



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Niet meer klachten bij mefloquinegebruik dan bij malariaprofylaxe met andere middelen

Cobelens, F.G.J.; van Thiel, P.P.A.M.

#### Publication date

1997

#### Published in

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

#### Citation for published version (APA):

Cobelens, F. G. J., & van Thiel, P. P. A. M. (1997). Niet meer klachten bij mefloquinegebruik dan bij malariaprofylaxe met andere middelen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 794-795.

#### General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

zorgprogramma's zoals griepvaccinatie ook consequenties hebben voor het aantal huisartsen en ziekenhuisbedden. In feite gaat onze aanpak hiervan uit en zou met flankerend beleid hierop geanticipeerd kunnen worden.

Het is van belang dat een gestandaardiseerde methode voor kosteneffectiviteitsanalyse wordt gebruikt om analyses van verschillende gezondheidszorgprogramma's te kunnen vergelijken, zoals wij doen in de laatste tabel van het artikel. Een gestandaardiseerde set van prijzen maakt hiervan onderdeel uit. De gehanteerde prijzen zijn f 1162,- voor een ziekenhuisverpleegdag volgens het Financieel Overzicht Zorg 1995, f 31,50 voor een huisartsconsult (gemiddelde over ziekenfonds en particulier verzekerden) en gemiddeld f 24,- per patiënt voor medicatie. Het geschatte aantal met influenza samenhangende ziekenhuisverpleegdagen volgens SIG Zorginformatie (Utrecht) bedraagt 26.000, zoals aangegeven in onze tabel 3. Amerikaans onderzoek geeft echter aan dat ziekenhuisregistraties mogelijkwijs een onderschatting geven van het werkelijke aantal met influenza samenhangende verpleegdagen.<sup>1</sup> Zoals aangegeven in het rapport,<sup>2</sup> hebben wij bij de berekening van de totale kosten een verhoging voor de verpleegdagen toegepast conform dit Amerikaanse onderzoek. De kosten per gewonnen levensjaar op basis van uitsluitend de geregistreerde ziekenhuisverpleegdagen bedragen f 14.200,- voor de situatie waarin met name de risicogroepen worden gevaccineerd en f 19.800,- indien het vaccinatieprogramma uitgebreid wordt naar alle 65-plussers in Nederland.

#### LITERATUUR

<sup>1</sup> Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980;112:798-811.

<sup>2</sup> Reinders A, Postma MJ, Sprenger MJW. Kosteneffectiviteitsanalyse van vaccinatie tegen influenza in Nederland. RIVM-rapport nr 4315011007. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1996.

M.J. POSTMA

A. REINDERS

M.J.W. SPRENGER

Bilthoven, april 1997

### *Sekseverschillen in gezondheidsbeleving*

Met plezier heb ik het artikel van Gijsbers van Wijk en Kolk gelezen (1997;283-7). De auteurs betogen dat vrouwen hun gezondheid als slechter percipiëren dan mannen. De arbeidsongeschiktheidscijfers doen vermoeden dat vrouwen bovendien ook eerder dan mannen beperkingen in activiteiten ervaren. Ter illustratie daarvan het volgende.

Onder meer als gevolg van de vergrijzing van de beroepsbevolking stijgt het aantal arbeidsongeschikten weer sinds oktober 1996. Vrouwen hebben daarin een relatief groot aandeel. Dit heeft twee oorzaken. De laatste jaren zijn vrouwen meer aan het arbeidsproces gaan deelnemen, waardoor de populatie 'at risk' is toegenomen. Maar bovendien hebben vrouwen een hoger arbeidsongeschiktheidsrisico dan mannen. Dat verschil is nogal imponerend. In 1996 was 50% van alle nieuwe arbeidsongeschikten vrouw, terwijl vrouwen maar 38% van de verzekerde beroepsbevolking uitmaken. Het arbeidsongeschiktheidsrisico bedroeg in 1996 1% voor mannen en 1,5% voor vrouwen. Tot de leeftijd van 40 jaar was het verschil nog groter: 0,5% voor mannen tegen 1,2% voor vrouwen. Dat betekent dat het arbeidsongeschiktheidsrisico van vrouwen tot de middelbare leeftijd 2,4 maal zo groot is als dat van mannen.

Een deel van de achtergronden is vermoedelijk van sociaal-economische aard. Vrouwen zijn vooral werkzaam in de gezondheidszorg en de dienstensector. Deze bedrijfstakken kennen een hoog arbeidsongeschiktheidsrisico. Vrouwen werken

vaker in lagere functies, waarvoor hetzelfde geldt. Mogelijk speelt de dubbele belasting in huishouden en werk een rol. Bij ziekteverzuim is de kans op werkhervatting voor vrouwen kleiner dan voor mannen, zodat relatief veel vrouwen een beroep doen op de Wet op de Arbeidsongeschiktheidsverzekering (WAO). Opvallend is dat vrouwen vaker dan mannen arbeidsongeschikt worden wegens psychische klachten. Arbeidsongeschiktheid wegens ziektebeelden als het chronische-moeheidsyndroom en fibromyalgie komt overwegend bij vrouwen voor. Dit is een aanwijzing dat de door de auteurs gesignaleerde verschillen in perceptie van de eigen gezondheid ook voorkomen bij het arbeidsongeschikt worden.

De auteurs maken aannemelijk dat somatisatie een rol speelt. Zij betogen dat dit artsen niet van de plicht ontslaat klachten serieus te onderzoeken, omdat er sprake kan zijn van een somatische of een psychische ziekte. Onbedoeld wekt dit het misverstand dat chronische gezondheidsklachten waarvoor geen duidelijke oorzaak gevonden wordt als 'geen ziekte of gebrek' dan wel als aggraving of simulatie terzijde gelegd kunnen worden.

De literatuur over somatisatie beveelt aan klachten altijd serieus te nemen, dit in combinatie met een activerende en planmatige aanpak, oog voor de betekenis van de klacht en het aanspreken van patiënten op wat zij nog wél kunnen. Dit zijn voornamelijk empirische opvattingen. Een boeiende vraag blijft in hoeverre de interactie met de omgeving – waaronder gezondheidszorg en sociale verzekeringen – bijdraagt aan de perceptie van bepaalde klachten en beperkingen en vooral aan het voortduren daarvan.

S. KNEPPER

Almere, februari 1997

### *Niet meer klachten bij mefloquinegebruik dan bij malariaprofylaxe met andere middelen*

Wolters et al. concluderen op grond van hun vergelijkend onderzoek onder reizigers naar klachten na chemoprofylaxe ter voorkoming van malaria dat de veelgenoemde (psychische) bijwerkingen van mefloquine niet konden worden bevestigd en dat gezondheidsklachten vaker voorkomen bij gebruikers van proguanil en chloroquine dan bij gebruikers van mefloquine (1997;331-4). Tegen deze interpretatie zijn enkele bezwaren in te brengen.

Het eerste is van statistische aard. De gevonden incidenties onder mefloquinegebruikers van duizeligheid, wazig zien, slaapproblemen en somberheid, variërend van 5 tot 13%, komen overeen met die welke in de literatuur worden vermeld.<sup>1</sup> Deze bedragen het 2- tot 3-voudige van die onder de deelnemers zonder malariaprofylaxe. Dat deze verschillen niet significant zijn en dat verhoogde incidenties bij mefloquinegebruik niet kunnen worden bevestigd, hangt ons inziens niet zozeer samen met de kans op deze bijwerkingen als wel met de kleine omvang van de onderzoekspopulatie. Wanneer wij uitgaan van te verwachten incidenties van dergelijke klachten onder mefloquinegebruikers van 10%, heeft dit onderzoek een onderscheidend vermogen ('power') van slechts 16% om een 2-voudig lagere incidentie in de controlegroep als significant verschil te detecteren. Voorts kan sprake zijn van belangrijke vertekening door de reisbestemming. De keuze van het prophylacticum wordt primair bepaald door de bestemming en van de klachten die frequent door de onderzoeksdeelnemers werden gerapporteerd, zoals diarree, braken en koorts, hangt de incidentie met de reisbestemming samen.<sup>2</sup> In een Nederlands prospectief onderzoek onder 922 tropenreizigers bleek het cumulatieve risico op diarree (met of zonder braken) na correctie voor de malariaprofylaxe significant hoger onder reizigers naar

Egypte en het Indiase subcontinent dan naar andere gebieden (F.G.J.Cobelens, schriftelijke mededeling, 1993); voor deze beide bestemmingen was ten tijde van het onderzoek van Wolters et al. proguanil het prophylacticum van eerste keus. Zonder stratificatie naar reisbestemming zijn de gepresenteerde gegevens dan ook niet goed te interpreteren.

Een laatste bezwaar is dat van selectiebias. De voornaamste indicatie voor gebruik van de combinatie proguanil-chloroquine (het blijft onvermeld welk percentage van de proguanilgebruikers tevens chloroquine voorgeschreven kreeg) is het bestaan van contra-indicaties voor het gebruik van mefloquine. Deze omvatten onder meer eerdere ernstige reacties op dit middel. Ook een anamnese van niet-ernstige, reële of veronderstelde, bijwerkingen bij eerder gebruik van mefloquine is in onze ervaring niet zelden reden tot voorschrijven van proguanil-chloroquine. De hogere frequentie van klachten bij gebruikers van proguanil-chloroquine zou dus ten dele aan een hogere achtergrondfrequentie van gezondheidsklachten kunnen worden toegeschreven. Helaas blijft onduidelijk voor hoeveel van de proguanil-chloroquine-gebruikende deelnemers dit het geval kan zijn geweest.

De vraag of bijwerkingen vaker voorkomen bij gebruik van mefloquine dan bij andere middelen die gebruikt worden als malariaprofylaxe is, mede gezien de ophef in zowel publieke als professionele media,<sup>3</sup> relevant. Ons inziens kan deze vraag met de door Wolters et al. gepresenteerde gegevens echter niet betrouwbaar worden beantwoord. Hiervoor is vergelijkend onderzoek van aanzienlijk grotere omvang vereist, waarbij de potentiële selectiebias bij voorkeur door gerandomiseerde toewijzing van het prophylacticum wordt vermeden. Wij realiseren ons evenwel dat dit met een reeds op grote schaal geadviseerd middel niet eenvoudig is.

#### LITERATUUR

- 1 Phillips-Howard PA, Kuile FO ter. CNS adverse events associated with antimalarial agents. Fact or fiction? *Drug Saf* 1995;12:370-83.
- 2 Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schär M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987;156:84-91.
- 3 Cook GC. Malaria prophylaxis. Mefloquine toxicity should limit its use to treatment alone [letter]. *BMJ* 1995;311:190-2.

F.G.J. COBELENS  
P.P.A.M. VAN THIEL

Amsterdam, februari 1997

Met belangstelling heb ik het artikel gelezen van collega Wolters et al. (1997;331-4). Het is natuurlijk mooi dat de onderzochte gebruikers van mefloquine als malariaprofylaxe minder bijwerkingen meldden dan de gebruikers van proguanil en chloroquine. De ernst der bijwerkingen van eerst- en laatstgenoemde geneesmiddelen is echter niet vergelijkbaar. Dat gebruikers van chloroquine en proguanil de meeste gezondheidsklachten hadden, is geheel in tegenspraak met voortgaande publicaties over ernstige neveneffecten van mefloquine;<sup>1</sup> ook bij door mij geadviseerde tropengangers zie ik een ander beeld. Indien bijwerkingen van mefloquine worden gemeld, dan hebben die een ernstige vorm, zoals: voorheen nooit opgetreden enuresis nocturna bij een volwassene; onbedwingbare huilbuien zonder valide aanleiding, zware depressie en slapeloosheid. Onlangs heb ik in Tanzania een emotioneel ontredder medische student mogen opvangen die ook mefloquine gebruikte. De klachten verdwenen na staken van dit middel. Dergelijke ernstige bijwerkingen heb ik nooit waargenomen bij de middelen proguanil en chloroquine.

Teneinde persoonlijk leed, de voortgang van een project en ook het in duigen vallen van een kostbare vakantie te voorkomen is een zorgvuldige advisering voor vertrek noodzakelijk.

Bij een vooralsnog selecte groep tropenreizigers kan dan eventueel uitgeweken worden naar andere middelen. Zo blijkt doxycycline als malariachemoprophylaxe veelal goed verdragen te worden en zeer betrouwbaar te zijn.<sup>2,3</sup>

#### LITERATUUR

- 1 McBride SR, Lawrence CM, Pape SA, Reid CA. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with mefloquine antimalaria prophylaxis. *Lancet* 1997;349:101.
- 2 Shanks GD, Roessler P, Edstein MD, Rieckmann KH. Doxycycline for malaria prophylaxis in Australian soldiers deployed to United Nations missions in Somalia and Cambodia. *Mil Med* 1995;160:443-5.
- 3 Bradley DJ, Warhurst DC. Malaria prophylaxis: guidelines for travellers from Britain. Malaria Reference Laboratory of the Public Health Laboratory Service, London. *BMJ* 1995;310:709-14.

P.A.M. DE BEER

Geleen, februari 1997

Wij danken de collegae Cobelens en Van Thiel en collega De Beer voor hun reactie. Wij zijn het met eerstgenoemden eens dat om voor weinig voorkomende klachten een significant verschil tussen groepen aan te tonen, inderdaad een groter onderzoek nodig is dan het onze. Niettemin vonden wij het van belang te vermelden dat klachten zoals duizeligheid en slaapproblemen ook volgens ons onderzoek bij slechts een klein percentage van de mefloquinegebruikers voorkomen en niet, zoals wel eens gesuggereerd werd in de lekenpers, bij het overgrote deel van hen.

In ons artikel hebben wij geen causaal verband gelegd tussen proguanilgebruik al dan niet in combinatie met chloroquine en klachten zoals braken, diarree en koorts. Derhalve is er geen sprake van vertekening. Zoals wij reeds aangaven, kunnen deze klachten inderdaad samenhangen met de reisbestemming. Dit hebben wij niet nader onderzocht.

Het aantal personen dat zowel proguanil als chloroquine gebruikte, was relatief gering, namelijk 15% van de totale groep. De meest voorkomende reden om in plaats van mefloquine de combinatie proguanil en chloroquine te adviseren, was het gebruik van bepaalde categorieën cardiovasculaire middelen die ten tijde van het onderzoek een contra-indicatie vormden voor mefloquinegebruik. De invloed van selectiebias is hierdoor te verwaarlozen. Tussen de groepen gebruikers van proguanil alleen en van de combinatie proguanil en chloroquine was nauwelijks verschil in de uitkomstvariabelen. Daarom is deze groep als een geheel beschouwd.

Wij zijn het geheel met de brieftschrijvers eens dat onderzoek van grotere omvang een bijdrage kan leveren aan de beantwoording van resterende vragen aangaande malariaprofylaxe en bijwerkingen daarvan.

De ernstige bijwerkingen die De Beer beschrijft, komen voor bij 1:13.000 gebruikers, zoals wij in ons artikel al aangaven. Dergelijke incidenten zijn natuurlijk zeer betreurenswaardig. De alternatieven zoals onvoldoende bescherming tegen malaria bij proguanil-chloroquinegebruik in resistentiegebieden of fotosensitiviteit bij doxycyclinegebruik zijn echter ook niet verkiezelijk.

Op grond van eerdere publicaties en ons onderzoek zien wij geen reden om af te wijken van de huidige landelijke richtlijnen voor malariaprofylaxe. Wij zijn het echter geheel met De Beer eens dat een zorgvuldige advisering vóór vertrek noodzakelijk is om voor iedere reiziger het meest geschikte middel te kunnen voorschrijven.

B.A. WOLTERS  
T. BOSJE  
M.J. LUIJNSTRA-PASSCHIER

Groningen, maart 1997