

nis of bij een re-entry is afwachten een goede keuze. Het gevaar van een aneurysma ter plaatse van de dissectie (zie de figuur, e) is echter niet denkbeeldig, zodat nauwkeurige controle vereist is. Wanneer een aneurysma ontstaat, zal afhankelijk van de diameter en de groeisnelheid worden geadviseerd tot een operatie waarbij een vaatprothese wordt ingebracht.

Dissecties die een hemodynamisch belangrijke stenose veroorzaken (zie de figuur, c en d), zullen naast acute pijn in de lies arteriële insufficiëntie doen ontstaan. Daarvoor staan ons verschillende behandelmethoden ter beschikking. Naast conservatieve behandeling, vaak bestaand uit looptraining om collateralenvorming te bevorderen, kan operatieve behandeling plaatsvinden: er kan een re-entry worden gecreëerd, maar ook het inhechten van een vaatprothese behoort nu tot de mogelijkheden.

Nieuw is het gebruik van een intravasculaire stent. Een stent is een fijnmazig stalen cilindertje dat via de Seldinger-techniek of via een kleine arteriotomie in het lumen van de arterie geplaatst wordt.^{6,7} Door de expanderende werking van de stent wordt de losliggende intima tegen de media aangedrukt en zo wordt de dissectie opgeheven.⁷

Het gebruik van een stent heeft een aantal voordelen. Voor het plaatsen ervan is slechts een minimaal invasieve toegang noodzakelijk. Er wordt geen prosthetisch materiaal gebruikt en door de fijnmazige structuur wordt een stent na verloop van tijd volledig met endotheel overgroeid.^{6,7} Op die wijze resulteert een herstel van de normale anatomie van het bloedvat, met een normale diameter en een normaal stroompatroon.

Met dank aan prof.dr.Th.J.M.V.van Vroonhoven, chirurg, voor zijn hulp bij de totstandkoming van dit artikel.

ABSTRACT

Spontaneous dissection of the iliac artery; treatment with stent. – In three relatively young patients (two women of 61 and 44 and a man of 42) spontaneous dissections of the iliac artery were diagnosed. Pain in the groin, with radiation to back or upper leg were the main presenting symptoms, twice leading to groin exploration for femoral hernia. Duplex sonography is an excellent non-invasive examination to visualise the dissection and its haemodynamic importance. Sooner or later all dissections lead to invasive therapy. In one patient a aortobiliac prosthesis was inserted, in the other two an intravascular self-expandable stent (Wall stent), with both anatomically and functionally good results. Long-term results of application of a Wall stent for this purpose are not available yet, but it looks very promising.

LITERATUUR

- 1 Watson AJ. Dissecting aneurysm of arteries other than the aorta. *J Pathol Bacteriol* 1956; 72: 161-7.
- 2 Foord AC, Lewis RD. Primary dissecting aneurysms of the peripheral and pulmonary arteries. Dissecting haemorrhage of media. *Arch Pathol* 1959; 68: 553-77.
- 3 Wychulis AR, Kincaid OW, Wallace RB. Primary dissecting aneurysms of the peripheral arteries. *Mayo Clin Proc* 1969; 44: 804-10.
- 4 Herskowitz MM, Sclafani SJA. Acute traumatic dissection of the common iliac arteries with spontaneous healing: case report. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990; 13: 364-6.
- 5 Patel KS, Wolfe JHN, Mathias C. Left external iliac artery dissection and bilateral renal artery aneurysms secondary to fibromuscular dysplasia: a case report. *Neth J Surg* 1990; 42: 118-20.
- 6 Becker GJ. Intravascular stents. General principles and status of lower-extremity arterial applications. *Circulation* 1991; 83 (Suppl 2): 122-36.
- 7 Zollikofer CL, Antonucci F, Pfyffer M, et al. Arterial stent placement with use of the Wallstent: midterm results of clinical experience. *Radiology* 1991; 179: 449-56.

Aanvaard op 10 juni 1993

Bijwerkingen van geneesmiddelen

Lokale en gegeneraliseerde huidafwijkingen bij gebruik van nicotinepleisters

M.M.VAN DER KLAUW EN B.H.CH.STRICKER

Nicotine-bevattende pleisters (Nicotinell) werden eind april 1992 in Nederland geregistreerd; als indicatie gold de bestrijding van het nicotine-onthoudingssyndroom bij de behandeling van rookverslaving. De pleisters zouden een continue gereguleerde afgifte van nicotine tot gevolg hebben, in tegenstelling tot nicotine-bevattende kauw-

SAMENVATTING

Nicotine-bevattende pleisters worden voorgeschreven ter bestrijding van het nicotine-onthoudingssyndroom bij de behandeling van rookverslaving. Uit klinisch onderzoek is gebleken dat lokale huidreacties op deze pleisters regelmatig voorkomen. Gegeneraliseerde huidreacties werden wel beschreven, maar kwamen uiterst zelden voor.

Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen ontving in de periode januari 1993 tot april 1994 11 meldingen van lokale en 5 meldingen van gegeneraliseerde huidreacties op nicotinepleisters. Huidreacties ontstaan meestal na ongeveer 15 dagen gebruik en de lokale huidreacties hebben de neiging te verergeren bij voortzetting van de behandeling. Het mechanisme van de reactie en het bestanddeel van de pleister waarop de huid reageert, zijn nog onduidelijk.

Erasmus Universiteit, afd. Inwendige Geneeskunde, Rotterdam.
Mw.M.M.van der Klauw (tevens: Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen, Rijswijk), arts-onderzoeker.
Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen, Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk.
Dr.B.H.Ch.Stricker (tevens: Erasmus Universiteit, afd. Inwendige Geneeskunde, Rotterdam), inspecteur van de volksgezondheid.
Correspondentie-adres: dr.B.H.Ch.Stricker.

gom, die een afgifte van nicotine in pieken geeft. Daarnaast zou het gebruik van nicotinepleisters eenvoudiger zijn, aangezien voor de nicotinekauwgom speciale kouwtechnieken nodig zijn. Tijdens klinisch onderzoek bleek dat bij 35-54% van de gebruikers een lokale huidreactie op de nicotinepleisters voorkwam. Minder bekend is dat bij een klein aantal gebruikers gegeneraliseerde huidreacties ontstonden.¹

Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen ontving in de periode januari 1993 tot april 1994 11 meldingen van lokale huidreacties en 5 meldingen van gegeneraliseerde allergische huidreacties op nicotinepleisters, die hieronder worden beschreven.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Een aantal gegevens van de 11 patiënten met een lokale huidreactie en van de 5 met een gegeneraliseerde reactie staan in de tabel.

Lokale huidreacties. Bij patiënten A tot en met L werden lokale huidreacties gemeld. Het betrof 7 mannen en 4 vrouwen, in leeftijd variërend van 32 tot 60 jaar. Bij de meeste huidreacties ging het om een erytheem op de plaats van de nicotinepleisters; meestal was ter plaatse ook jeuk of pijn. Soms trad er vesikelvorming op. De huidreacties begonnen meestal 14-20 dagen nadat met het dragen van de pleisters was begonnen, hoewel er ook 2 patiënten waren (C en L) bij wie de huidreactie meteen optrad bij het gebruik van de eerste pleister. Huidreacties

ontstonden meestal een paar uur na aanbrengen van de pleister, maar bij 1 patiënt (B) pas anderhalve dag na verwijderen van de pleister. Bij 2 patiënten (C en G) verergerde de huidreactie bij het aanbrengen van iedere nieuwe pleister. Het herstel van de huid na verwijdering van de pleister duurde een paar dagen tot een week. Bij patiënt J bleven gepigmenteerde plekken over na verder herstel van de huid. Er was 1 patiënte die klaagde over spierkrampen ter plaatse van de pleister. Bij alle patiënten verdwenen de huidafwijkingen na verwijdering van de pleisters en traden deze weer op bij hernieuwd gebruik. Alle patiënten hadden het advies in de bijsluiter om bij elke pleister de plakplaats te wijzigen opgevolgd. Desalniettemin ontstonden bij allen huidreacties op iedere volgende pleister met als gevolg dat één van de patiënten (G) op een gegeven moment geen ongeschonden en onbehaarde huidplek meer kon vinden voor de volgende pleister.

Er waren 4 patiënten bekend wegens allergische reacties: patiënt A was allergisch voor bruine pleister, huisstofmijt, bepaalde plantesoorten en dieren. Hiervoor gebruikte zij chronisch loratadine 1 tablet 2 dd. Patiënt B had CARA, waarvoor hij beclometason-rotacaps 0,8 mg 2 dd gebruikte. Hij was niet bekend wegens bepaalde allergieën. Patiënt H gebruikte behalve de pleisters tevens chronisch cromoglycinezuur-oogdruppels vanwege een allergische conjunctivitis. Zij was bekend wegens allergie voor amoxicilline. Patiënt K gebruikte tevens insuline wegens diabetes mellitus en zo nodig terfenadine wegens hooikoorts. Patiënt D gebruikte al jaren amitriptyline 20 mg/dag.

Gegeneraliseerde huidreacties. Bij patiënten M tot Q ontstond een gegeneraliseerde huidreactie na gebruik van nicoti-

Kenmerken van patiënten met een huidreactie bij gebruik van nicotinepleisters: 11 patiënten met een lokale en 5 met een gegeneraliseerde huidreactie

patiënt; geslacht; leeftijd (in jaren)	dosis	duur gebruik (in dagen)	latentie- tijd (in dagen)	symptomen	duur herstel	rechallengen†
A; v; 32	52,5 mg/30 cm ²	4	2	erytheem, pruritus en spierkrampen	1 d	+
B; m; 42	52,5 mg/30 cm ² / 35 mg/20 cm ²	21	15	erytheem en pruritus	7 d	+
C; m; 38	52,5 mg/30 cm ²	10	< 1	erytheem en pruritus	5-7 d	+
D; v; 42	52,5 mg/30 cm ²	14	6	erythemateuze papels en pruritus	2-3 h	+
E; m; 60	35 mg/20 cm ²	42	36	pruritus, erytheem, zwelling	10 d	+
F; m; 53	52,5 mg/30 cm ² / 35 mg/20 cm ²	29	20	erytheem en pruritus‡	14 d	+
G; m; 41	52,5 mg/30 cm ²	41	14	erytheem en pijn	7 d	+
H; v; 44	52,5 mg/30 cm ²	26	14	erytheem, vesikels en pruritus	14 d	+
J; m; 37	52,5 mg/30 cm ²	61	~ 15	erytheem en pruritus	7 d	+
K; v; 32	52,5 mg/30 cm ² / 35 mg/20 cm ²	30	20	erytheem, blaren en jeuk‡	2 d	+
L; m; 46	52,5 mg/30 cm ²	2	< 1	jeukend exantheem	21 d	+
M; v; 57	52,5 mg/30 cm ²	20	10	eerst jeukend verheven erytheem ter plaatse van de pleister; 3 dagen na staken jeukend exantheem op gelaat en romp	10 d	+
N; v; 55	52,5 mg/30 cm ²	26	12	lokaal hyperemie en gegeneraliseerd morbilliform exantheem	•	•
O; m; 65	52,5 mg/30 cm ²	25	21	erytheem en pruritus ter plaatse van de pleisters en gegeneraliseerd exantheem	14 d	+
P; m; 56	35 mg/20 cm ²	17	17	gegeneraliseerd urticaria	4 h	+
Q; m; 64	52,5 mg/30 cm ²	1	< 1	gegeneraliseerd nummulair erythematosquameus exantheem en pruritus	14 d	•

*Tijd tussen eerste applicatie van de nicotinepleister en optreden van de symptomen.

†+ = terugkeer van de symptomen na hernieuwde toediening.

‡Huidreactie niet beoordeeld door de huisarts.

nepleistors. Deze huidreacties traden op na een latentietijd van 0-21 dagen. Voornamelijk kwam voor urticaria of een gegeneraliseerd exantheem. Bij patiënten M, N en O trad tevens een lokale reactie op. Patiënt M gebruikte chloordiazepoxide zo nodig en ranitidine 150 mg 1 dd. Vanwege overgangsklachten gebruikte zij tevens af en toe estradiolpleisters, waarop zij nog nooit een allergische reactie had gekregen. Het gebruik van deze medicatie werd zonder problemen gecontinueerd. Patiënt O was 2 maanden voor de start met de nicotinepleisters begonnen met het gebruik van simvastatine 10 mg 1 dd. Deze patiënt bleef ook na herstel van de huidreacties klagen over pruritus. Het stopzetten van het simvastatinegebruik had hier geen effect op. Patiënt P was bekend wegens eczeem en CARA. Voor de CARA gebruikte hij budesonide 400 mg 2 dd, ipratropium 40 mg 4 dd en salmeterol 25 mg 2 dd, alle 3 per inhalationem. Hij had geen specifieke allergieën.

BESCHOUWING

De lokale huidreacties op de nicotinepleister ontstonden bij onze patiënten na een latentietijd van gemiddeld 13 dagen. Bij een aantal patiënten leken deze reacties te verergeren bij voortzetting van de behandeling. Bij alle patiënten waren deze reacties uiteindelijk de reden om te stoppen met het gebruik van de nicotinepleisters. Van de 11 patiënten waren er 7 niet bekend wegens andere allergieën.

De gegeneraliseerde huidreacties ontstonden gemiddeld na 12 dagen gebruik. Geen van deze patiënten was bekend wegens allergieën voor andere geneesmiddelen; 1 patiënte gebruikte zelfs estradiolpleisters zonder hierop ooit huidreacties te hebben gekregen. Eén van de melders maakte ons erop attent dat de mogelijkheid van gegeneraliseerde huidreacties niet vermeld stond in de bijsluiters. Recentelijk is aan de tekst van de bijsluiters toegevoegd dat huidreacties ook op andere plaatsen dan onder de pleister voor kunnen komen.

In de literatuur zijn een aantal placebo-gecontroleerde onderzoeken met nicotinepleisters beschreven. Lokale huidreacties werden in al deze onderzoeken beschreven, met een wisselende frequentie. In een overzichtartikel werden de cijfers van de fabrikanten van nicotinepleisters genoemd:¹ lokale huidreacties kwamen voor bij 35-54% van de gebruikers, waarvan lokaal erytheem bij 7-22%, lokaal oedeem bij 3-8% en overgevoeligheid van de huid bij 2-3%. Bij voortzetting van de behandeling zouden de lokale huidreacties ernstiger worden, maar dit bleek niet in alle onderzoeken het geval.

De werkzaamheid en de schadelijkheid van nicotinepleisters werden onderzocht in een aantal onderzoeken.²⁻¹⁰ Aan het onderzoek van Abelin et al. namen 199 rokers deel, 100 in de nicotine- en 99 in de placebogroep:² bij 7% van de patiënten die de nicotinepleister gebruikten, ontstond een vurig erytheem op de plaats van applicatie van de pleister, soms gepaard gaande met oedeem van de huid. Milde tot matige roodheid kwam voor bij 25% in de nicotinegroep en 13% in de placebogroep. Van de 100 patiënten die nicotine gebruikten, stopten 5 vervroegd met de behandeling vanwege huidreacties.

Aan het 2e onderzoek namen 1686 patiënten deel, 842

in de nicotinegroep en 844 in de placebogroep.³ Patiënten van wie de huid ooit overgevoelig was gebleken voor nicotine werden uitgesloten van het onderzoek. Lokale huidirritatie kwam voor bij 133 patiënten (15,8%) in de nicotinegroep en bij 43 (5,1%) in de placebogroep (relatief risico (RR): 3,1; 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 2,2-4,3). Ernstige huidreacties kwamen voor bij 40 (4,8%) van de patiënten in de nicotinegroep en 9 (1,1%) van de placebogroep (RR: 4,5; 95%-BI: 2,2-9,1). Bij 80 (9,5%) patiënten in de nicotinegroep en 24 (2,8%) in de placebogroep was de huidreactie de reden om het onderzoek te staken.

In het onderzoek van Russel et al. werden 600 rokers bestudeerd, 400 in de nicotine- en 200 in de placebogroep.⁴ Lokaal erytheem kwam voor bij 27 (7%) van de patiënten in de nicotine- en 3 (1,6%) van de patiënten in de placebogroep ($p < 0,01$); jeuk kwam voor bij 63 (16,4%) van de patiënten in de nicotine- en 7 (3,8%) van de patiënten in de placebogroep ($p < 0,001$). Andere onderzoeken geven vergelijkbare getallen voor lokale huidreacties.⁵⁻¹⁰

Het mechanisme van de huidreacties op nicotinepleisters is onderzocht door Bircher et al.¹¹ Door hen werden 14 vrijwilligers met een voorgeschiedenis van huidreacties op nicotine bestudeerd. Er bleek een contactovergevoeligheid te bestaan voor nicotine bij 5 patiënten en bij 1 van deze 5 voor de pleister zelf (matrix en lijm). Verder reageerden 9 patiënten op de bestanddelen van de pleister met milde erythemateuze reacties, die niet ernstiger waren dan de reacties die normaliter gezien worden na langdurige occlusie met plakband. Er waren 6 patiënten met een atopie, van wie er 3 in de groep zaten met een contactovergevoeligheid voor nicotine. Patiënten die weer waren gaan roken, hadden geen nieuwe activatie van huidafwijkingen gerapporteerd.

Als verklaring voor de huidreacties schreven de onderzoekers dat nicotine een klein molecuul is, dat gemakkelijk de epidermis penetreert. Door binding van dit haptene aan huideiwitten zou een compleet antigeen kunnen ontstaan, dat contactsensibilisatie zou kunnen induceren. Er was 1 patiënt (degene die zowel op de nicotine als op de bestanddelen van de pleister had gereageerd) die lokale eczematieuze reacties had gehad na herhaalde applicatie van een aantal nicotinepleisters en eenmaal was bij deze patiënt een gegeneraliseerde dermatitis ontstaan.

Gegeneraliseerde huidreacties werden slechts in 1 onderzoek beschreven.¹² In dit onderzoek werden aan 33 vrijwilligers nicotinepleisters en aan 32 placebo gegeven. In de nicotinegroep kreeg 61% een milde reactie, 24% een matige reactie en 12% een ernstige reactie op de nicotinepleisters. Er waren 2 vrijwilligers bij wie een gegeneraliseerd exantheem ontstond door het gebruik van de nicotinepleister. De ernstigste reacties vonden 3-4 weken na het begin van het pleistergebruik plaats. In de placebogroep kreeg 19% een milde huidreactie. De auteurs schreven het grote aantal huidreacties toe aan het feit dat hun pleisters een hogere dosis nicotine per cm² bevatten dan de meeste andere onderzoeken.

CONCLUSIE

Huidreacties op nicotinepleisters komen relatief vaak voor. De milde huidreacties zouden ten dele verklaard kunnen worden door irritatie van de huid door occlusie door de pleister. Aangezien lokale huidreacties bij nicotinepleisters verhoudingsgewijs frequent voorkomen, is een lokale toxische reactie op de nicotine de meest waarschijnlijke verklaring. Voor de heftige huidreacties bij een klein aantal patiënten zal mogelijk een echte contactallergische reactie ontstaan op bestanddelen van de pleister dan wel op de nicotine.

Gegeneraliseerde huidreacties op nicotinepleisters komen ook voor, al zijn deze minder frequent dan lokale huidreacties. Bij het voorschrijven van nicotinepleisters moet men hierop bedacht zijn.

Wij danken de volgende melders, allen huisarts, voor hun medewerking: W.E.Brommer, B.Crul, A.H.Fransen, H.P.J.van Gerven, B.Jansen, J.T.M.de Jong, J.Kroon, P.J.R.Mesker, J.V.M.Noordeloos, H.Pleumeekers, B.H.Röling, dr.A.R.M.de Ruiter, E.C.Schoots-de Zeeuw, E.R.Verhoef, J.R.Zuurmond.

ABSTRACT

Local and systemic skin reactions to nicotine patches. – Nicotine-containing patches are prescribed to facilitate tobacco withdrawal by mitigating abstinence symptoms and diminishing craving. In clinical trials local skin reactions were often recorded as a reaction to the patches. Systemic skin reactions were described, but only rarely. The Netherlands Centre for Monitoring of Adverse Reactions to Drugs received 11 reports of local and 5 reports of systemic skin reactions to nicotine patches during the period January 1993 until April 1994. Skin reactions usually occur after about 15 days' use and local reactions tend to become worse when treatment is continued. The mechanism of the reaction and the part of the patch to which the skin reacts are still unclear.

LITERATUUR

- 1 Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB, Kenford SL. Tobacco dependence and the nicotine patch. Clinical guidelines for effective use. *JAMA* 1992;268:2687-94.
- 2 Abelin T, Müller P, Buehler A, Vesanen K, Imhof PR. Controlled trial of transdermal nicotine patch in tobacco withdrawal. *Lancet* 1989;i:7-10.
- 3 Imperial Cancer Research Fund General Practice Research Group. Effectiveness of a nicotine patch in helping people stop smoking: results of a randomised trial in general practice. *BMJ* 1993;306:1304-8.
- 4 Russell MAH, Stapleton JA, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Sawe U, et al. Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches. *BMJ* 1993;306:1308-12.
- 5 Jordan WP. Clinical evaluation of the contact sensitization potential of a transdermal nicotine system (Nicoderm). *J Fam Pract* 1992; 34:709-12.
- 6 Tonnesen P, Norregaard J, Simonsen K, Sawe U. A double-blind trial of a 16-hour transdermal nicotine patch in smoking cessation. *N Engl J Med* 1991;325:311-5.
- 7 Gupta SK, Benowitz NL, Jacob III P, Rolf CN, Gorsline J. Bioavailability and absorption kinetics of nicotine following application of a transdermal system. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:221-7.
- 8 Daughton DM, Heatley SA, Prendergast JJ, Causey D, Knowles M, Rolf CN, et al. Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessation therapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1991;151:749-52.
- 9 Hurt RD, Lauger GG, Offord KP, Kottke TE, Dale LC. Nicotine-replacement therapy with use of a transdermal nicotine patch – a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1529-37.
- 10 Mulligan SC, Masterson JG, Devane JG, Kelly JG. Clinical and pharmacokinetic properties of a transdermal nicotine patch. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:331-7.
- 11 Bircher AJ, Howald H, Ruffli Th. Adverse skin reactions to nicotine in a transdermal therapeutic system. *Contact Dermatitis* 1991;25: 230-6.
- 12 Rose JE, Levin ED, Behm FM, Adivi C, Schur C. Transdermal nicotine facilitates smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47: 323-30.

Aanvaard op 6 juni 1994

Medische opleiding

Het Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek (SGO). I. Achtergronden en werkwijze

J.C.VAN ES, H.W.BENNEKER EN M.M.VAN REES-WORTELBOER

INLEIDING

In het begin van de jaren tachtig verzochten de toenmalige ministers van Wetenschapsbeleid, Volksgezondheid en Onderwijs en Wetenschappen de Raad van Advies

Adviesgroep Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek (SGO), Postbus 93.120, 2509 AC Den Haag.

Prof.dr.J.C.van Es, emeritus hoogleraar huisartsgeneeskunde, voorzitter SGO; drs.H.W.Benneker, secretaris; mw.dr.M.M.van Rees-Wortelboer, adjunct-secretaris.

Correspondentie-adres: prof.dr.J.C.van Es.

voor het Wetenschapsbeleid (RAWB) een advies uit te brengen over de wijze waarop binnen het brede veld van het gezondheidsonderzoek in Nederland prioriteiten gesteld konden worden. In 1983 kwam dit RAWB-advies uit, in 3 delen: deel 1 betrof de omvang en de aard, deel 2 de prestaties van het Nederlandse gezondheidsonderzoek; deel 3 bevatte het eindadvies 'Prioriteiten in het gezondheidsonderzoek'.¹

Een van de belangrijkste conclusies van de RAWB was dat binnen het terrein van het Nederlandse gezondheidsonderzoek het aandeel van het klinisch-weten-