werd aanbevolen. Uit praktische overwegingen zou dit onderzoek toegevoegd kunnen worden aan dat op lues- en anti-D-antistoffen, dat reeds routinematig geschiedt. De positieve bevindingen van HBsAg zouden dan verder gekarakteriseerd en geverifieerd moeten worden (bepaling van andere HBV-merkstoffen, zoals HBeAg en anti-HBe; herhaling van HBsAg-testen vlak voor de berekende datum van de bevalling, enz.). In nauwe samenwerking tussen de entadministraties van de Kruisverenigingen, vroedvrouwen, gynaecologen, huisartsen en kinderartsen zouden maatregelen getroffen kunnen worden: a. Instructie aan artsen en verloskundigen over de besmettelijkheid van HBsAg-

positief bloed bij de bevalling, zoals het dragen van handschoenen daarbij. b. Tijdige immunoprofylaxe van de pasgeborene. c. Uitgebreide informatie aan de (aanstaande) moeders.

LITERATUUR

- BLUMBERG, B. S. en W. THOMAS LONDON (1981) *New Engl. J. Med.* 304, 782.
DERSO, A. E., E. H. BOXALL, M. J. TARLOW e.a. (1978) *Brit. med. J.* 1, 949.
DICKIE, E. R., W. TH. LONDON, C. MERTEN e.a. (1981) *Lancet* 1, 1000.

VRAAG EN ANTWOORD

(De beantwoording van de in deze rubriek gestelde vragen berust op gegevens, ons verstrekt door daartoe geraadpleegde deskundigen)

Mag de patiënt met een ischemische hartziekte, die ook anti-arrhythmica inneemt, alcohol drinken?

Vraag 4. De laatste jaren mogen we ons in in toenemende mate verheugen over publikaties, waarin aangegeven wordt in welke mate alcohol gebruikt kan worden zonder veel schade aan de verschillende organen teweeg te brengen. Bij herhaling bereikt mij echter de vraag van high risk-patiënten met ischemische hartziekten, die onder meer anti-arrhythmica gebruiken, óf en in welke mate alcohol gebruikt mag worden.

Zijn hierover gegevens bekend resp. richtlijnen voor te geven?

Antwoord. Ook ten opzichte van dit aspect van het alcoholgebruik geldt dat tegen een matig gebruik weinig is in te brengen, maar dat overdaad schaadt. Alcohol verhoogt de weerstand in het coronaire stroombed, het is arytmogeen (ETTINGER e.a. 1978) en het vermindert de contractiekracht van het hart (AHMED 1973). Hoewel Heberden al op een specifiek anti-angineus effect van alcohol wees, is dat later nooit bevestigd (DUNNING 1978); dat neemt echter niet weg dat alcohol als sociaal acceptabel sedativum bij dergelijke patiënten van waarde kan zijn (FRIEDBERG 1966).

Chronisch overmatig alcoholgebruik induceert de microsomale enzymen in de lever, waardoor vele verschillende geneesmiddelen versneld worden afgebroken (IBER 1976; SELLERS en HOLLOWAY 1978; HARMAN e.a. 1979; Leading article 1980), doch de enige specifiek onderzochte anti-arrhythmica zijn de bèta-receptorblokkerende stoffen propranolol en sotalol (SOTANIEMI e.a. 1981); enige consequenties voor het doseringsbeleid blijkt dit echter niet te hebben (ORME 1981).

Bij combinatie met nitrieten (nitroglycerine!) zou potentieel een gevaarlijke hypotensie ontstaan (LINNOILA e.a. 1979), doch dit is nooit gericht onderzocht. In latere stadia kan bij chronische alcoholici enzym-

- OKADA, K., I. KAMIYAMA, M. INOMATA e.a. (1976) *New Engl. J. Med.* 294, 746.
PALMER BEASLEY, R., LU-YU HWANG, CHIA-CHIN LIN e.a. (1981) *Lancet* II, 1129.
REESINK, H. W., E. R. REERINK-BRONGERS, B. J. TH. LAFFEBER-SCHUT e.a. (1979) *Lancet* II, 436.
SZMUNESS, W., C. E. STEVENS, E. J. HARLEY e.a. (1980) *New Engl. J. Med.* 303, 833.
TONG, M. J., M. THURSBY, J. RAKELA e.a. (1981) *Gastroenterology* 80, 999.
YPMA, T.J., L. KATER, L. J. GERARDS e.a. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1820.

Juli 1981

remming ontstaan (HARMAN e.a. 1979), waardoor de afbraak van geneesmiddelen vertraagd wordt. Ook veroorzaakt alcoholmisbruik hypertriglyceridemie, en is daarmee een extra risicofactor voor patiënten met type IV-hyperlipoproteïnemie (ISSELBACHER 1977).

Evenals bij gezonden is een zeer matig sociaal gebruik van alcoholica bij hartpatiënten waarschijnlijk onschadelijk, doch een overmatig gebruik is vele malen riskanter.

- Literatuur:* AHMED, S. S., G. E. LEVINSON en T. J. REGAN (1973) *Circulation* 48, 378. – DUNNING, A. J. (1978) Hart, geneeskunde en samenleving. In: A. J. DUNNING, F. L. MEIJER en A. P. M. VERHEUGT, *Nederlands leerboek der cardiologie*. Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht. – ETTINGER, P. O., C. F. WU, C. DE LA CRUZ e.a. (1978) *Amer. Heart J.* 95, 555. – FRIEDBERG, C. K. (1966) *Diseases of the heart*. Saunders, Philadelphia. – HARMAN, A. W., D. B. FREWIN, B. G. PRIESTLY e.a. (1979) *Brit. J. clin. Pharmacol.* 7, 45. – IBER, F. L. (1976) *Clin. Pharmacol. Therap.* 22, 735. – ISSELBACHER, K. J. (1977) *New Engl. J. Med.* 296, 612. – Leading article (1980) *Brit. med. J.* 1, 507. – LINNOILA, M., M. J. MATTILA en B. S. KITCHELL (1979) *Drugs* 18, 299. – ORME, M. L. E. (1981) *Brit. med. J.* II, 1489. – SELLERS, E. M. en M. R. HOLLOWAY (1978) *Clin. Pharmacokin.* 3, 440. – SOTANIEMI, E. A., M. ANTILLA, A. RAUTIO e.a. (1981) *Clin. Pharmacol. Therap.* 29, 705.

INGEZONDEN

Prijsbewuste receptuur

Een tweede (en laatste) reactie mijnerzijds op vraag 41 (1981) en het antwoord van de redactie.

Eerst iets over de inschrijving van generieke producten. De redactie beschouwt 150 (van de ca. 2.900 farmaceutische preparaten) in drie jaar als een goede vordering. Ik niet, al ken ik de problemen van het registratie-college vermoedelijk beter dan de redactie. Het is goed dat dit keer bij de Begroting 1982 weer gevraagd is, hoe het met dit aantal staat. Het is te hopen dat het in totaal toch minder dan de aldus te berekenen 60 jaar gaat duren.

Het is onbegrijpelijk dat de redactie nog met verbruikscij-