

een 14-jarige jongen wijst op de juistheid van het gestelde in de laatste alinea van het commentaar van DE GEUS (2), waarin hij pleit voor de term „toxische-shocksyndroom” in plaats van „tamponziekte”.

Faagtypering werd uitgevoerd in het laboratorium van het RIV (dr. W.J. van Leeuwen) te Bilthoven, Nederland; enterotoxine F-bepaling geschiedde in het laboratorium van dr. M. Bergdoll, University of Wisconsin, Madison, USA.

#### LITERATUUR

- 1 KETEL, R. VAN (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 93.
- 2 GEUS, J. DE (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 95.

## VRAAG EN ANTWOORD

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

### *Varicosis, orale contraceptie en trombose-been*

Vraag 24. In hoeverre vormt varicosis een contra-indicatie voor het gebruik van orale anticonceptie, en een verhoogd risico voor het krijgen van een trombosebeen („diepe systeem”)?

Antwoord. De verhoogde kans op cardiovasculaire complicaties bij gebruik van orale contraceptiva is in enkele onderzoeken aangetoond. In 1978 verscheen een rapport uit de Royal College of General Practitioners, *Oral contraception study (J. roy. Coll. gen. Pract.* (1978) 28, 393) dat een analyse bevat van de relatie tussen orale anticonceptiva, veneuze trombose en varices. De conclusie is, dat, afhankelijk van de ernst van de varicosis, er een duidelijk grotere kans bestaat op oppervlakkige veneuze trombose, en een minder duidelijke verhoging van de kans op diepe venetrombose. Hierbij is gestandaardiseerd voor leeftijd, pariteit, rookgewoonten en sociale klasse. Het extra risico dat bij ernstige varicosis oppervlakkige trombose zal ontstaan, werd berekend op 32 per duizend per jaar; voor diepe venetrombose omstreeks 1 per duizend. Uit een later, Zweeds, onderzoek (*Lancet* (1980) I, 1079) bleek dat de kans op diepe en oppervlakkige trombose (ongeacht varicosis) kleiner werd naarmate het oestrogeengehalte van orale contraceptiva daalde. Daar de Engelse cijfers voor een deel gelden voor de periode waarin nog hogere doses oestrogenen werden gebruikt, zullen de risico's van varicose tegenwoordig geringer zijn dan toen is aangegeven.

Op grond van deze gegevens kan varicosis in het algemeen niet als een strikte contra-indicatie voor pilgebruik beschouwd worden. Het verhoogde risico van vooral oppervlakkige trombose moet bij de afweging van de vóór- en nadelen van verschillende contraceptiemethoden betrokken worden.

Het antwoord op het tweede deel van de vraag volgt

- 3 BERGDOLL, M., B. CRASS, R. REISER e.a. (1981) *Lancet* I, 1017.
- 4 SHANDS, K., G. SCHMID, B. DAN e.a. (1980) *New Engl. J. Med.* 303, 1436.
- 5 TOFTE, R. en D. WILLIAMS (1981) *Ann. intern. Med.* 94, 149.
- 6 FISHER, R., H. GOODPASTURE, J. PETERIE e.a. (1981) *Ann. intern. Med.* 94, 156.
- 7 NEILD, G. en J. CAMERON (1980) *Lancet* II, 1196.
- 8 GROSSMAN, R., R. HAMILTON, B. MORSE e.a. (1974) *New Engl. J. Med.* 291, 807.
- 9 MILLER, T., R. ANDERSON, S. LINAS e.a. (1978) *Ann. intern. Med.* 89, 47.

November 1981

voor een deel uit het bovenstaande. Bij primaire varicosis is het oppervlakkige systeem deficiënt, het diepe gewoonlijk intact. (Bij varicosis, secundair aan diepe veneuze trombose, ligt de zaak uiteraard anders, maar dit kan hier buiten beschouwing blijven.) Op die grond zou dus geen verhoogde kans op diepe trombose te verwachten zijn. Er is ons geen onderzoek bekend dat op de gestelde vraag een duidelijk antwoord geeft. Wel wordt hier en daar zonder voldoende argumentatie een verhoogd risico aangenomen. SIGG (*Varizen, Ulcus cruris und Thrombose*, bl. 113. Springer, Berlijn 1976) spreekt zich alleen over zwangeren uit. Hij vermeldt een 12 maal zo hoge frequentie van trombose bij zwangeren met varices als bij zwangeren zonder varices. Het is de vraag of deze uitspraak bij een moderne begeleiding van het kraambed nog geldt.

#### INGEZONDEN

### *Welk salicylpreparaat remt de trombocyten-aggregatie?*

Uw antwoord op vraag 10 (1982) over salicylpreparaten en trombocytenaggregatieremmers kunnen wij wat Enterosalicyl betreft beamen. Onze artsenbezoekers, regelmatig geconfronteerd met dit onjuiste gebruik, delen het bovenstaande dan ook aan de artsen mee.

Ten aanzien van het tweede gedeelte van de beantwoording hebben wij twee vragen: U spreekt over twijfelachtige werking van gebufferde acetylsalicylzuurpreparaten of verwerking ervan in retard vorm: (1) welke preparaten bedoelt u, en (2) kunt u ons hierover literatuur sturen of literatuurreferenties opgeven?

*Literatuur:* Vraag 10 (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 490.

Zoetermeer, maart 1982

R. RUSCHE,  
A.F. SPRUIJT,  
ICN Pharmaceuticals  
Holland B.V.

Er van uitgaande dat slechts onveranderd acetylsalicylzuur (ASA) in het plasma bepalend is voor het remmende effect op de trombocytenuitstroom, zijn slechts ASA-preparaten die voldoende hoge ASA-spiegels in het plasma veroorzaken geschikt voor de tromboseprophylaxe. Hoewel over de meeste in ons land verkrijgbare ASA-preparaten (met uitzondering van Aspirine en Alka-Seltzer) praktisch geen metabole en kinetische gegevens bekend zijn, wordt in de internationale literatuur reeds lang twijfel uitgesproken over de farmacotherapeutische ratio van de samenstelling van matig gebufferde ASA-preparaten, dan wel preparaten met vertraagde vrijzetting van het werkzame bestanddeel. Zo is bijv. niet aangetoond dat de Amerikaanse preparaten Bufferin en Ascriptin sneller oplossen, minder maagirritatie veroorzaken of sterker werkzaam zijn dan Aspirine<sup>6,10</sup>; er zijn grote verschillen in oplosbaarheid en biologische beschikbaarheid<sup>12</sup>, en zij geven lagere ASA-spiegels dan Aspirine<sup>2</sup>. Wordt ASA echter in opgeloste vorm, zoals in sterk gebufferde bruistabletten, ingenomen, dan verschillen de plasmaspiegels van onveranderd ASA niet van die welke gevonden worden na het innemen van een gelijke dosis Aspirine<sup>11</sup>. ASA wordt uit deze preparaten voor ca. 30% in ongesplitste vorm door de maagwand geresorbeerd. Worden ASA-preparaten echter gelijktijdig met de maaltijd ingenomen, dan worden deze, vooral als de maaltijd koolhydraatrijk is, minder goed in de maag geresorbeerd, en getransporteerd naar het alkalische milieu van de darm, waar het ASA-molecuul uiteenvalt en als salicylzuur wordt geresorbeerd. De ASA-spiegel in het plasma is dan aanzienlijk lager<sup>9</sup>. Ook enteric coating, zoals bij de Canadese preparaten Novasin, Entrophen en Ecotin, leidt tot vertraging van de resorptie, met als gevolg veel lagere of zelfs onmeetbare ASA-spiegels<sup>2</sup>.

Enteric-coated preparaten veroorzaken vrijwel geen maagirritatie of occult bloedverlies<sup>7,10</sup>, maar zij worden vooral bij volle maag slecht en langzaam geresorbeerd<sup>3,5</sup>. Preparaten met vertraagde vrijzetting, hetzij op basis van een harsmatrix, hetzij bestaande uit met was gecoat microkorrels, worden eveneens veel trager geresorbeerd, doch de resorptiesnelheid is iets minder afhankelijk van de vullingstoestand van de maag<sup>3,4</sup>, doch ook zij geven lage spiegels van onveranderd ASA in het plasma<sup>8</sup>. Behalve voor de chronische behandeling van reumatoïde aandoeningen hebben deze preparaten slechts nadelen t.o.v. normale Aspirine of sterk gebufferde en oplosbare preparaten.

Recent werd bovendien de aandacht gevestigd op de levensgevaarlijke sluipende intoxicatiebeelden die dergelijke preparaten in overdosis kunnen veroorzaken<sup>1,13</sup>.

Bij toepassing van ASA als trombocytenuitstroomremmer dient dus de voorkeur gegeven te worden aan normale Aspirine of aan sterk gebufferde oplosbare preparaten.

*Literatuur:* <sup>1</sup>Annotation. Poisoning with enteric-coated aspirin. *Lancet* 1981;II:130. – <sup>2</sup>Biggs, DF, Coutts, RT, en Walter, LJ. A note on the bioavailability of five Canadian brands of acetylsalicylic acid tablets. *Can J Pharm Sci* 1977;12:23-25. – <sup>3</sup>Bogentoft, C, Carlsson, I, Ekenved, G, en Magnusson, A. Influence of food on the absorption of acetylsalicylic acid from enteric-coated dosage forms. *Europ J Clin Pharmacol* 1978;14:351-356. – <sup>4</sup>Brooks, PM, Roberts, MS, en Patel, B. Pharmacokinetics of sustained-release aspirin. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:337-339. – <sup>5</sup>Clark, RL, en Lasagna, L. How reliable are enteric-coated aspirin preparations? *Clin Pharmacol Therap* 1965;6:568-574. – <sup>6</sup>DeKornfeld, TJ, Lasagna, L, en Frazier, TM. A comparative study of five proprietary analgesic compounds. *J Amer Med Ass* 1962;182:1315-1318. – <sup>7</sup>Hoftiezer, JW, Silvano, R, Burks, M, en Ivey, KJ. Comparison of the effects of regular and enteric-coated aspirin on gastroduodenal mucosa of man. *Lancet* 1980;II:609-611. – <sup>8</sup>Hollister, LE. Measuring meaurin: Problems of oral prolonged-action medications. *Clin Pharmacol Therap* 1972;13:1-5. – <sup>9</sup>Koch, PA, Schultz, CA, Wills, RJ, Hallquist, SL, en Welling, PG. Influence of food and fluid ingestion on aspirin bioavailability. *J Pharm Sci* 1978;67:1533-1535. – <sup>10</sup>Lanza, FL, Royer, GL, en Walter, LJ. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *New Engl J Med* 1980;303:136-137. – <sup>11</sup>Mason, WD, en Winer, N. Kinetics of aspirin, salicylic acid, and salicylic acid following oral administration of aspirin as a tablet and two buffered solutions. *J Pharm Sci* 1981;70:262-264. – <sup>12</sup>Nayak, RK, Smyth, RD, Polk, A, Herczeg, T, Carter, V, Visalli, AJ, en Reavey-Cantwell, NH. Effects of antacids on aspirin dissolution and bioavailability. *J Pharmacokin Biopharm* 1977;5:597-613. – <sup>13</sup>Todd, PJ, Sills, JA, Harris, F, en Cowen, JF. Problems with overdoses of sustained-release aspirin. *Lancet* 1981;I:777.

REDACTIE

## INGEZONDEN

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

### *Oproep aan alle verplichte deelnemers van de pensioenfondsen voor huisartsen en medische specialisten*

Onder deze titel verscheen in nr. 16 van dit tijdschrift een advertentie (bl. 22-25) van de Actiegroep Artsenpensioen waar wij namens het bestuur van de Stichting Gemeenschappelijk Beheer en Administratie Beroepspensioenfondsen Artsen gaarne op willen reageren.

Dat de verplichte pensioenregelingen voor velen een (financiële) ramp zouden zijn, is – vriendelijk gezegd – een

nogal „gekleurde” mededeling. Daarmee schaarde deze actiegroep zich onder de vele „soortgenoten” die als gemeenschappelijk hoofdkenmerk eenzijdigheid in hun vaandel dragen. Dat laat echter onverlet dat besturen en directie hun signaal van onvrede wel degelijk serieus opvatten. Zo heeft er vorig jaar al een uitvoerig overleg met de actiegroep plaatsgevonden. Daarbij is zeer veel informatie verstrekt: niet alleen door besturen en directie, maar ook door de actuaris en advocaat van de pensioenfondsen. Daarom is het des te betreurenswaardig dat deze actiegroep die informatie volstrekt negeert. Bovendien worden allerlei zaken aangehaald die irrelevant zijn, waardoor een uitermate onzuiver beeld ontstaat. Een dergelijke onzuivere