



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Amodiaquine: terug van obsoleet geweest ?

Cobelens, F.G.J.

Published in:
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):
Cobelens, F. G. J. (1997). Amodiaquine: terug van obsoleet geweest ? Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 141, 961-962.

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: <http://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.

41% bij de controlegroep). Ook werden tussen de onderzoeksgroepen geen statistisch significante verschillen gevonden wat betreft de ernst van de afwijkingen bij coloscopie of bij het pathologisch onderzoek van de bipten uit het colon. Van de 144 patiënten hadden 96 (69%) geen baat bij de behandeling met metronidazol en mebendazol. Het percentage personen met histologische afwijkingen of dat gunstig reageerde op de kuur was in de groep met cysten in de feces gelijk aan dat van personen bij wie geen cysten in de feces werden gevonden. De diagnostische criteria voor het prikkelbare-darmsyndroom waren positief bij 126 van de 144 patiënten. Slechts bij 1 patiënt kon de diagnose 'intestinale amoebiasis zonder dysenterie' worden gesteld. Meer dan 60% van de patiënten (zowel degenen met cysten in de feces als degenen zonder cysten) reageerde goed op de algemene maatregelen die geadviseerd worden bij de behandeling van het prikkelbare-darmsyndroom.

De onderzoekers komen tot de slotsom dat chronische klachten van de dikke darm geen enkel verband hebben met een bestaande (of in het verleden doorgemaakte) infectie met *E. histolytica*. Zelfs in landen waar *E. histolytica* endemisch is, hebben patiënten met klachten van de dikke darm in het merendeel een prikkelbare-darmsyndroom. Zo het ziektebeeld van intestinale amoebiasis zonder dysenterie al bestaat, is het naar alle waarschijnlijkheid zeer zeldzaam.

LITERATUUR

- ¹ Anand AC, Reddy PS, Saiprasad GS, Kher SK. Does non-dysenteric intestinal amoebiasis exist? *Lancet* 1997;349:89-92.

W. HART

Astma, gastro-oesofageale reflux en het effect van behandeling met omeprazol

Gastro-oesofageale reflux komt bij patiënten met astma vaak voor (34-89%). Tot nu toe lieten placebogecontroleerde onderzoeken echter nog geen conclusie toe over het effect van maagzuurremmende therapie op de astma, mogelijk door onvoldoende remming van de zuurproductie.

Harding et al. onderzochten daarom bij 30 niet-rokende astmatische patiënten met bewezen gastro-oesofageale reflux eerst welke dosis omeprazol nodig was om een afdoende zuurremming te verkrijgen, waarbij tevens gekeken werd naar het effect van de therapie op de frequentie van astma-aanvallen en de expiratoire piekstroom (PEF), alvorens een prospectief, placebogecontroleerd onderzoek te beginnen.¹ In een inloophase van 4 weken noteerden de 30 patiënten dagelijks aan de hand van vragenlijsten de astma- en refluxsymptomen en de PEF bij ontwaken, na de warme maaltijd en voor het slapen gaan. Tevens werden 24-uurs-pH-meting en spirometrie verricht. Hierna werd gestart met 's morgens 20 mg omeprazol, na 1 maand verhoogd tot 20 mg 2 dd (en zo nodig 20 mg 3 dd) indien geen afdoende 24-uurszuurremming was verkregen. Het effect van 3 maanden maximale zuurremming op de astmasymptomen, op de dagelijks bepaalde PEF en op de spirometriewaarden na 3 maanden werd nagegaan, waarbij een respons werd gedefinieerd als een symptoomreductie > 20% en (of) een PEF-toename van > 20%, een medicatiereductie > 20% en een reductie van het dagelijkse prednisongebruik > 40%. De gemiddelde benodigde dagelijkse dosis omeprazol bedroeg 27 (SD: 2,2) mg; 8 patiënten gebruikten meer dan 20 mg/dag. Bij 22 (73%) patiënten verminderden de astmasymptomen en (of) verbeterden de PEF-waarden: bij 20 (67%) verminderden de astmasymptomen en bij 6 (20%) verbeterden de PEF-waarden. De astmasymptomen van deze 22 patiënten namen met 57% ($p < 0,001$) af, terwijl de PEF in de ochtend en in de avond met respectievelijk 8 en 9% toenam ($p < 0,005$). De een-second-

capaciteit (FEV₁) van deze 22 patiënten nam eveneens toe ($p < 0,02$). Gastro-oesofageale reflux had een sensitiviteit van 100%, een negatief voorspellende waarde van 100%, een specificiteit van 44% en een positief voorspellende waarde van 79% voor het voorspellen van de respons van de astmasymptomen op omeprazolbehandeling.

De auteurs besluiten dat bij astmapatiënten nagegaan moet worden of zij gastro-oesofageale reflux hebben en dat zij bij aangetoonde reflux minstens 3 maanden met een adequate dosering omeprazol behandeld moeten worden; 73% zal dan een significante vermindering van de astma tonen. Een prospectief, placebogecontroleerd onderzoek met een hoge dagelijkse dosis omeprazol gedurende 3 maanden bij patiënten met en zonder reflux lijkt aangewezen om de waarde van dit advies te toetsen.

LITERATUUR

- ¹ Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395-405.

E. STRUNK

J.C.A. SPRUIT

Infectieziekten

Amodiaquine: terug van obsolete geweest?

Het malariamiddel amodiaquine werd in 1990 door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) teruggetrokken voor gebruik in malaria-behandelingsprogramma's nadat bij profylactische toepassing ervan ernstige bijwerkingen waren gemeld.

Olliaro et al. verrichtten een meta-analyse om de effectiviteit van amodiaquine bij de behandeling van ongecompliceerde malaria tropica na te gaan.¹ Zij verzamelden daartoe de resultaten van 40 gepubliceerde en ongepubliceerde vergelijkende onderzoeken, die alle waren gebaseerd op gerandomiseerde of alternerende toewijzing. Van deze hadden 37 betrekking op West-, Centraal- en Oost-Afrika. De behandeling met amodiaquine gaf een statistisch significant betere parasietenklaring op dag 7 en dag 14 dan chloroquine, zowel bij patiënten met als bij degenen zonder symptomen. In vergelijking met de combinatie sulfadoxine-pyrimethamine (Fansidar) gaf amodiaquine een nagenoeg gelijke parasietenklaring op dag 7, maar een significant slechtere klaring op dag 14 en dag 28.

Ook werden de gegevens over nadelige effecten van amodiaquine samengevat. In vergelijkende onderzoeken werden nadelige bijwerkingen bij 10-28% van de met amodiaquine behandelde personen waargenomen; de percentages verschilden niet significant van die bij behandeling met chloroquine of sulfadoxine-pyrimethamine. Het betrof uitsluitend lichte bijwerkingen. Sedert introductie werden aan de WHO en de producent tenminste 42 levensbedreigende bijwerkingen van amodiaquine gerapporteerd, waaronder 28 gevallen van agranulocytose en 14 van hepatitis; alle in verband met profylactisch gebruik. Agranulocytose trad op 48-98 dagen na een gebruiksduur van gemiddeld 9 weken (uitersten: 3-360 dagen).

De auteurs concluderen dat amodiaquine superieur is aan chloroquine voor de behandeling van ongecompliceerde malaria tropica en bepleiten een herwaardering van de rol van amodiaquine in gebieden waar chloroquine als gevolg van resistentie niet langer als eerstekeusmiddel gebruikt kan worden. Terecht merken zij op dat de meeste onderzoeken werden verricht in gebieden waar reeds een aanzienlijke mate van resistentie van *Plasmodium falciparum* tegen chloroquine bestond. In vergelijking tot sulfadoxine-pyrimethamine, waartegen resistentie nog beperkt was, is amodiaquine dan ook niet beter,

waarbij de superioriteit van sulfadoxine-pyrimethamine na 14 en 28 dagen kan samenhangen met de langere werkingsduur van dit middel bij een grote kans op herinfectie. Ook stellen de auteurs dat behandeling met amodiaquine veiliger is dan profylactisch gebruik ervan. Dit lijkt een wat voorbarige conclusie, gegeven de relatief kleine aantallen patiënten in de vergelijkende onderzoeken en de te verwachten onderrapportage van zeldzame bijwerkingen vanuit ontwikkelingslanden. Mocht amodiaquine al voor grootschalige herinfectie in aanmerking komen, voor profylactisch gebruik door reizigers zal het voorsnog obsoleet blijven.

LITERATUUR

- ¹ Olliaro P, Nevill C, LeBras J, Ringwald P, Mussano P, Garner P, et al. Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet* 1996;348:1196-1201.

F.G.J. COBELENS

Epidemiologie

Leukemie bij jongeren rond een kerncentrale

Er bestaat bezorgdheid over een mogelijke samenhang tussen het ontstaan van leukemie bij kinderen en het wonen in de nabijheid van een kerninstallatie, vooral nadat aannemelijk werd dat een opeenhoping van leukemie bij kinderen rond de Britse centrale Sellafield toegeschreven kon worden aan beroepsmatige blootstelling van de vaders aan ioniserende straling.¹

Pobel en Viel hebben gezocht naar verbanden tussen leukemie bij mensen jonger dan 25 jaar en bekende risicofactoren binnen een straal van 35 km rond de nucleaire opwerkingsfabriek La Hague in Normandië.² Gedurende de periode 1978-1993 werden in het betreffende gebied na zorgvuldig ingewonnen informatie 27 gevallen van leukemie (acute lymfatische leukemie 20, acute myeloïde leukemie 5 en chronische myeloïde leukemie 2) bij jongeren vastgesteld. Zij werden vergeleken met 192 naar geslacht, leeftijd, geboorte- en woonplaats ten tijde van de diagnose gelijke controlepersonen. Aan de hand van een zeer gedetailleerde vragenlijst met onder andere vragen over medische voorgeschiedenis, dieet, vrijetijdsbesteding, blootstelling aan elektromagnetische velden, expositie aan straling van de ouders rond conceptie, zwangerschap en geboorte, alsmede dosimetrische gegevens over ouders die werkzaam waren in de nucleaire fabriek, werd getracht na te gaan welke risicofactoren er met betrekking tot het ontstaan van leukemie waren.

Consumptie van plaatselijk gevangen vis en schaaldieren, alsmede regelmatig verblijf op de plaatselijke stranden verhoogde het risico op leukemie ruim 2,5 tot bijna 3 maal. Er bleek geen samenhang te bestaan tussen het ontstaan van leukemie en beroepsmatige blootstelling aan straling van de ouders.

De onderzoekers menen dat besmetting van de omgeving van een nucleaire opwerkingsfabriek een risicofactor kan zijn voor het ontstaan van leukemie bij jongeren. Nader onderzoek naar de wegen waarlangs deze besmetting van het mariene ecosysteem plaatsvindt, is noodzakelijk.

LITERATUUR

- ¹ Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990;300:423-9.
- ² Pobel D, Viel J-F. Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited. *BMJ* 1996;314:101-6.

J. GEERLING

Neurologie

Apolipoproteïne e4 en dementie

De oorzaak van de meest voorkomende vorm van dementie, de ziekte van Alzheimer, is grotendeels onbekend. Bij deze aandoening ontstaan amyloïde plaques in het hersenweefsel welke het apolipoproteïne e bevatten. Apolipoproteïne e zou onder andere een functie hebben bij de regeneratie van beschadigd hersenweefsel. Het apolipoproteïne-e-gen is gelokaliseerd op de lange arm van chromosoom 19. Apolipoproteïne e is aanwezig in de isovormen e2, e3 en e4. De apolipoproteïne-e4-isovorm blijkt samen te hangen met een toegenomen kans op het vroegtijdig optreden van hartinfarcten. Voorts is vastgesteld dat het e4-allel is toegenomen bij patiënten met familiair voorkomende ziekte van Alzheimer en ook bij sporadisch voorkomende patiënten met deze ziekte.

De auteurs hebben in 1994 het onderzoek gerapporteerd in een cohort van Zutphense mannen die betrokken zijn bij een longitudinaal onderzoek naar het vóórkomen van chronische ziekten.¹ Bij hen werd in 1990 en 1993 de cognitieve toestand geschat met behulp van de Nederlandse versie van de 'Mini mental state examination', die betrouwbaar en gevoelig is wat betreft het signaleren van psychische achteruitgang. Tevens werd het apolipoproteïne-e-fenotype bepaald. Het bleek toen dat de kans op een cognitieve achteruitgang gedurende de follow-upperiode groter was bij dragers van het e4-allel, ook als gecorrigeerd was voor factoren als leeftijd, roken, alcoholgebruik en cardiovasculaire ziekten, die ieder op zich een cognitieve achteruitgang kunnen bevorderen. Omdat uit ander onderzoek bekend is dat de kans op dementie groter is bij lager opgeleiden, is deze factor alsnog geanalyseerd bij een groot deel van de proefpersonen die toen onderzocht waren.² In tegenstelling tot de verwachting bleek er juist een grotere kans op psychische achteruitgang te bestaan bij de laag opgeleiden (≤ 6 jaar scholing) zónder het e4-allel. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de invloed van het e4-allel bij het ontstaan van psychische achteruitgang veel sterker is dan die van een geringe scholing. Overigens hadden maar 43 mannen van de 356 proefpersonen een lagere opleiding, terwijl 84 van de totale groep het e4-allel hadden. Een toevallsbevinding kan niet geheel worden uitgesloten.

LITERATUUR

- ¹ Feskens EJM, Havekes LM, Kalmijn S, Knijff P de, Launer LJ, Kromhout D. Apolipoprotein e4 allele and cognitive decline in elderly men. *BMJ* 1994;309:1202-6.
- ² Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Kromhout D. Longitudinal study of the effect of apolipoprotein e4 allele on the association between education and cognitive decline in elderly men. *BMJ* 1997; 314:34-5.

H.J.G.H. OOSTERHUIS

Chirurgie

Prognostische betekenis van negatief intraoperatief echogram van de lever bij colorectale tumoren

Paul et al. onderzochten het ziektevrije interval bij 85 patiënten die ten tijde van de resectie van een colorectale tumor geen afwijkingen in de lever hadden, zoals vastgesteld door zorgvuldige palpatie in combinatie met peroperatieve echografie.¹ Deze groep van 38 mannen en 47 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar werd gedurende tenminste 2 jaar na de operatie intensief gevolgd. Zoals te verwachten viel, bevonden de meeste tumoren (55) zich in het sigmoid en het rectum. De stadiëring was Dukes-stadium A: 13, Dukes B: 32 en Dukes C: 40.