

- ¹ Bos JD. Diagnostiek, behandeling en nacontrole van patiënten met een treponematose, in het bijzonder syfilis. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1772-5.
- ² Notowicz A. Behandeling en beleid bij syfilis. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1775-6.
- ³ Centers for Disease Control. Guidelines for sexually transmitted diseases. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 589-605.
- ⁴ Schroeter AL, Lucas JB, Price EV, et al. Treatment for early syphilis and reactivity of serologic tests. JAMA 1972; 221: 471-6.
- ⁵ Perdrup A, Jorgensen BB, Pedersen NS. The profile of neurosyphilis in Denmark. A clinical and serological study of all patients in Denmark with neurosyphilis disclosed in the years 1971-1979 incl. by Wassermann reaction in the cerebrospinal fluid. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1981; Suppl 96: 3-14.
- ⁶ Lowhagen GB, Brorson JE, Kaijser B. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid and serum after intramuscular, intravenous and oral administration to syphilitic patients. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1983; 63: 53-7.
- ⁷ Polnikorn N, Witoonpanich R, Vorachit M, Vejjajiva S, Vejjajiva A. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid after different treatment regimens for syphilis. Br J Vener Dis 1980; 56: 363-7.

- ⁸ Lowhagen GB, Andersson M, Blomstrand C, Roupe G. Central nervous system involvement in early syphilis. Part I. Intrathecal immunoglobulin production. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1983; 63: 409-17.
- ⁹ Stockli HR. Neurosyphilis heute. Dermatologica 1982; 165: 232-48.
- ¹⁰ Muller F, Moskophidis M. Estimation of the local production of antibodies to *Treponema pallidum* in the central nervous system of patients with neurosyphilis. Br J Vener Dis 1983; 59: 80-4.
- ¹¹ Wiesel J, Rose DN, Silver AL, Sacks HS, Bernstein RH. Lumbar puncture in asymptomatic late syphilis. An analysis of benefits and risks. Arch Intern Med 1985; 145: 465-8.
- ¹² Dunlop EMC, Al-Segaily SS, Houang ET. Production of treponemacidal concentration of penicillin in cerebrospinal fluid. Br Med J 1981; 283: 646.
- ¹³ Liedmeier TG. Depocilline uit de handel genomen. Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 1260.
- ¹⁴ Anonymus. Plugging the penicillin leak with probenecid. Lancet 1984; ii: 499.
- ¹⁵ Faber WR, Bos JD, Rietra PJGM, Fass H, Eijk RVW van. Treponemacidal levels of amoxicillin in cerebrospinal fluid after oral administration. Sex Transm Dis 1983; 10: 148-50.
- ¹⁶ Schoth PE, Wolters EChMJ. Penicillin levels in cerebrospinal fluid and serum during i.v. treatment of neurosyphilis. Clin Neurol Neurosurg 1985; ter perse.

April 1985

Hepatitis B-vaccinatie; toediening in arm of bil?

J.M.D. GALAMA EN M. DANIËLS-BOSMAN

Een in 1984 voltooid vaccinatieprogramma om risicogroepen onder het ziekenhuispersoneel tegen hepatitis B te beschermen bleek in ons ziekenhuis teleurstellende resultaten op te leveren. Het gebruikte vaccin was H-B-Vax van Merck Sharp en Dohme (MSD). De enting geschiedde volgens de richtlijnen van MSD door intramusculaire toediening van 1 ml entstof (20 µg HBsAg), met volg doses na 1 en 6 maanden. Gekozen was voor de bilspeer als toedieningsplaats. Bij slechts 77 procent van de 124 vrouwen die zijn onderzocht bleek zich een beschermend niveau aan antistoffen te hebben gevormd (anti-HBs < 10 IE/l; Ausab, Abbott); op 112 mannen was het percentage 83 (tabel). Leeftijdverdeling en tijdsverloop tussen vaccinatie en onderzoek (1-3 maanden) leverden geen aanknopingspunt op om het teleurstellende resultaat te kunnen verklaren. Bovendien viel op dat zich bij de vrouwen minder goed antistoffen vormden dan bij de mannen, hetgeen volgens de literatuur omgekeerd zou moeten zijn.¹

Op zoek naar een verklaring voor de afwijkende resultaten stuitte we op een artikel van Cockshott et al. uit 1982 waarin aandacht wordt besteed aan de toedieningsplaats voor intramusculaire injectie.² Of een injectie in de spier terechtkomt, danwel in het subcutane vetweefsel, hangt uiteraard af van de dikte van de subcutane vetlaag en van de lengte van de gebruikte naald. Bij toediening van een intramusculaire injectie in de bil blijkt de vrouw duidelijk in het

Zie ook het artikel op bl. 1237.

nadeel ten opzichte van de man. Bovendien blijkt uit genoemd onderzoek dat het merendeel van de injecties zowel bij vrouwen (95%) als bij mannen (85%) in het subcutane vet belandt. Van nadeel kan men pas met stelligheid spreken indien het toegediende middel bij depositie in subcutaan vetweefsel niet de gewenste werking heeft. Uit zeer recent onderzoek, gepubliceerd door het Center for Disease Control, Atlanta,³ zou men kunnen afleiden dat dit inderdaad het geval is voor het HB-vaccin van MSD: na vaccinatie in de bilspeer blijkt de antistofvorming slechter te zijn dan na vaccinatie in de bovenarm. (De veldonderzoeken met het MSD-vaccin zijn indertijd verricht met injecties in de bovenarm.)

Hoewel genoemde resultaten nog als voorlopig worden beschouwd, lijkt de boodschap duidelijk: de voorkeursplaats voor intramusculaire toediening van geïnactiveerd vaccin, zoals het HB-vaccin, is de bovenarm en niet de bil. Dit standpunt is reeds eerder verwoord door de Advisory Committee on Immunization Practices en geldt alleen voor volwassenen.⁴

RESULTAAT VAN DE ANTI-HBS-BEPALING BIJ 236 PERSONEELSLEDEN, ALLEN GEZOND EN GEMIDDELD 32 JAAR OUD

	Negatief	< 10 IE*	10-50 IE	50-100 IE	100 IE
Vrouwen	25	3	7	9	80
Mannen	15	4	10	6	77
Totaal	40	7	17	15	157

*IE: internationale eenheden/l, Ausab EIA, Abbott.

Ziekenhuis St. Annadal, afd. Medische Microbiologie, Postbus 1918, 6201 BX Maastricht.

Dr. J.M.D. Galama, medisch viroloog; dr. M. Daniëls-Bosman, medisch bacterioloog.

Correspondentie-adres: dr. J.M.D. Galama.

¹ Deinhardt F. Aspects of vaccination against hepatitis B; passive-active immunization schedules and vaccination response in different age groups. *Scand J Infect Dis* 1983; 38 (suppl): 17-23.

² Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET. Intramuscular or intralipomatous injections? *N Engl J Med* 1982; 307: 356-8.

³ McLean AA, Guen HA, Scolnick EM, MSD. Hepatitis Branch, Division of Viral Diseases, Center for Infectious Diseases, CDC. Suboptimal response to hepatitis B vaccine given by injection into the buttock. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1985; 34: 105-13.

⁴ Advisory Committee on Immunization Practices. General recommendations on immunization. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1983; 32: 1-17.

Maart 1985

ARTS EN SAMENLEVING

De geschiedenis van de quinolinen

IVAN WOLFFERS

Dit voorjaar nam Ciba-Geigy wereldwijd haar clioquinol bevattende produkten uit de handel; een mijlpaal in de geschiedenis van dit produkt. Een geschiedenis die berucht is geworden en die zeker de moeite waard is om te overzien. Nog niet zo lang geleden werd ook in Nederland aan patiënten die naar een mediterraan land op vakantie gingen, door hun arts het clioquinol bevattende middel Mexaform geadviseerd als probaat medicijn tegen „olijfoliediarree”.

Clioquinol werd rond 1920 geïntroduceerd als een desinfectans voor uitwendig gebruik. Vanaf 1929 werd het ook inwendig gebruikt om amoeben-dysenterie te bestrijden, waartegen het zeer effectief bleek te zijn. In die tijd had de geneesmiddelenmarkt zich nog niet ontwikkeld zoals we haar vandaag de dag kennen. Geneesmiddelen hoefden niet per se op grote schaal gebruikt te worden wilde het bedrijf niet failliet gaan en de marketing van farmaceutische produkten was nog niet zo intensief als thans. Dat werd anders tussen 1950 en 1965. Bedrijven zochten naar meer mogelijkheden om hun produkten een zo ruim mogelijke indicatie te verschaffen. Voor clioquinol leek de aangewezen indicatie die van een algemeen middel tegen diarree. Hoewel het aanvankelijk alleen als amoebicidum werd gebruikt, kwam met de introductie van Entero-Vioform en Mexaform voor inwendig gebruik door het Zwitserse bedrijf Ciba-Geigy het gebruik van clioquinol als algemeen stopmiddel in zwang.

Miljoenen mensen over de gehele wereld kwamen met dit middel in aanraking, waardoor ook de ongewenste verschijnselen aan het licht kwamen. Na enige tijd werd in Japan aan het eind van de jaren zestig opvallend vaak een „nieuwe ziekte” waargenomen: subacute myelo-optico-neuropathie (SMON). In de pers werd aangenomen dat het een virusziekte was. Bij SMON is sprake van degeneratie van de achterstrengen van het ruggemerg en van de gezichtsenuw. Belangrijk voor het stellen van de diagnose zijn de prodromale verschijnselen. De ziekte begint met

darmklachten, waarna de neurologische verschijnselen acuut of subacuut volgen. Opvallend bij de neurologische verschijnselen is de sensibiliteitsstoornis: bilateraal, symmetrisch en lateraal. Alsof de patiënt kiezels in zijn voetzolen heeft. Soms is er een strak gevoel in de onderbenen. Bij 50% van de patiënten zijn er motorische stoornissen; bij 20 tot 40% zijn er gezichtsstoornissen en bij 2,5% leidt SMON tot volledige blindheid.¹

In Japan veroorzaakte SMON vooral op sociaal gebied enorme problemen. Enkele patiënten pleegden zelfmoord. Anderen verloren de capaciteit om te werken.² Omdat het aantal patiënten met SMON zo enorm toenam, stelde het Japanse ministerie voor Gezondheid en Welzijn in 1969 een commissie samen die zich met de geheimzinnige virusziekte moest bezighouden. In mei 1970 bleken twee patiënten met SMON groene urine te produceren. Professor Tamura isoleerde uit het groene pigment afbraakprodukten van clioquinol.³ Dat was de eerste aanwijzing voor een verband tussen het gebruik van clioquinol en SMON.

Dat clioquinol met dergelijke bijverschijnselen in verband gebracht kon worden was niet werkelijk nieuw. Al in 1954 en 1955 had de Food and Drug Association (FDA) in de Verenigde Staten gewaarschuwd tegen het gebruik van clioquinol voor gevallen van eenvoudige diarree.⁴ De FDA eiste van Ciba-Geigy dat het zich wat betreft de indicatie zou beperken tot bestrijding van amoeben-dysenterie. Het conflict tussen het bedrijf en de FDA duurde vele jaren en eindigde uiteindelijk met het vrijwillig uit de handel nemen van clioquinol bevattende produkten door het Zwitserse bedrijf. Ook in Nederland werd in een vrij vroeg stadium het verband tussen clioquinol-gebruik en neurotoxische verschijnselen gemeld.⁵⁻⁷ Overigens was ook Ciba-Geigy zelf op de hoogte van de aan het middel verbonden risico's. In proeven bij honden was gebleken dat door toediening van clioquinol SMON-achtige verschijnselen konden worden opgewekt.⁴

De Japanse SMON-commissie begon haar onderzoek, en al spoedig werd het verband tussen clioqui-

Ivan Wolffers, Middellaan 11, 3721 PG Bilthoven.