

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

This full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/14749>

Please be advised that this information was generated on 2014-11-11 and may be subject to change.

Ervaringen met intraveneus toegediend acyclovir bij ernstige herpesvirus-infecties

J. W. M. VAN DER MEER¹ EN J. VERSTEEG²

Een aantal nucleoside-analoga, zoals idoxuridine (5-jooddesoxyuridine), vidarabine (adenine-arabinoside) en cytarabine (cytosine-arabinoside), zijn sinds jaren in gebruik als chemotherapeutica bij herpesvirus-infecties (12, 20). In de Wellcome Laboratories is een nieuwe, werkzaamere, acyclische guanosideverbinding gesynthetiseerd, acyclovir (9-(2-hydroxyethoxymethyl)-guanine) (7). Het middel is in vitro goed werkzaam tegen herpesvirussen, in het bijzonder het *Herpesvirus hominis* (simplex) type 1 en 2, *Herpesvirus simiae* (zg. B-virus), het varicella-zoster-virus en het Epstein-Barr-virus (2, 4, 5, 6, 21). Tegen het cytomegalovirus blijkt het middel onvoldoende werkzaam te zijn.

De werking van acyclovir berust op de eigenschap dat de stof in verhoogde mate wordt opgenomen in met virus geïnfecteerde cellen vergeleken met gezonde cellen (fig. 1). De stof wordt alleen door virale enzymen gefosforyleerd tot acycloguanosine-trifosfaat, dat specifiek de DNA-polymerase in virus remt, zodat de virusvermenigvuldiging verhinderd wordt (3, 7, 10, 11). De polymerase van de normale gastheercel wordt pas door een 3000 maal zo hoge concentratie acycloguanoside-trifosfaat geremd; dit verklaart zowel de specificiteit als de therapeutische breedte van het preparaat.

Aanvankelijk is acyclovir voornamelijk lokaal toegepast bij herpes-keratitis bij proefdieren (1, 8, 14, 16, 18, 23) en ook bij de mens (13). Bij parenterale en orale toediening was de stof nauwelijks toxisch voor proefdieren (21, 26). Bij menselijke vrijwilligers werden geen verschijnselen van toxiciteit waargenomen (24); dit zou ook volgens de fabrikant niet het geval zijn. Daarop werd een aantal patiënten met ernstige herpesvirusinfecties behandeld, voor zover te beoordelen met gunstig resultaat (15, 22). Ook andere herpes-infecties bij proefdieren werden vervolgens behandeld met parenteraal toegediend acyclovir met gunstige resultaten (2, 9, 17, 21).

In het virologisch laboratorium te Leiden worden sedert 1978 experimenten met acyclovir in vitro en bij geïnfecteerde proefdieren uitgevoerd. Bij de eerste dierproeven werd nagegaan of de stof bij lokale toepassing betere therapeutische resultaten bij expe-

SAMENVATTING

Negentien patiënten met ernstige herpes virus-infecties werden met het nieuwe antivirale geneesmiddel acyclovir behandeld. Van hen hadden 6 ernstige herpes simplex-infectie, 6 varicella-infectie en 7 herpes zoster. Hoewel het hier een onderzoek zonder controlegroep betreft, lijkt acyclovir een werkzaam middel te zijn bij ernstige herpes virus-infecties. Bijwerkingen werden niet waargenomen.

rimenteel verwekte herpes-keratitis opleverde dan de stoffen die tot nog toe, met redelijk succes, gebruikt werden (16). Het bleek toen dat de werkzaamheid van acyclovir op de cornealetsels van met herpesvirus besmette ogen veel groter was dan die van het standaardmiddel idoxuridine. Een interuniversitaire oogheelkundige werkgroep vergelijkt thans de resultaten van de lokale behandeling met acyclovir van herpes-keratitis bij de mens met de therapie van trifluridine (trifluorthymidine) (OOSTERHUIS, 1980, persoonlijke mededeling). Bij dieren met keratitis herpetica bleek dat parenteraal toegediend acyclovir in staat was alle konijnen voor 100% te beschermen tegen de herpes-encephalitis, waaraan 30 tot 50% van de onbehandelde dieren sterft. VERSTEEG (27) toonde aan dat het middel niet alleen profylactisch werkzaam is, maar dat hamsters die een beginnende parese hadden, na enige dagen parenterale toediening van acyclovir, geheel konden herstellen. Het ideaal, latent aanwezig herpesvirus uit de ganglia te bannen, is vooralsnog niet haalbaar. Zelfs na een 18 tot 21 dagen durende parenterale behandeling van konijnen die het herpesvirus latent in de spinale ganglia herbergen bleef levend virus in de ganglia aanwezig.

Van de resultaten van behandeling van patiënten met acyclovir – vanaf oktober 1979 toegepast – wordt in dit artikel mededeling gedaan.

PATIËNTEN

Wegens het nog experimentele karakter van de behandeling en de beperkte hoeveelheid beschikbare stof, werden de patiënten streng geselecteerd. Voor behandeling kwamen alleen patiënten in aanmerking die een vastgestelde en nog actieve herpes-infectie

¹Afdeling Infectieziekten en ²Centraal Klinisch Virologisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis te Leiden.

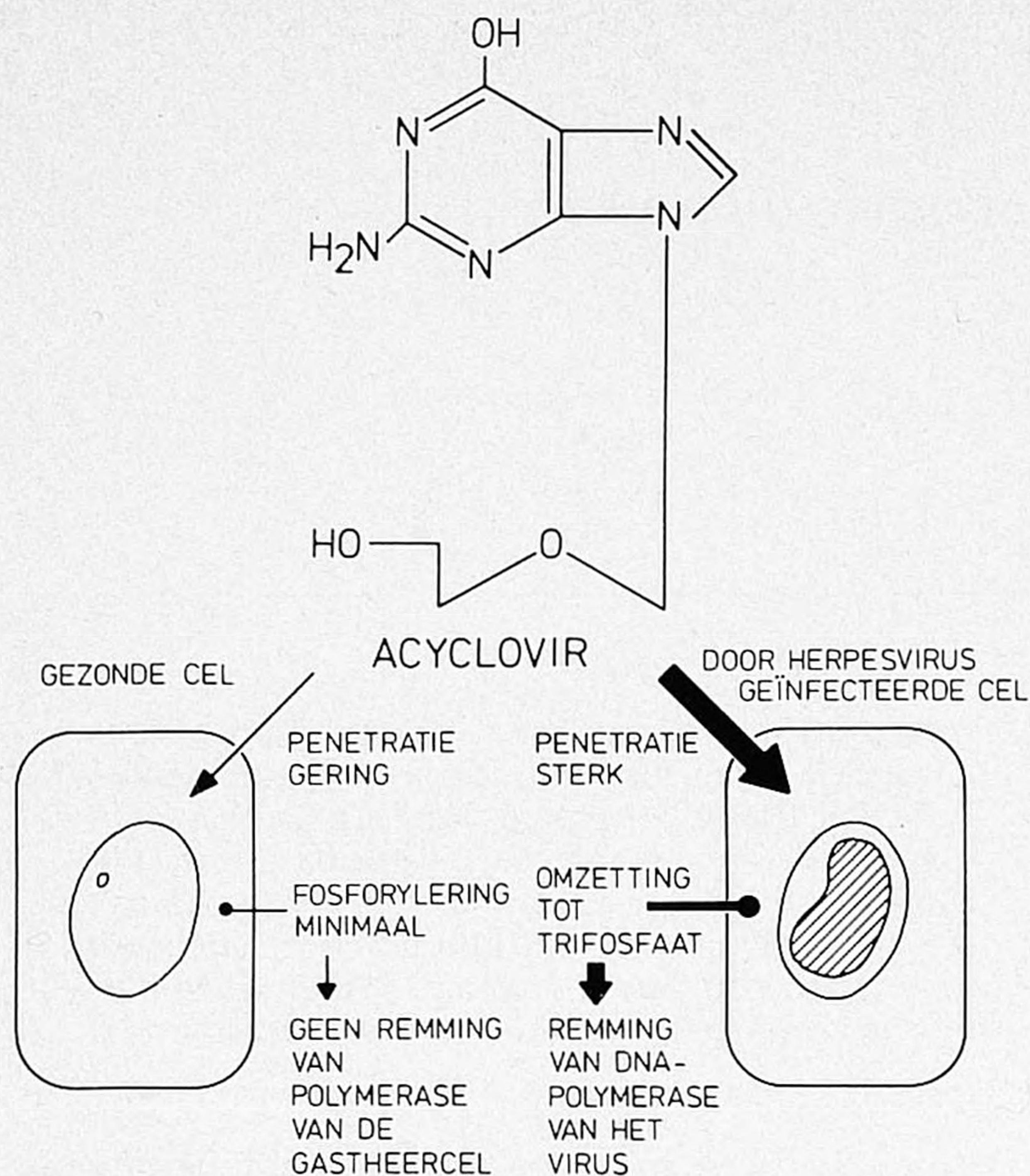


Fig. 1. Structuur en werkingsmechanisme van acyclovir.

hadden die door de lokalisatie en (of) wegens de primaire ziekte zeer ernstig was. Het middel werd hun intraveneus toegediend en soms tevens lokaal.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Herpes simplex-infecties

De gegevens van de patiënten met herpes simplex-infecties zijn samengevat in de tabel onder a. De patiënten A en B, beiden met acute leukemie in „relapse”, hadden uitgebreide herpes labialis, zonder neiging tot genezing. Bij beide patiënten werd tijdens en na behandeling met acyclovir genezing van de afwijkingen waargenomen.

Patiënte C kreeg herpes labialis tijdens behandeling met prednison en chloorambucil wegens chronische lymfatische leukemie. Zeven dagen later ontstond er herpes-keratitis, die gedurende één dag lokaal werd behandeld met idoxuridine; daags nadien werd acyclovir intraveneus toegediend; na de eerste dag ontstond verbetering en 6 dagen na het begin van de behandeling was de keratitis genezen. Patiënte, die atherosclerose en coronariasclerose had, overleed 4 dagen na het beëindigen van de therapie met acyclovir, waarschijnlijk als gevolg van een ritmestoornis bij myocardinfarct.

Patiënt D had reeds 3 weken een herpetisch cornea-ulcus met hypopyon. Reeds 2 dagen nadat met acyclovir (intraveneus en lokaal) was begonnen, was verbetering waarneembaar; na 7 dagen was het oog geheel rustig.

Patiënt E werd eveneens met ernstige herpes-keratitis met hypopyon opgenomen; de laatste 3 jaar had hij ongeveer 2 maal per jaar een lichte ontsteking aan het oog doorgemaakt. Tijdens behandeling met acyclovirzalf (5 maal daags) gedurende een week trad geen verbetering op, waarna acyclovir intraveneus werd gegeven. Drie dagen later verdween het hypopyon en werd het oog rustiger. Na

7 dagen intraveneuze therapie werd weer acyclovirzalf toegepast; langzamerhand werd de cornea weer helder en verminderde de rubeosis.

Patiënt F onderging beenmergtransplantatie wegens aplastische anemie. Tijdens de voorbereiding voor transplantatie met procarbazine, antithymocytoglobuline en cyclofosfamide kreeg hij in de mond necrotiserende ulcera, waaruit herpes simplex-virus werd gekweekt en die snel genazen met lokale behandeling met acyclovir. Tien weken na de transplantatie maakte hij een periode van subfebriële temperatuur, pharyngitis en algemene malaise door. Uit de keel werd herpes simplex-virus geïsoleerd. Na 5 dagen intraveneuze behandeling met acyclovir waren de symptomen geheel verdwenen en was de herpes-kweek negatief.

Varicella

De bevindingen bij patiënten met varicella zijn samengevat in de tabel onder b. Patiënte G, een 25-jarige, tevoren gezonde vrouw wier zoontje 2 à 3 weken tevoren waterpokken had gehad, maar die zelf nooit waterpokken had doorgemaakt, werd moe en kreeg retrosternale pijn, ook gedurende de volgende dagen. Na 5 dagen kreeg zij koorts en werden in het gelaat de eerste waterpokken gezien. Tijdens het uitbreiden van de waterpokken over de romp werd patiënte in toenemende mate dyspnoïsch, met niet-productieve hoest en pijn bij de ademhaling. Na 2 dagen werd patiënte misselijk en kreeg zij hoofdpijn; ze werd suf en delirant. De volgende dag werd zij elders opgenomen en werd varicella-pneumonie vastgesteld, waarop zij werd overgeplaatst naar ons ziekenhuis voor behandeling met acyclovir.

Bij binnenkomst werd een zieke, dyspnoïsche, bradyfrene jonge vrouw gezien met typische waterpokken. Zij was nekstijf; er waren verspreid crepitaties over de longen te horen. Op de thoraxfoto (fig. 2A) waren diffuse alveolaire consolidaties te zien. De bloedgasanalyse tijdens toediening van 3 l O₂/min. was als volgt: pH 7,4, Pco₂ 31,5 mmHg, Po₂ 57,0 mmHg, bicarbonaat 20 mmol/l. Het electrocardiogram en de serumenzymen wezen op geringe myocarditis. In de liquor cerebrospinalis werden geen afwijkingen aangetoond. Na toediening van acyclovir trad binnen 24 uur opvallende verbetering op: de dyspnoe nam af, de nekstijfheid verdween, de temperatuur daalde tot 37,5°C en er werden slechts 3 nieuwe huidrupties gezien. De afwijkingen op de thoraxfoto namen snel af (fig. 2B). Op de 4e dag na opneming steeg de temperatuur weer en hoestte patiënte sputum op, waarin Gram-positieve diplokokken werden gevonden; na penicilline G-toediening verbeterde de toestand snel. De thoraxfoto toonde weer een normaal longbeeld op dag 6 (fig. 2C); de aanwijzingen voor myocarditis verdwenen. Bij serologisch onderzoek werd achteraf de diagnose varicella bevestigd.

Patiënt H, een 7-jarige jongen, lijdende aan acute lymfatische leukemie in remissie, kreeg 3 weken na een waterpokkencontact de typische pokken. Daarop werd binnen 24 uur begonnen met intraveneuze toediening van acyclovir: de pokken verbreidden zich nauwelijks en de bestaande verdwenen snel.

Patiënt J, een eveneens 7-jarige patiënt met acute lymfatische leukemie in „relapse” had ook waterpokken gekregen. Ook nu werd binnen 24 uur acyclovir toegediend. In de volgende dagen ontwikkelden zich toch ca. 60 nieuwe pokken, daarna trad herstel in.

Kort na de varicella werden patiënten H en J intensief cytostatisch behandeld o.a. met hoge doses cytarabine en prednison. Tijdens de aldus geïnduceerde remissie van de leukemie kregen beide patiënten uitgebreide vesiculaire

Patiënt, geslacht en leeftijd in jaren	Primaire ziekte	Klinisch beeld	Infectieduur vóór behandeling	Dosering van acyclovir per kg lich. gew.	Resultaat
<i>a. met herpes simplex-infectie</i>					
A, v, 25	acute myeloïde leukemie („relapse”)	herpes labialis	> 1 week	15 mg dd, 5 dagen	snelle genezing
B, v, 58	acute myeloïde leukemie („relapse”)	herpes labialis	> 2 weken	15 mg dd, 5 dagen	snelle genezing
C, v, 78	chron. lymfatische leukemie	herpes labialis en keratitis	> 1 dag	15 mg dd, 4,5 dagen	snelle genezing
D, m, 51		herpetisch ulcus corneae met hypopyon	> 3 weken	15 mg dd, 10 dagen	snelle genezing
E, m, 52		herpes keratitis met hypopyon	> 2 weken	20 mg dd, 10 dagen	herstel
F, m, 7	beenmergtransplantatie aplastische anemie (2½ mnd)	pharyngitis	> 2 weken	15 mg dd, 5 dagen	herstel
<i>b. met varicella</i>					
G, v, 25		varicella-pneumonie; myocarditis; meningisme	> 3 dagen	25 mg dd, 5 dagen	snel herstel
H, m, 7	acute lymfatische leukemie (remissie)	beginnende varicella*	< 1 dag	15 mg dd, 5 dagen	minimale progressie (tot 21 blaasjes), snel herstel
J, m, 7	acute lymfatische leukemie („relapse”)	beginnende varicella*	1 dag	22 mg dd, 7 dagen	geringe progressie (tot 62 blaasjes)
K, v, 5	purinenucleotide-fosforylase-deficiëntie	ernstige progressieve varicella*	6 dagen	20 mg dd, 5 dagen	herstel na 2-3 dagen
L, m, 8	ziekte van Hodgkin stad. IIa	beginnende varicella	1 dag	20 mg dd, 5 dagen	„milde waterpokken”
M, m, 4	acute lymfatische leukemie (remissie)	varicella, met encephalitis tijdens adenosine-arabinoside-toediening	4 dagen	25 mg dd, 7 dagen	herstel van encephalitis, geen nieuwe blaasjes
<i>c. met herpes zoster</i>					
N, m, 18	beenmergtransplantatie voor aplastische anemie (8e mnd)	Th. 5, 6	4 dagen	15 mg dd, 5 dagen	regressie na 3 dagen, geen generalisatie
O, m, 37	beenmergtransplantatie voor aplastische anemie (3e mnd)	cervicaal	1,5 dag	20 mg dd, 5 dagen	regressie na 2 dagen, geen generalisatie, post-herpetische pijn
P, v, 76	chron. lymfat. leukemie	Th. 10 met generalisatie	5 dagen (generalisatie sinds 1 dag)	20 mg dd, 5 dagen	geen verdere generalisatie, regressie
Q, m, 7**	beenmergtransplantatie voor aplastische anemie (4e mnd)	Th. 12	1 dag	20 mg dd, 5 dagen	geringe uitbreiding, regressie na 2 dagen, geen generalisatie
R, v, 22	neuroblastoom, status na autologe beenmergtransplantatie	L. 2 met actieve generalisatie	7 dagen (generalisatie sinds 2 dagen)	20 mg dd, 5 dagen	enkele nieuwe laesies, regressie na 1 dag
S, m, 68	leukemisch non-Hodgkin lymfoom	1e tak van N. trigeminus met generalisatie en hevige pijn	7 dagen (generalisatie sinds 1 dag)	20 mg dd, 5 dagen	sporadisch nieuwe laesies, regressie na 1 dag; pijn sterk verminderd na 2 dagen
T, m, 36	beenmergtransplantatie voor acute myeloïde leukemie (5e mnd)	Th. 6, 7	1 dag	20 mg dd, 5 dagen	geen nieuwe laesies, snelle regressie

* Zoster-immunoglobuline werd toegediend.

** Eerder behandeld met acyclovir wegens herpes-pharyngitis (patiënt F).

erupties over het gehele lichaam (inclusief de handpalmen en voetzolen) en waren ze algemeen ziek. De blaasjes waren niet te onderscheiden van waterpokken, doch verschenen niet descenderend zoals bij varicella gebruikelijk is, maar meteen over het gehele lichaam. Beide patiënten hadden geen antistoffen tegen varicella-zostervirus ontwikkeld! Patiënt H herstelde spontaan in ongeveer 7 dagen. Patiënt J overleed kort na het verschijnen van de afwijkingen aan een neurologisch ziektebeeld; obductie werd helaas niet toegestaan.

Patiënte K, een 5-jarig meisje met purine-nucleotide-fosforylase-deficiëntie, een ernstige immunodeficiëntie met

sterk gestoorde T-celfunctie (25), werd opgenomen in het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht met zeer ernstige waterpokken. Zij toonde in de loop van 6 dagen geen neiging te genezen, ondanks de suppletie van het haar ontbrekende enzym (via bloedtransfusies) en toediening van herpes-zoster-immunoglobuline. Twee tot drie dagen na het begin van de therapie met acyclovir werd duidelijk herstel waargenomen.

Patiënt L, een 8-jarige jongen, in het stadium IIa van de ziekte van Hodgkin, kreeg waterpokken. Binnen 24 uur na de eerste efflorescentie werd begonnen met acyclovir. Het beloop hierna was dat van zeer milde waterpokken: tem-

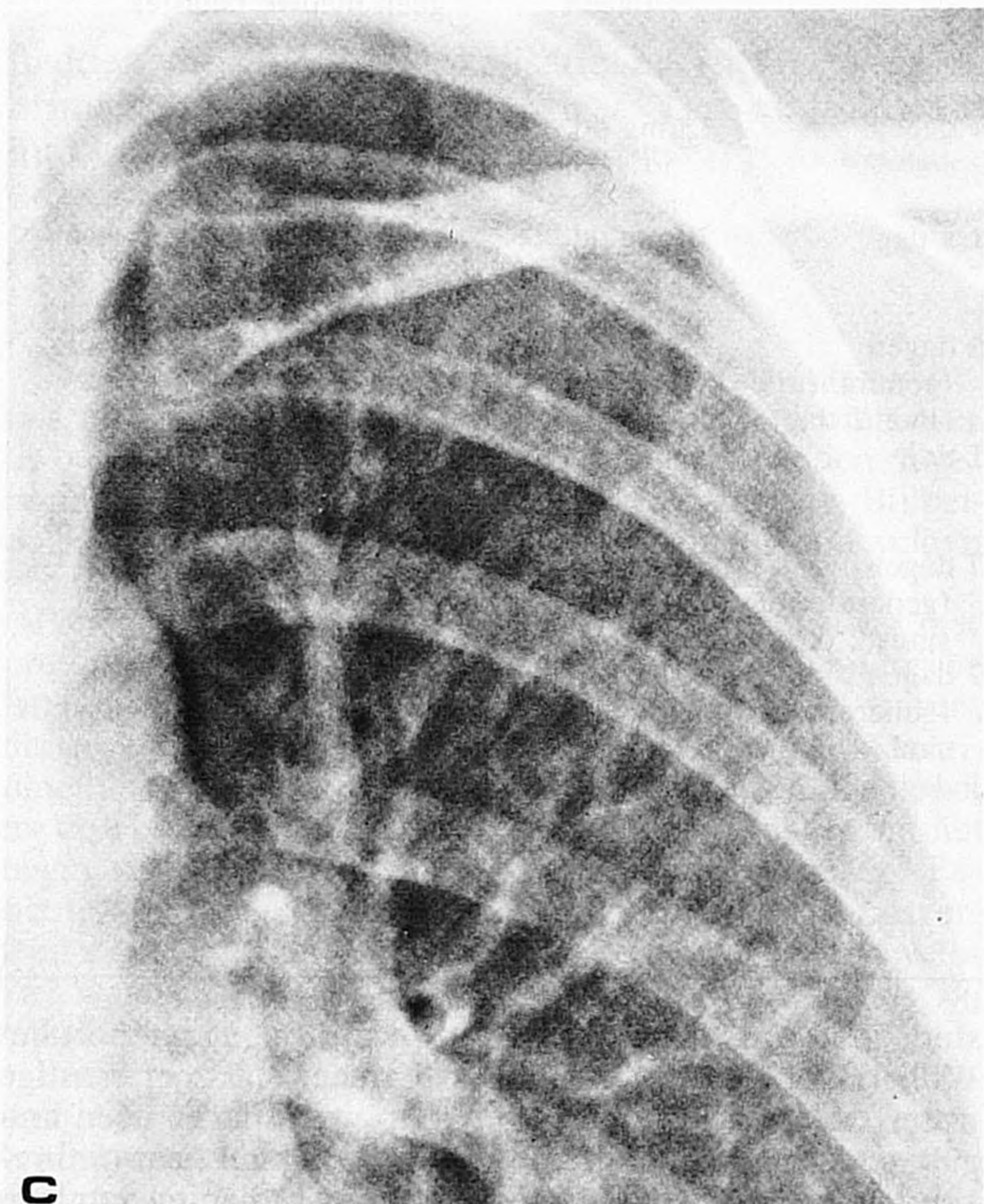
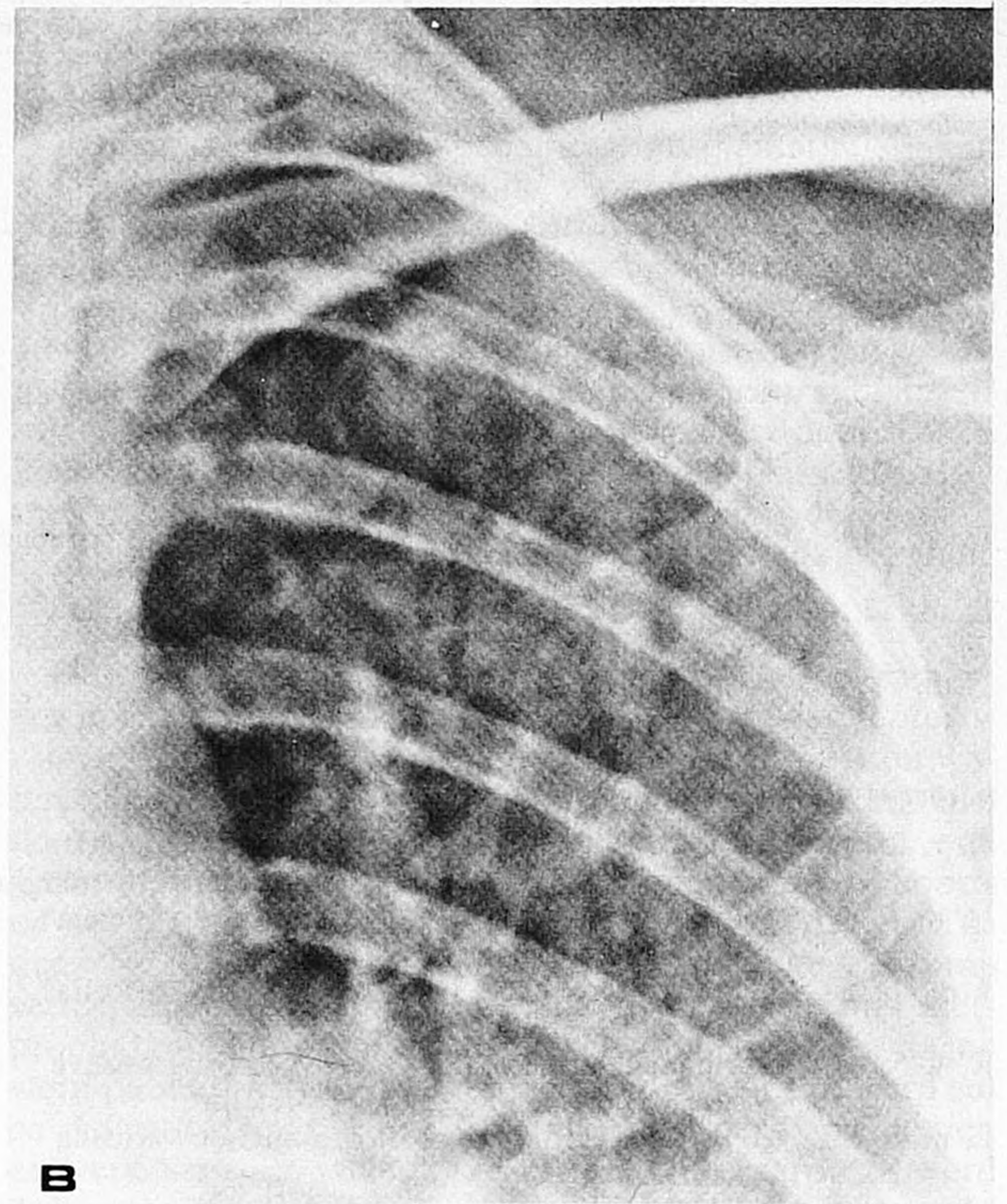
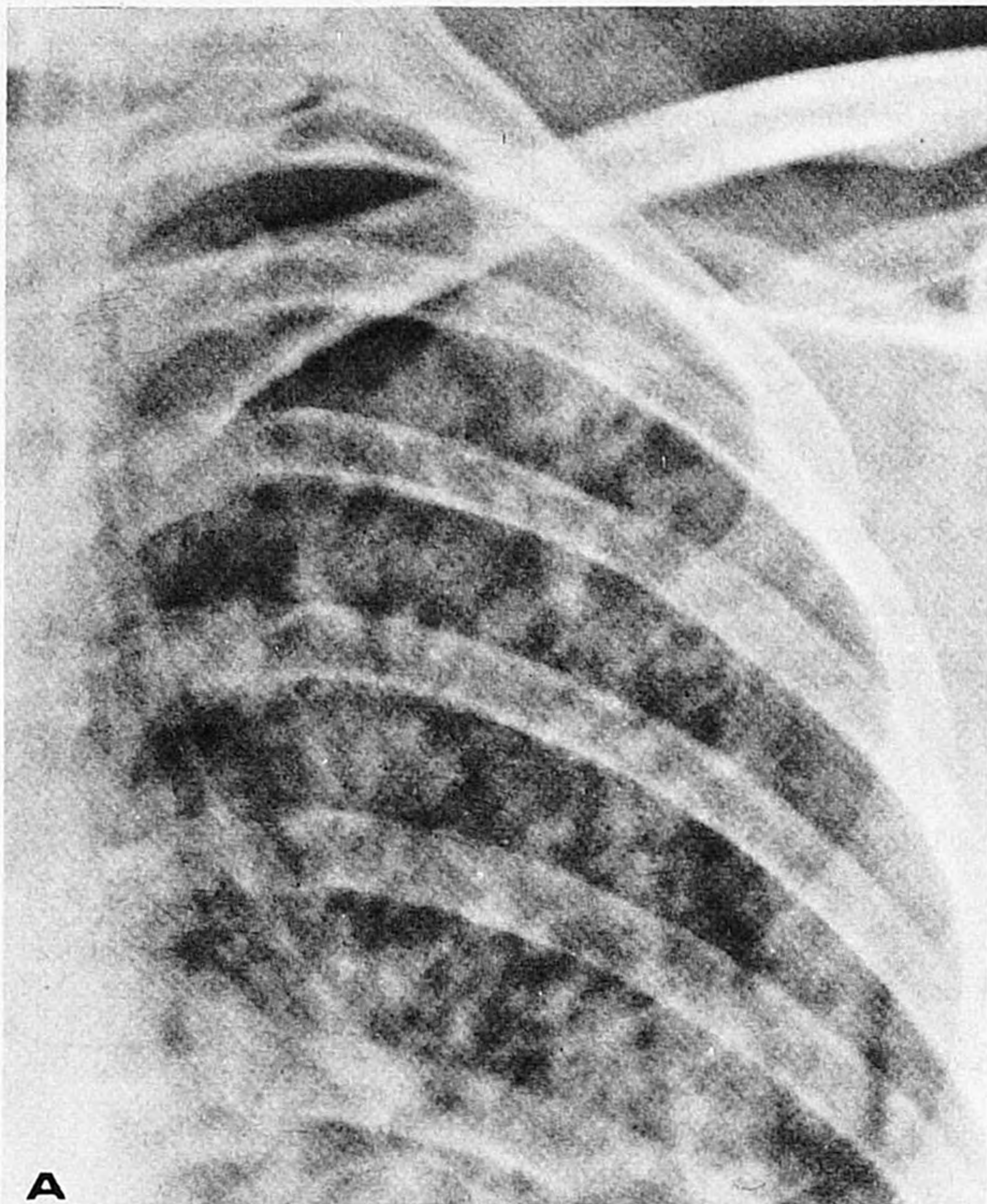


Fig. 2. Details van de thoraxfoto's van patiënte G. A. Diffuse alveolaire consolidatie in de longen bij binnenkomst; B. verbetering op dag 2; C. herstel op dag 6.

ontstonden nog steeds nieuwe pokken en op de 4e dag van deze behandeling leek er encephalitis te bestaan. Besloten werd de behandeling met vidarabine te staken en acyclovir te geven. De verschijnselen van encephalitis verdwenen daarop zeer snel en er ontstonden geen nieuwe waterpokken meer.

Herpes zoster (zie de tabel onder c)

Patiënt N en patiënt O werden beiden met acyclovir behandeld wegens herpes zoster, respectievelijk 8 en 3 maanden na beenmergtransplantatie voor aplastische anemie. Hoewel beide patiënten hematologisch goed waren hersteld, was bij beiden het immunologische vermogen, gemeten aan lymfocytentransformatie in vitro, nog gering. De antivirale behandeling leidde bij beide patiënten tot snel herstel, zonder generalisatie. Patiënt O kreeg echter wel postherpetische pijn.

Bij patiënte P, een 76-jarige vrouw met chronische lymfatische leukemie, werd elders op de 5e dag van haar herpes zoster een generalisatie waargenomen. Bij overplaatsing naar het Academisch Ziekenhuis te Leiden waren er duidelijk tekenen van actieve zoster generalisatus. Nadat de behandeling met acyclovir was begonnen, werden nog slechts enkele nieuwe blaasjes waargenomen.

Patiënt Q, een 7-jarige jongen met een beenmergtransplantaat wegens aplastische anemie, werd eerder met acyclovir behandeld wegens een herpes simplex-infectie in de keel (patiënt F); 98 dagen na de transplantatie werd typische herpes zoster manifest. Tijdens therapie met acyclovir trad nog een geringe uitbreiding binnen het dermatoom op. Vanaf de derde dag van de 5-daagse behandeling involueerden de laesies. Na de genezing had patiënt wat jeuk ter plaatse van de doorgemaakte zoster.

peratuurverhoging tot 38°C, ontwikkeling van in totaal 156 erupties.

Patiënt M, een 4-jarige jongen met acute lymfatische leukemie in remissie, werd in het Emma Kinderziekenhuis te Amsterdam opgenomen met ernstige waterpokken. Tijdens behandeling met het antivirale middel vidarabine

Patiënte R, lijdende aan neuroblastoom, kreeg herpes zoster die na 5 dagen generaliseerde. Bij opname na 2 dagen werd getwijfeld aan de activiteit van de virusinfectie; toen er echter in de daaropvolgende 24 uur ca. 70 blaasjes buiten het dermatoom bijkwamen, werd begonnen met acyclovir, waarna nog gedurende 24 uur een gering aantal nieuwe, kleine blaasjes werd waargenomen. Daarna schrompelden de blaasjes snel.

Bij patiënt S, een 68-jarige man met een kwaadaardige hematologische afwijking, ontstond zeer pijnlijke zoster van de voorhoofdstak van de nervus trigeminus met generalisatie. Na intraveneuze toediening van acyclovir trad geen verdere verspreiding op. Na genezing van de huid ontstond geen pijn.

Patiënt T kreeg herpes zoster thoracaal, bijna 6 maanden na beenmergtransplantatie wegens acute myeloïde leukemie. Wegens de nog deficiënte cellulaire afweer werd acyclovir intraveneus toegediend. Tijdens de toediening en erna ontwikkelden zich geen nieuwe blaasjes; er ontstond geen postherpetische pijn.

Behalve aan de hiervoor beschreven patiënten werd acyclovir toegediend aan 3 patiënten met neurologische ziektebeelden, bij wie een positieve immunofluorescentie tegen herpes simplexvirus (19) in de liquor werd gevonden. Bij geen ontstond het klassieke beeld van herpes-encephalitis. Gezien de diagnostische problemen en de nog te korte periode van na-onderzoek menen wij dat beoordeling van het effect van acyclovir bij hen (nog) niet mogelijk is.

BESCHOUWING

Uitgaande van de ervaringen bij de 19 patiënten met ernstige herpes-infecties, lijkt acyclovir als antiviraal middel werkzaam te zijn. Enige terughoudendheid bij de beoordeling van de resultaten van de toepassing van het middel is echter op zijn plaats: het onderzoek is niet gecontroleerd van opzet en het verloop van herpes-infecties is zeer variabel, zelfs bij patiënten met ernstig verminderde weerstand. Wij menen wel dat de resultaten bij sommige van de patiënten (D, E, G en M) sterk overeenkomen met de gunstige ervaringen bij goed gecontroleerd proefonderzoek. Daarentegen zijn de resultaten bij patiënt J en patiënt L minder overtuigend; wellicht berust dit op de geringere en meer variabele gevoeligheid van het varicella-zoster-virus voor acyclovir.

Van een veelbelovend, tegen herpes-virus werkzaam middel zou men enige verwachtingen mogen koesteren. In de eerste plaats, dat postherpetische pijn door tijdige behandeling wordt voorkómen. Hoewel het te vroeg is een stellige uitspraak te doen, wordt deze verwachting gezien de postherpetische pijn bij één tijdig behandelde patiënt (O), nog niet beantwoord. In de tweede plaats zou men kunnen hopen dat al het in het lichaam aanwezige virus tijdens de behandeling wordt gedood; dit zou namelijk belangrijke consequenties hebben voor recidiverende herpes simplex- en zoster-infecties. Bij konijnen is het zelfs met langdurige behandeling niet gelukt de ganglia vrij van virus te krijgen (27).

Onze klinische ervaringen lijken hiermee in overeenstemming te zijn. Patiënt F maakte ondanks be-

handeling met acyclovir later nog een herpes zoster door (als patiënt Q); tijdens de eerste behandeling was het reeds latent aanwezige varicella-zoster-virus onaangetast gebleven. De ervaringen bij de patiënten H en J (gegeneraliseerde atypische varicella na behandeling met acyclovir) maken eveneens aannemelijk dat tijdens deze behandeling met acyclovir niet al het varicella-zoster-virus in het lichaam wordt geëlimineerd. Gemeten aan de antistoftiter hebben de twee patiënten geen immuniteit tegen het virus opgebouwd, vrijwel zeker als gevolg van de zeer intensieve cytostatische en immunosuppressieve therapie.

Bij geen van de patiënten werden bijwerkingen van acyclovir waargenomen. Volgens de fabrikant kan na snelle intraveneuze injectie een reversibele nierfunctiestoornis ontstaan. Derhalve wordt thans aangeraden het middel in één uur langzaam te infunderen. Acyclovir lijkt dus een belangrijke aanwinst te zijn voor patiënten met ernstige herpes-infecties. Maar de vraag blijft bestaan of het middel voor de behandeling van ongecompliceerde herpes-infecties (herpes zoster!) aangewend zal moeten worden, ook al omdat vooralsnog uitsluitend intraveneuze toediening voldoende hoge bloedspiegels garandeert. De fabrikant onderzoekt thans de mogelijkheden van orale en intramusculaire toepassing. De mogelijkheden van lokale behandeling met het middel zijn ook nog onvoldoende bekend. Goede, gecontroleerde onderzoeken zijn noodzakelijk om de vragen te beantwoorden.

Voor de samenwerking en de toestemming voor het gebruik van de gegevens van hun patiënten zijn wij veel dank verschuldigd aan prof. dr. L. J. Dooren, dr. J. de Koning, dr. Ph. Rothbarth en dr. M. van Weel-Sipman van de afdeling Kindergeneeskunde van het Academisch Ziekenhuis te Leiden (patiënten F, H, J, L en Q), aan G. J. den Ottolander, dr. F. E. Zwaan en dr. J. Jansen, afdeling Haematologie, Academisch Ziekenhuis, Leiden (patiënten B, N, O en T), dr. K. Rozendaal, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam (patiënte C), prof. dr. J. A. Oosterhuis en dr. C. la Lau, afdeling Oogheelkunde, Academisch Ziekenhuis, Leiden (patiënten D en E), W. Kuis en prof. dr. J. Stoop, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht (patiënte K), dr. P. A. Voûte, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam (patiënt M), aan prof. dr. E. Stolz, afdeling Dermatologie, ziekenhuis Dijkzigt, Rotterdam (patiënte P) en aan G. H. Ouweman en dr. B. J. Vermeer, afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis, Leiden (patiënten R en S).

Wij danken de firma Wellcome voor het beschikbaar stellen van acyclovir.

SUMMARY

Experience with intravenous administration of acyclovir in severe herpes virus infections. – Nineteen patients with severe herpes virus infections were treated with the new anti-viral agent, acyclovir. Six of these patients suffered from a severe herpes simplex infection, 6 from varicella infection and 7 from herpes zoster. In spite of the absence of a control group in the study reported, it appears that acyclovir may be regarded as an effective agent in severe herpes virus infections. No side effects were seen.

LITERATUUR

1. BAUER, D. J., P. COLLINS, W. E. TUCKER e.a. (1979) *Brit. J. Ophthalmol.* 63, 429.
2. BOULTER, E. A., B. THORNTON, D. J. BAUER e.a. (1980) *Brit. med. J.* 1, 681.
3. CENTIFANTO, Y. M. en H. E. KAUFMAN (1979) *Chemotherapy (Basel)* 25, 279.
4. COLBY, B. M., J. E. SHAW, G. B. ELION e.a. (1980) *J. Virol.* Ter perse.
5. COLLINS, P. en D. J. BAUER (1978) *J. antimicrob. Chemother.* 5, 431.
6. CRUMPACKER, C. S., L. E. SCHNIPPER, J. A. ZAIA e.a. (1979) *Antimicrob. Agents Chemother.* 15, 642.
7. ELION, G. B., P. A. FURMAN, J. A. FYFE e.a. (1977) *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 74, 5716.
8. FALCON, M. G. en B. R. JONES (1979) *Brit. J. Ophthalmol.* 63, 422.
9. FIELD, H. J., S. E. BELL, G. B. ELION e.a. (1979) *Antimicrob. Agents Chemother.* 15, 554.
10. FURMAN, P. A., M. H. ST. CLAIR, J. A. FYFE e.a. (1979) *J. Virol.* 32, 72.
11. FYFE, J. A., P. M. KELLER, P. A. FURMAN e.a. (1978) *J. biol. Chem.* 253, 8721.
12. HIRSCH, M. S. en M. N. SCHWARTZ (1980) *New Engl. J. Med.* 302, 903, 949.
13. JONES, B. R., P. N. FISON, L. M. COBO e.a. (1979) *Lancet* 1, 243.
14. KAUFMAN, H. E., E. D. VARNELL, Y. M. CENTIFANTO e.a. (1978) *Antimicrob. Agents Chemother.* 14, 842.
15. O'MEARA, A., P. F. DEASY, I. B. HILLARY e.a. (1979) *Lancet* 2, 1196.
16. OOSTERHUIS, J. A., J. VERSTEEG, P. J. KRUIT e.a. (1980) *Ophthalm. Res.* 12, 38.
17. PARK, N. H., D. PAVAN-LANGSTON, S. L. McLEAN e.a. (1979) *Antimicrob. Agents Chemother.* 15, 775.
18. PAVAN-LANGSTON, D., R. CAMPBELL en J. LASS (1978) *Amer. J. Ophthalmol.* 86, 618.
19. PETERS, A. C. B. en J. VERSTEEG (1980) In: W. A. DEN HARTOG JAGER, *Color atlas of CSF cytopathology*. Elsevier, Amsterdam.
20. SCHAAP, G. J. P. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1906.
21. SCHAEFFER, H. J., L. BEAUCHAMP, P. DE MIRANDA e.a. (1978) *Nature (Lond.)* 272, 583.
22. SELBY, P. J., R. L. POWLES, B. JAMESON e.a. (1979) *Lancet* 2, 1267.
23. SHIOTA, H., S. INOUE en S. YAMANE (1979) *Brit. J. Ophthalmol.* 63, 425.
24. SPECTOR, S. A., M. HINTZ, R. P. QUINN e.a. (1980) In: J. D. NELSON en C. GRASSI, *Current chemotherapy and infectious disease*. Proceedings of the 11th Internat. Congress of Chemother. and the 19th Interscience Conference on Antimicrob. Agents Chemother. Deel 2. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
25. STOOP, J. W., B. J. M. ZEGERS, G. F. M. HENDRICKX e.a. (1977) *New Engl. J. Med.* 296, 651.
26. TUCKER, W. E., A. E. MACKLIN, R. J. SZOT e.a. (1978) In: *Abstr. 18th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* 1-4 Oct. Atlanta. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
27. VERSTEEG, J. (1980) Wordt gepubliceerd.

November 1980 ontvangen
 Februari 1981 voor publikatie aanvaard

Operatieve beenverlenging; een voorlopige mededeling

J. P. VAN BRUGGEN

Inleiding

Een verschil in beenlengte heeft een ongunstige invloed op de motoriek en de statiek van de wervelkolom, bekken en onderste ledematen en dient daarom zoveel mogelijk gecorrigeerd te worden. Het is bovendien vaak een cosmetisch en psychologisch probleem voor de patiënt. Het antwoord op de vraag of de behandeling operatief of conservatief moet zijn, is afhankelijk van het beenlengteverschil, de leeftijd, de lichaamslengte en de lichaamslengteprognose van de patiënt en van de eventueel mede aanwezige misvormingen. Verschillen in beenlengte van 2,5 à 3 cm zijn met conservatieve maatregelen, zoals aangepast schoeisel, of met betrekkelijk eenvoudige operatieve ingrepen, zoals verkortende osteotomie en epifysiodese, goed te corrigeren.

SAMENVATTING

De continue beenverlenging is een operatieve methode voor de behandeling van patiënten met een groot verschil in beenlengte. Het directe resultaat van de behandeling van 9 patiënten wordt vermeld; voor 5 patiënten is ook het resultaat na een aantal jaren opgegeven.

De behandeling van een patiënt met een groot beenlengteverschil moet berusten op een plan dat in een termijn van vele jaren wordt uitgevoerd. In dit behandelingsplan, vaak een combinatie van operatieve ingrepen en conservatieve methoden, kan de continue beenverlenging van grote waarde zijn.

Correctie van een groter beenlengteverschil is echter een minder eenvoudig probleem. Sinds vele decennia is getracht een patiënt met een groot beenlengteverschil te behandelen door operatieve beenverlenging (ABBOT 1927; VAN NES 1938; ANDERSON

Destijds arts-assistent, afdeling Orthopedie (hoofd: prof. dr. S. Sijbrandij), Academisch Ziekenhuis te Utrecht. Thans orthopedisch chirurg, Protestants Ziekenhuis „Nij Smellinghe” te Drachten.