

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/21572>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

megalie en splenomegalie waren aanwezig bij respectievelijk 67,9 en 21,4%. Bij histologisch onderzoek van de lever werd het volgende vastgesteld: chronische hepatitis (n = 27), chronisch actieve hepatitis (n = 30), cirrose (n = 67), hepatocellulair carcinoom (n = 7). Het gemiddelde tijdsinterval tussen de bloedtransfusie en het moment van diagnose van chronische hepatitis was 13,7 (uitersten 1-42) jaar, van chronisch actieve hepatitis 18,4 (1-37) jaar, van cirrose 20,6 (3-42) jaar en van hepatocellulair carcinoom 28,3 (8-42) jaar. Gedurende de vervolgperiode in de leverkliniek overleden 20 mensen, van wie 8 aan de complicaties van cirrose en 11 aan een hepatocellulair carcinoom; 1 patiënt (met chronisch actieve hepatitis) overleed aan een pneumonie. Er waren 3 patiënten met cirrose die een levertransplantatie ondergingen wegens leverfalen.

In dit onderzoek wordt een fraai overzicht gegeven van het mogelijke klinische beloop van een hepatitis C-infectie. Aangenomen moet evenwel worden dat alleen patiënten met matige tot ernstige ziekteverschijnselen verwezen werden naar een gespecialiseerde leverkliniek. Mensen met een chronische hepatitis C-infectie zonder klinische verschijnselen zijn daardoor uitgeselecteerd. Hoe de werkelijke frequentie van met hepatitis C samenhangende complicaties is bij een dwarsdoorsnede van de totale groep van patiënten die met dit virus geïnfecteerd zijn, blijft onbekend.²

LITERATUUR

¹ Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.

² Terrault N, Wright T. Interferon and hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332:1509-11.

R.W.M. VAN DER HULST

Optimale behandelingsduur van orale antistollingstherapie van veneuze trombo-embolie

Over de optimale dosering van orale antistollingstherapie bij patiënten met een diepe veneuze trombose (DVT) bestaat op dit moment enige overeenstemming, echter over de optimale behandelingsduur heerst op dit moment nog veel onzekerheid. Schulman et al. behandelden 897 patiënten met een eerste episode van DVT of longembolie, gedurende ten minste 5 dagen met niet-gefractioneerde of met heparine met een laag molecuulair gewicht, totdat een protrombintijd binnen een vastgesteld interval werd verkregen.¹ De diagnose werd bevestigd door middel van venografie in geval van DVT en de combinatie ventilatie-perfusiescan en thoraxfoto of zo nodig een pulmonalisangiografie in geval van longembolie. Gelijk met de heparine werd ook begonnen met orale anticoagulantia waarbij gestreefd werd naar een 'international normalized ratio' van 2,0-2,85. Behandeling met thrombolytica mocht op indicatie zo nodig worden bijgegeven. Bij ontslag uit het ziekenhuis werd de groep aselekt verdeeld in een groep van 443 patiënten die gedurende 6 weken en een groep van 454 patiënten die gedurende 6 maanden werden behandeld met cumarinepreparaten. Voor het begin van de orale therapie werden patiënten met een congenitale antitrombine III-, proteïne C- en proteïne S-deficiëntie uitgesloten. Salicylaten mochten niet worden gebruikt. Patiënten met DVT moesten gedurende ten minste 1 jaar dagelijks een steunkous (graad III) dragen.

Na 2 jaar follow-up bedroeg de incidentie van recidief-DVT en (of) longembolie 18,1% in de 6 weken behandelde en 9,5% in de 6 maanden behandelde groep ($p < 0,001$). Opvallend was dat de meeste recidieven in de 6 weken behandelde groep gezien werden kort na het staken van de orale therapie (tussen 2,5 en 6 maanden na ontslag uit het ziekenhuis). Er werden geen

statistisch significante verschillen in sterfte en ernstige bloedingen tussen de beide groepen gevonden.

Geconcludeerd wordt dat patiënten met een reversibele risicofactor gedurende 6 weken met orale therapie behandeld moeten worden na een eerste DVT. Wanneer een irreversibele risicofactor aanwezig is, is het zinvol de orale therapie gedurende 6 maanden te continueren nadat zich een eerste DVT heeft voorgedaan.

LITERATUUR

¹ Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, Carlsson A, Lärffars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.

M.J.J. HOMMEL

Endocrinologie

Beïnvloeden hoge doses testosteron de testisfunctie van te lange jongens op latere leeftijd?

Toediening van hoge doses testosteron is de meest toegepaste behandeling van overmatige lengtegroei bij jongens. Doel van deze behandelwijze is vroegtijdige sluiting van de groeischijven te bewerkstelligen. Meestal wordt de therapie in de (vroeg-)puberale periode begonnen. Onvoldoende bekend is echter of deze behandeling nadelige gevolgen heeft voor de functie van de testis en de spermatogenese op volwassen leeftijd.

In een elegant retrospectief onderzoek onderzochten De Waal et al. het effect van peripuberale toediening van testosteron-esters (testosteron 250 mg 1 maal 1-2 weken i.m.) aan 43 jongens met constitutionele overmatige lengtegroei (gemiddeld 14,4 (SD: 1,2) jaar) op de gonadale en reproductieve functie gemiddeld 8,3 (3,9) jaar later.¹ De controlegroep bestond uit 30 (iets oudere en kleinere) te lange jongens, die niet behandeld waren. De duur van de behandeling was gemiddeld 17,1 (7,2) maanden. Er was geen verschil tussen de behandelde en de onbehandelde groepen wat betreft het voorkomen van varicocele, cryptorchisme in de anamnese of rookgewoonte.

Bij beide groepen onderzochte mannen was de testisgrootte vrijwel gelijk. Bij de behandelde patiënten was er geen statistisch significante relatie tussen de testisgrootte, de leeftijd waarop de behandeling was begonnen en de duur van de behandeling. In beide groepen bestond wel een positieve correlatie tussen de grootte van de testis, de spermadichtheid en de motiliteit van de zaadcellen. De spermatozoëndichtheid en totale concentratie waren vrijwel identiek in beide groepen en onafhankelijk van de startleeftijd en de duur van de behandeling in de behandelde groep. Wel bestond bij de laatste een significante correlatie tussen de spermatozoënmotiliteit en de leeftijd waarop de behandeling begon. Opmerkelijk was dat de spiegel van het follikelstimulerend hormoon (FSH) in het serum van de behandelde mannen – hoewel binnen normale grenzen – significant hoger was dan bij de niet-behandelde en dat de luteïniserend hormoon (LH)-spiegels significant lager waren. In de behandelde groep was er een omgekeerde relatie tussen de serum-FSH-spiegel enerzijds en de testisgrootte, de spermatozoëndichtheid en de leeftijd ten tijde van het begin van de behandeling anderzijds. Het plasma-testosterongehalte was bij beide groepen niet significant verschillend.

Deze gegevens wijzen erop dat behandeling van te lange jongens met hoge doses androgenen ten tijde van de puberteit geen ernstige gevolgen heeft voor de grootte van de testis, de testosteronsynthese of de spermatogenese. De licht verhoogde FSH-spiegel wijst echter op een – zij het lichte – verstoring van de kiemcelfunctie van de testis. In dit verband is van belang er-

op te wijzen dat Willig et al. wèl een statistisch significant verminderde spermatozoëndichtheid vonden bij in de jeugd met testosteron behandelde te lange mannen, wat wijst op een blijvend suppressief effect van behandeling met androgenen op de reproductieve functie.² Gezien de discrepantie tussen beide onderzoeken zijn prospectieve onderzoeken naar de reproductieve functie bij grotere groepen met testosteron behandelde en onbehandelde te lange jongens, ook na langere observatieperiodes, aangewezen.

LITERATUUR

¹ Waal WJ de, Vreeburg JTM, Bekkering F, Jong FH de, Muinck Keizer-Schrama SMPF de, Drop SLS, et al. High dose testosterone therapy for reduction of final height in constitutionally tall boys: does it influence testicular function in adulthood? *Clin Endocrinol* 1995;43:87-95.

² Willig RP, Bettendorf M, Hinkel GK, Schwarz HP, Schulze W. Androgen treatment of tall stature during puberty may reduce sperm quality in adult life [abstract]. *Hormone Res* 1992;37 Suppl 4:3.

A.G.H. SMALS

Gastro-enterologie

Effectiviteit van ursodeoxycholzuur en colchicine bij primaire biliaire cirrose

Vroegtijdige medicamenteuze behandeling van primaire biliaire cirrose (PBC) zou de prognose ervan kunnen verbeteren. Zowel ursodeoxycholzuur (UDCA) als colchicine zijn, in deels ongecontroleerde onderzoeken, effectief gebleken. Vuoristo et al. verrichtten een gerandomiseerd, dubbelblind en placebo-gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van colchicine en UDCA bij 90 patiënten met bewezen PBC.¹ Patiënten die in een eindstadium van de ziekte verkeerden, werden tevoren uitgesloten. Dertig patiënten werden behandeld met 12-15 mg/kg UDCA per dag, 29 met 1 mg colchicine per dag en 31 met placebo gedurende 2 jaar. De groepen waren onderling goed vergelijkbaar. Aan het begin en aan het einde van het onderzoek werd een groot aantal graadmeters, zoals leverfunctie en histologische gegevens vastgelegd.

UDCA en colchicine werden goed verdragen. Er waren 8 uitvallers in de placebogroep en 5 in de colchicinegroep, van wie respectievelijk 5 en 2 door een met de lever samenhangende oorzaak. Beide medicamenten gaven een vermindering van de jeuk. Er was echter geen verandering wat betreft andere klachten zoals moeheid en anorexie. In de placebogroep ging de leverfunctie iets achteruit, terwijl in de colchicinegroep alleen een statistisch significante daling van de alkalische-fosfatase (AF)-activiteit gezien werd. In de UDCA-groep deed zich echter een statistisch significante daling voor in de activiteit van de leverenzymen (alanine- en aspartaat-aminotransferase, AF en γ -glutamyl-transferase) met respectievelijk 26, 36, 56 en 76%. De serumconcentratie bilirubine daalde alleen in de UDCA-groep, de albumineconcentratie steeg met 2%. Na 2 jaar waren de enzymwaarden in de UDCA-groep statistisch significant lager dan in de colchicine- of in de placebogroep. IgG- en IgM-concentraties veranderden niet in de colchicine- of in de placebogroep, terwijl een daling optrad in de UDCA-groep. Histologisch werd in de UDCA-groep een significante vermindering van 28% in ductale proliferatie gezien ($p < 0,05$). Voor andere histologische graadmeters werden geen verschillen gevonden. Gezien de klinische, histologische en biochemische resultaten concluderen de auteurs dat UDCA beter is dan colchicine bij de behandeling van PBC.

In een begeleidend 'editorial' stelt Lindor dat nu wel duidelijk is dat UDCA een gunstig effect heeft, maar dat het effect vooral gebaseerd is op laboratoriumgrootheden en dat niet is

aangetoond dat er een gunstig effect is op de overleving en (of) de noodzaak tot levertransplantatie.²

LITERATUUR

¹ Vuoristo M, Färkkilä M, Karvonen A-L, Leino R, Lehtola J, Mäkinen J, et al. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1995;108:1470-8.

² Lindor KD. Colchicine and ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: emerging results. *Gastroenterology* 1995;108:1592-4.

M. BROUWER

R.J.L.F. LOFFELD

Hematologie

Beenmergtransplantatie bij acute myeloïde leukemie

De therapie van acute myeloïde leukemie (AML) bestaat uit een inductiekuur gevolgd door één of meer consolidatiekuren, waarbij het de bedoeling is een complete remissie te bereiken. Men mag echter aannemen dat de nog aanwezige resten van maligne celklonen vroeg of laat tot een recidief zullen leiden. Om dit te voorkomen kan men nog meer chemotherapie geven of overgaan tot een beenmergtransplantatie (BMT), bij voorkeur van een HLA-identiek familielid. Aangezien vele patiënten niet over zo'n donor beschikken, is een internationaal bestand in opbouw van niet-verwante vrijwillige donors, in Nederland ondergebracht bij Europdonor. Door Zittoun et al. werden de voorlopige resultaten van de genoemde behandelingen in Europa tussen 1986 en 1993 onderzocht bij 941 patiënten met AML.¹ De opzet was in grote lijnen als volgt: voor die patiënten die in complete remissie kwamen, werd na een extra consolidatie een passende beenmergdonor gezocht. Bij patiënten met een HLA-identiek familielid werd een allogene BMT verricht. De patiënten die daar niet voor in aanmerking kwamen, kregen at random chemotherapie gevolgd door autologe BMT of alleen chemotherapie toegewezen. Het eindpunt van het onderzoek was een ziektevrije periode van 4 jaar. Van de 576 patiënten die in complete remissie kwamen en een intensieve consolidatietherapie doorstonden, werden 168 aangewezen voor een allogene BMT en kregen 254 at random een behandeling toegewezen. Van de 941 aangemelde patiënten kregen uiteindelijk slechts 144 een allogene BMT (15%), 95 kregen autoloog beenmerg (10%) en 104 chemotherapie (11%).

Van degenen die een allogene BMT ondergingen, bleek 55% een kans op een ziektevrij interval van 4 jaar te hebben, voor de groep met autologe BMT was dit 48% en voor de chemotherapiegroep 30%. Doch wanneer alle behandelde bij elkaar opgeteld worden, zijn deze percentages slechts 8, 5 en 3. Bij statistische herbewerking blijken deze uitkomsten statistisch niet significant te verschillen. De overleving na het bereiken van een complete remissie was in de 3 groepen gelijk.

De onderzoekers komen tot de slotsom dat tijdens de eerste complete remissie van AML een autologe of allogene BMT leidt tot een langere ziektevrije periode dan intensieve consolidatiechemotherapie alleen.

In een begeleidend redactioneel commentaar wordt echter opgemerkt dat het ontbreken van differentiatie naar prognostische factoren moet worden betreurd.² Dit is een belangrijke opmerking. De aandacht zal zich in de komende jaren dan ook vooral moeten richten op verbeterde diagnostiek, teneinde met redelijke zekerheid te kunnen voorspellen welke patiënten bij welke therapie het meest gebaat zijn. De draaglijkheid van het bestaan moet daarbij een grote, zo niet de voornaamste rol spelen. Immers, wat voor zin heeft het de patiënt aan uiterst zware en toxische behandelingen bloot te stellen, als de fatale afloop