

## 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/2066/24765>

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

- <sup>9</sup> Kneepkens CMF. Positieverandering. Nieuwe richtlijnen voor de behandeling van gastro-oesofageale reflux bij zuigelingen. Tijdschr Kindergeneeskd 1996;64:53-6.
- <sup>10</sup> Tobin JM, McCloud Ph, Cameron DSJ. Posture and gastro-oesophageal reflux: a case for left lateral positioning. Arch Dis Child 1997;76:254-8.
- <sup>11</sup> Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Overledenen naar doodsoorzaak, leeftijd en geslacht in het jaar 1969. Serie A 1 (jaarlijkse uitgave, tot en met 1994). Voorburg: CBS, 1970-1996.
- <sup>12</sup> Hunt CE, Puczynski MS. Does supine sleeping cause asymmetric heads? Pediatrics 1996;98:127-9.
- <sup>13</sup> Boere-Boonekamp MM, Linden-Kuiper AT van der, Es P van. Voorkeurshouding bij zuigelingen; groot beroep op de gezondheidszorg. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:769-73.
- <sup>14</sup> Ward SL, Bautista D, Chan L, Derry M, Lisbin A, Durfee MJ, et al. Sudden infant death syndrome in infants of substance-abusing mothers. J Pediatr 1990;117:876-81.
- <sup>15</sup> Haglund B, Cnattingius S. Cigarette smoking as a risk factor for sudden infant death syndrome: a population-based study. Am J Public Health 1990;80:29-32.
- <sup>16</sup> Blair PS, Fleming PJ, Bensley D, Smith I, Bacon C, Taylor E, et al. Smoking and the sudden infant death syndrome: results from 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths Regional Coordinators and Researchers. BMJ 1996;313:195-8.
- <sup>17</sup> Kahn A, Blum D. Phenothiazines and sudden infant death syndrome. Pediatrics 1982;70:75-8.
- <sup>18</sup> Christodoulou J, Hoare J, Hammond J, Ip WC, Wilcken B. Neonatal onset of medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with confusing biochemical features. J Pediatr 1995;126:65-8.
- <sup>19</sup> Ford RPK, Taylor BJ, Mitchell EA, Enright SA, Stewart AW, Becroft DMO, et al. Breastfeeding and the risk of sudden infant death syndrome. Int J Epidemiol 1993;22:885-90.
- <sup>20</sup> Klonoff-Cohen HS, Edelstein SL, Lefkowitz ES, Srinivasan IP, Kaegi D, Chang JC, et al. The effect of passive smoking and tobacco exposure through breast milk on sudden infant death syndrome. JAMA 1995;273:795-8.
- <sup>21</sup> Scragg RKR, Mitchell EA, Stewart AW, Ford RPK, Taylor BJ, Hassall IB, et al. Infant room-sharing and prone sleep position in sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. Lancet 1996;347:7-12.
- <sup>22</sup> Engelberts AC. Cot death in the Netherlands. An epidemiological study. Amsterdam, VU University Press, 1991.
- <sup>23</sup> Mitchell EA, Nelson KP, Thompson JMD, Stewart AW, Taylor BJ, Ford RPK, et al. Travel and changes in routine do not increase the risk of sudden infant death syndrome. Acta Paediatr 1994;83:815-8.
- <sup>24</sup> Kandall SR, Gaines J, Habel L, Davidson G, Jessop D. Relationship of maternal substance abuse to subsequent sudden infant death syndrome in offspring. J Pediatr 1993;123:120-6.
- <sup>25</sup> Wierenga H. Cot death in preterm and small for gestational age infants in the Netherlands [proefschrift]. Groningen: Wolters-Noordhoff, 1988.
- <sup>26</sup> l'Hoir MP, Huber J. Beleid bij volgende kinderen in gezinnen waarin wiegendood heeft plaatsgehad: begeleiding of thuismonitor? Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:1888-90.

Aanvaard op 16 juli 1997

## Casuïstische mededelingen

### *Recidiverende malaria door Plasmodium vivax ondanks nabehandeling met primaquine*

D.S.C.TELGT, L.MULDER EN W.M.V.DOLMANS

Het aantal in Nederland geregistreeerde malariagevallen is gestegen van 179 in 1992 tot 308 in 1996 (J.K.van Wijngaarden, schriftelijke mededeling, 1997). Zowel het toenemende reisverkeer naar de tropen als de verminderde gevoeligheid van de malariaparasiet voor veel van de beschikbare antimalariamiddelen speelt hierbij een rol. Het aandeel van malaria tropica, veroorzaakt door *P. falciparum*, en dat van malaria tertiana, veroorzaakt door *P. vivax*, bleef constant (respectievelijk 62 en 27%); van de 86 malariagevallen uit Azië werden 64 veroorzaakt door *P. vivax*.

In een artikel in dit tijdschrift over de toenemende resistentieproblematiek bij malaria kwam chloroquine-resistentie van *P. vivax* slechts zijdelings aan bod.<sup>1</sup>

Zie ook de artikelen op bl. 1764 en 1774.

#### SAMENVATTING

Bij 2 patiënten, een 25-jarige vrouw en een 62-jarige man, met een *Plasmodium vivax*-infectie, ontstonden herhaalde malaria-aanvallen ondanks standaardbehandeling met chloroquine en vervolgens primaquine. De recidieven berustten op een combinatie van verminderde gevoeligheid voor primaquine en onjuist voorschrijven van primaquine. Primaquine wordt als difosfaat (zout) toegediend, maar de benodigde hoeveelheid dient als base te worden voorgeschreven (26,3 mg difosfaat stemt overeen met 15 mg base).

Verminderde gevoeligheid voor primaquine,<sup>2-5</sup> het enige beschikbare middel ter voorkoming van recidieven bij malaria tertiana, werd niet vermeld. Aan de hand van 2 ziektegeschiedenissen willen wij laten zien dat juist bij *P. vivax*, afhankelijk van het gebied waar de infectie werd opgelopen, een adequate en correct voorgeschreven dosering van primaquine belangrijk is.

Academisch Ziekenhuis St.-Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.  
Afd. Algemene Interne Geneeskunde: mw.D.S.C.Telgt, assistent-geneeskundige; dr.W.M.V.Dolmans, internist.  
Afd. Medische Microbiologie: L.Mulder, assistent-geneeskundige.  
Correspondentieadres: mw.D.S.C.Telgt.

Ned Tijdschr Geneesk 1997 13 september;141(37) 1783

#### ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 25-jarige vrouw, bezocht in januari 1996 onze afdeling Spoedeisende Hulp vanwege koorts en hoofdpijn. Zij was van begin april tot eind september 1995 in Indonesië geweest, met name op Sulawesi, Bali, Lombok en Flores. Zij had tijdens haar reis mefloquine als malariaprofylacticum gebruikt en was niet ziek geweest. Sinds 4 dagen had zij koorts, die duidelijk om de dag opkwam, met hoofdpijn, spierpijn, droge hoest en moeheid. Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-zieke vrouw gezien van 58 kg, met een lichaamstemperatuur van 37°C, een pols van 80/min en een bloeddruk van 110/70 mmHg. Overig onderzoek leverde geen afwijkingen op, met name geen palpabele milt. Een dikke-druppelpreparaat was positief voor *P. vivax*. Patiënte had een normaal bloedbeeld. Zij werd behandeld met chloroquine 25 mg/kg in 3 dagen; op de eerste dag 600 mg, 6 h hierna 300 mg en op dag 2 en 3 elk 300 mg 1 maal per dag en hierna primaquine 15 mg 1 maal per dag gedurende 14 dagen. De glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-activiteit, bepaald vanwege het feit dat haar vader van Italiaanse afkomst is, was normaal.

Na 6 maanden kreeg patiënte opnieuw koorts; een dikke-druppelpreparaat toonde wederom *P. vivax*. Patiënte had gereisd in een gebied waar *P. vivax*-stammen voorkomen die verminderd gevoelig zijn voor primaquine. Daarom werd na hernieuwde behandeling met chloroquine 25 mg/kg in 3 dagen de primaquinedosering opgehoogd tot 30 mg 1 maal per dag gedurende 14 dagen. Er bleek 4 maanden later opnieuw een recidief te bestaan, waarbij patiënte ons verzekerde de voorgeschreven medicijnen nauwkeurig te hebben ingenomen. Navraag bij haar apotheek bracht echter aan het licht dat de voorgeschreven hoeveelheid primaquine beide keren als zout was afgegeven (respectievelijk 15 en 30 mg primaquine-difosfaat, overeenkomend met respectievelijk 8,5 en 17 mg primaquine-base). Er werd weer chloroquine 25 mg/kg in 3 dagen en primaquine 30 mg 1 maal per dag gedurende 14 dagen voorgeschreven, nu met duidelijke vermelding van 'primaquine-base' op het recept. Sindsdien heeft zich geen nieuw recidief voorgedaan (follow-up 9 maanden).

Patiënt B, een 62-jarige Nederlandse man, reisde in 1993 3 maanden door Noord en Zuid-Sulawesi, zonder malariaprofylacticum in te nemen. Tijdens deze reis kreeg hij een koortsaanval, waarvoor hij met een onbekende hoeveelheid chloroquine werd behandeld. Terug in Nederland kreeg hij ruim een maand later hoge koorts en in een ziekenhuis elders werd een *P. falciparum*-infectie vastgesteld, die behandeld werd met halofantrine 500 mg 3 dd met een interval van 6 h, herhaald na 1 week. Na 3 weken kreeg patiënt opnieuw koorts en in hetzelfde ziekenhuis werd nu *P. vivax* in het dikke-druppelpreparaat gevonden. Met chloroquine 25 mg/kg in 3 dagen volgens eerdergenoemd schema, gevolgd door primaquine 15 mg 1 maal per dag gedurende 14 dagen, verdwenen de klachten. Ruim 7 weken later herhaalden de klachten zich en nadat het dikke-druppelpreparaat opnieuw *P. vivax* had laten zien, kreeg patiënt dezelfde therapie voorgeschreven. Twee maanden hierna werd hij vanwege het vermoeden van therapieresistente malaria tertiana naar ons verwezen. Toen hij zich meldde, had hij behoudens extreme moeheid geen klachten.

Lichamelijk onderzoek liet geen afwijkingen zien, in het bijzonder geen koorts of palpabele milt; het gewicht was 83,5 kg. Ook nu werd door een dikke-druppelpreparaat een *P. vivax*-infectie vastgesteld. Het bloedbeeld en de lactaatdehydrogenaseactiviteit waren normaal. De patiënt verklaarde trouw de medicatie te hebben ingenomen bij voorgaande malaria-aanvallen. Navraag leerde dat steeds tabletten van 15 mg primaquine-difosfaat, overeenkomend met 8,5 mg primaquine-base,

waren afgegeven. Wij schreven patiënt opnieuw chloroquine 25 mg/kg in 3 dagen voor en hierna voor 14 dagen primaquine 15 mg 1 maal per dag, nu met duidelijke vermelding van 'primaquine-base' op het recept. Na 6 weken bleek echter nogmaals een recidief-*P. vivax*-infectie te bestaan. Vanwege de mogelijkheid van verminderde gevoeligheid voor primaquine kreeg patiënt nu na zijn standaardchloroquinekuur 30 mg primaquine-base 1 maal per dag gedurende 14 dagen. Patiënt heeft sindsdien geen nieuwe malaria-aanval gehad (follow-up ruim 3,5 jaar).

#### BESCHOUWING

Bij malaria veroorzaakt door *P. vivax*, evenals door *P. ovale*, kan maanden tot een jaar na verblijf in endemisch gebied een recidief optreden; bij uitzondering zelfs na jaren. Deze 'echte' recidieven worden veroorzaakt doordat 'slapende' stadia van de malariaparasiet, de zogenaamde hypnozoïeten, vrijkomen in de bloedbaan en een nieuwe erythrocytaire infectie veroorzaken. Als dit de eerste aanval betreft na beëindiging van de profylaxe, spreekt men van een uitgestelde eerste aanval. Als een nieuwe malaria-aanval na behandeling van *P. vivax* met chloroquine en primaquine optreedt zonder reïnfectie in een endemisch gebied, kan er enerzijds sprake zijn van recrudescentie ten gevolge van onvolledige eradicatie van de erythrocytaire vormen van de malariaparasiet (door te lage chloroquinedosering of verminderde gevoeligheid), anderzijds van een 'echt' recidief door een niet-volledige eradicatie van de hypnozoïeten (door te lage primaquinedosering of verminderde gevoeligheid). Een recrudescentie treedt in de regel binnen 4 weken op.<sup>6</sup>

Bij chloroquineresistentie van *P. vivax* kan in principe elk ander middel werkzaam tegen de aseksuele bloedstadia van de parasiet, zoals mefloquine, halofantrine of kinine, worden gebruikt. In Nederland is eenmalig mefloquine 10 mg/kg eerste keus bij chloroquine-resistente *P. vivax*. In de praktijk wordt bij volwassenen volstaan met eenmalig 2 tabletten van 250 mg. Bij deze lage dosering, zijn weinig bijwerkingen te verwachten.

Van *P. vivax* is al sinds de jaren vijftig bekend dat er stammen bestaan die verminderd gevoelig zijn en dus hogere doses nodig hebben voor eradicatie van de hypnozoïeten.<sup>7-8</sup> Het probleem bestaat vooral in Zuidoost-Azië, waar destijds de Chesson-stam werd beschreven, en de eilanden in de westelijke Stille Oceaan,<sup>3-5,9</sup> maar komt nu ook voor in Zuid- en Midden-Amerika.<sup>2,4,5,9,10</sup> Een alternatief voor primaquine is er niet. Primaquine heeft als belangrijkste bijwerking hemolyse bij patiënten met een G6PD-deficiëntie. De G6PD-activiteit moet bij patiënten uit voor malaria endemische gebieden en uit gebieden rond de Middellandse Zee bepaald worden vóór aanvang van de behandeling met primaquine. Patiënten met een lichte tot matige deficiëntie verdragen in principe een dosis van 45 mg per week gedurende 8 weken goed.<sup>11</sup> Bij ernstige deficiëntie dient men niet met primaquine te behandelen, maar de patiënten te instrueren zich bij iedere koortspiek te melden voor een dikke-druppelpreparaat; bij *P. vivax*-infectie kan dan prompt een chloroquinekuur gestart worden. Na één of meer recidieven, die bij vroege behandeling slechts voor

korte tijd klachten hoeven te geven, zal de infectie dan uiteindelijk uitdoven.

Ook bij zwangerschap en lactatie is primaquine gecontraïndiceerd. Omdat een recidief een vroeggeboorte kan induceren, wordt geadviseerd zwangeren na behandeling van een *P. vivax*-infectie tot aan de bevalling profylactisch chloroquine-base 300 mg per week te geven. Hierna dient nabehandeling met primaquine alsnog plaats te vinden.<sup>12</sup>

De door de Wereldgezondheidsorganisatie geadviseerde dosis van primaquine voor volwassenen ligt tussen de 15 en 22,5 mg base 1 maal per dag, voor kinderen 0,3 mg base per kg 1 maal per dag, gedurende 14 dagen.<sup>13</sup> Gebleken is, dat bij een verminderde gevoeligheid van *P. vivax* een totale dosis van 6 mg base/kg nodig is voor eradicatie. Omdat een hogere dagdosis meer kans op bijwerkingen geeft, adviseren wij de 6 mg base/kg in 3 weken te geven. De tabel vat het therapeutisch beleid bij malaria veroorzaakt door *P. vivax* samen.

Antimalariamiddelen zijn basen die als zout worden toegediend. De benodigde hoeveelheid moet duidelijk als base op het recept worden vermeld; dit geldt niet voor kinine. De voorgeschreven primaquinedosis moet volgens de richtlijnen van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie worden omgerekend tot zout, waarbij het aantal voorgeschreven milligrammen in base wordt afgegeven aan de patiënt. Uit beide ziektegeschiedenissen blijkt dat deze richtlijnen in de praktijk niet altijd gevolgd worden. In Nederland is de grondstof primaquine-difosfaat verkrijgbaar via de farmaceutische groothandel (zodat geen bewustheidsverklaring nodig is); 15 mg base komt overeen met 26,3 mg difosfaat.

In een recente discussie in *The Lancet* worden zowel artsen als farmaceutische bedrijven opgeroepen tot uniformiteit ten aanzien van doseringen van antimalariamiddelen.<sup>14-18</sup> Ook pleit men voor vermelding van de hoeveelheid base op tablet of verpakkingsmateriaal.<sup>18</sup> Van belang bij in het buitenland behandelde patiënten is dat primaquinetabletten, zelfs van dezelfde partij, kunnen variëren in hoeveelheid base.<sup>19, 20</sup>

De herhaalde aanvallen van beschreven patiënten moeten vanwege het tijdsbeloop worden geduid als recidieven. Deze recidieven leken aanvankelijk uitsluitend te wijten aan onderdosering van de primaquine door een 'afleveringsfout'. In beide gevallen ontstond na standaardprimaquinedosering echter alsnog een recidief, als gevolg van verminderde gevoeligheid van de betreffende *P. vivax*-stam voor primaquine. Pas na voor deze stammen adequate behandeling met 30 mg primaquine-base 1 maal per dag bleven verdere recidieven uit. In Nederland wordt weinig melding gemaakt van multiple recidieven bij *P. vivax*-infecties, hoewel wij vermoeden dat onderdosering door onjuist voorgeschreven of afgegeven antimalariamiddelen regelmatig voorkomt. Waarschijnlijk ontstaan de recidieven na onderdosering van primaquine vooral als er verminderd gevoelige stammen bestaan. Hierdoor, en door toename van het reizigersverkeer naar Zuidoost-Azië (inclusief het oostelijk eilandengebied van Indonesië, zoals bij de beschreven

#### Therapieadvies bij malaria door *Plasmodium vivax*

standaard	chloroquine 25 mg base/kg in 3 dagen: 1e dag 10 mg base/kg; na 6 h 5 mg base/kg; 2e en 3e dag 5 mg base/kg per dag primaquinenabehandeling 15 mg base 1 maal per dag gedurende 2 weken
lichte of matige G6PD-deficiëntie	standaardchloroquinebehandeling primaquinenabehandeling 45 mg base per week gedurende 8 weken
ernstige G6PD-deficiëntie	standaardchloroquinebehandeling, bij elk recidief te herhalen geen primaquinenabehandeling
mogelijk verminderde primaquinegevoeligheid*of recidief na standaardbehandeling	standaardchloroquinebehandeling primaquinenabehandeling totaal 6 mg base/kg in 3 weken
mogelijke chloroquine-resistentie	mefloquine eenmalig 10 mg base/kg; bij contra-indicatie halofantrine 500 mg 3 dd met interval van 6 h; na 1 week herhalen primaquine volgens een van bovengenoemde richtlijnen

G6PD = glucose-6-fosfaat-dehydrogenase.

\*Irian Jaya, Papoea-Nieuw-Guinea, Solomoneilanden; incidenteel andere gebieden van Zuidoost-Azië en Midden- en Zuid-Amerika.

patiënten) zal dit probleem zich waarschijnlijk vaker voordoen. Infecties met *P. vivax* zijn in principe niet dodelijk, maar adequate dosering van primaquine en een eenduidig voorschrijfbeleid kunnen morbiditeit door recidieven beperken.

Wij danken dr. R. W. Sauerwein, medisch-microbioloog, en R. van Crevel, arts, voor hun suggesties en het kritisch doorlezen van het manuscript.

#### ABSTRACT

*Relapses of Plasmodium vivax malaria in spite of primaquine therapy.* – Two patients, a 25-year-old woman and a 62-year-old man, with *Plasmodium vivax* infection, suffered repeated attacks of malaria despite standard treatment with chloroquine and subsequently primaquine. The relapses were due to a combination of decreased primaquine sensitivity and incorrect prescription of primaquine. Primaquine is administered as diphosphate (salt), but the required amount has to be prescribed as base (26,3 mg diphosphate corresponds to 15 mg base).

#### LITERATUUR

- Kager PA, Wetsteyn JCFM. Malaria en geneesmiddelenresistentie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:151-5.
- Gascon J, Gomez Arce JE, Menendez C, Valls ME, Corachan M. Poor response to primaquine in two cases of *Plasmodium vivax* malaria from Guatemala. *Trop Geogr Med* 1994;46:32-3.
- Luzzi GA, Warrell DA, Barnes AJ, Dunbar EM. Treatment of primaquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria [letter]. *Lancet* 1992; 340:310.
- Signorini L, Matteelli A, Castelnuovo F, Castelli F, Oladeji O, Carosi G. Short report: primaquine-tolerant *Plasmodium vivax* in an Italian traveler from Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:472-3.

- <sup>5</sup> Rombo L, Edwards G, Ward SA, Eriksson G, Lindquist L, Lindberg A, et al. Seven patients with relapses of *Plasmodium vivax* or *P. ovale* despite primaquine treatment. *Trop Med Parasitol* 1987;38:49-50.
- <sup>6</sup> Pukrittayakamee S, Vanijanonta S, Chantra A, Clemens R, White NJ. Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in *Plasmodium vivax* malaria. *J Infect Dis* 1994;169:932-5.
- <sup>7</sup> Clyde DF, McCarthy VC. Radical cure of Chesson strain vivax malaria in man by 7, not 14, days of treatment with primaquine. *Am J Trop Med Hyg* 1977;26:562-3.
- <sup>8</sup> Collins WE, Jeffery GM. Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:243-9.
- <sup>9</sup> Jelinek T, Nothdurft HD, Von Sonnenburg F, Loscher T. Long-term efficacy of primaquine in the treatment of vivax malaria in nonimmune travelers. *Am J Trop Med Hyg* 1995;52:322-4.
- <sup>10</sup> Arias AE, Corredor A. Low response of Colombian strains of *Plasmodium vivax* to classical antimalarial therapy. *Trop Med Parasitol* 1989;40:21-3.
- <sup>11</sup> Clyde DF. Clinical problems associated with the use of primaquine as a tissue schizontocidal and gametocytocidal drug. *Bull World Health Organ* 1981;59:391-5.
- <sup>12</sup> Panisko DM, Keystone JS. Treatment of malaria - 1990. *Drugs* 1990;39:160-89.
- <sup>13</sup> Jones jr R, Jackson LS, Di Lorenzo A, Marx RL, Levy BH, Kenny EC. Korean vivax malaria. Curative effect and toxicity of primaquine in doses from 10 to 30 mg daily. *Am J Trop Med Hyg* 1953;2:977-82.
- <sup>14</sup> Kain KC, Gadd E, Gushulak B, McCarthy A, MacPherson D. Errors in treatment recommendations for severe malaria [letter]. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). *Lancet* 1996;348:621-2.
- <sup>15</sup> Krogstad DJ, Pearson RD, Bennett JE, Dolin R, Mandell GL. Dosage for malaria treatment [letter]. *Lancet* 1996;348:1311-2.
- <sup>16</sup> Sanford JP. Dosage for malaria treatment [letter]. *Lancet* 1996;348:1311-2.
- <sup>17</sup> White NJ, Warrell DA. Dosage for malaria treatment [letter]. *Lancet* 1996;348:1312.
- <sup>18</sup> Kain KC, Gadd E, Gushulak B, McCarthy A, MacPherson D. Dosage for malaria treatment. *Lancet* 1996;348:1311-2.
- <sup>19</sup> Petralanda I. Quality of antimalarial drugs and resistance to *Plasmodium vivax* in Amazonian region [letter]. *Lancet* 1995;345:1433.
- <sup>20</sup> Kron MA. Substandard primaquine phosphate for US Peace Corps personnel [letter]. *Lancet* 1996;348:1453-4.

Aanvaard op 16 juli 1997

## Nederlands onderzoek in buitenlandse tijdschriften

### COBRA

Men is altijd gewend geweest om bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis (RA) het aantal medicamenten in de loop van de tijd stapsgewijs te verhogen wanneer het ziektebeeld verergerde. In het dubbelblind en gerandomiseerd uitgevoerde COBRA-onderzoek (van: 'combinatietherapie bij reumatoïde artritis') werden in een aantal ziekenhuizen in Nederland 155 patiënten met RA in een vroeg stadium behandeld met monotherapie (sulfasalazine) of combinatietherapie (bestaande uit sulfasalazine, methotrexaat en prednisolon). Methotrexaat werd na 40 weken gestaakt, de prednisolon reeds na 28 weken. Binnen een paar weken was de ziekteactiviteit (gewrichtsklachten, bezinkingssnelheid) in de combinatietherapiegroep statistisch significant sterker afgenomen dan in de groep die alleen sulfasalazine had gekregen en ook de progressie van de röntgenologisch aantoonbare gewrichtsafwijkingen was na combinatietherapie geringer. Na het stoppen van de prednisolon werd het verschil tussen beide groepen minder en veranderde verder niet meer nadat ook methotrexaat was gestopt. Het gunstige effect van de intensieve behandeling bleef nog 1 jaar na het staken van prednisolon aantoonbaar. De onderzoekers stellen daarom dat vroege en intensieve behandeling met een corticosteroïdbevattende combinatietherapie van patiënten met beginnende RA de voorkeur verdient boven monotherapie.

Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Laar MAFJ van de, Westhovens R, Denderen JC van, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.

### Het belang van variaties in de piekstroom

Voor de behandeling van kinderen met astma wordt het nuttig geacht wanneer regelmatig thuis de piekstroom wordt gemeten. Er is echter nog weinig bekend over wat de betekenis is van variaties in deze piekstroom. Daarom lieten Brand et al. 102 kinderen (leeftijd: 7-14 jaar) met een stabiele, matig ernstige vorm van astma gedurende 2 weken een dagboek bijhouden waarin zij hun klachten en de uitkomsten van de

tweemaal daags gemeten piekstroom moesten noteren. Tevoren was de onderhoudsbehandeling gestaakt, maar het was hun toegestaan zo nodig een  $\beta_2$ -agonist te inhaleren. De onderzoekers vonden dat variaties in de piekstroom gecorreleerd waren aan de klachten van de patiënten en de mate van hyperreactiviteit van de luchtwegen. Volgens de onderzoekers vormen deze 3 factoren daarom, elk op hun eigen wijze, een goede maatstaf voor de ziekteactiviteit. Opvallend was overigens dat het onttrekken van de gebruikelijke medicatie gedurende 4 weken door de meeste deelnemers goed werd verdragen.

Brand PLP, Duiverman EJ, Postma DS, Waalkens HJ, Kerrebijn KF, Essen-Zandvliet EEM van, et al. Peak flow variation in childhood asthma: relationship to symptoms, atopy, airways obstruction and hyperresponsiveness. *Eur Resp J* 1997;10:1242-7.

### Clozapine bij de ziekte van Huntington

In een gerandomiseerd onderzoek behandelden Van Vugt et al. 33 patiënten die leden aan de ziekte van Huntington met clozapine (een antipsychoticum) of placebo. Clozapine bleek slechts weinig werkzaam te zijn. Wel had het (in hoge doseringen) een gunstig effect op de chorea bij patiënten die tevoren nog niet waren behandeld met neuroleptica. Aangezien het gebruik van het middel gepaard gaat met veel bijwerkingen adviseerden de onderzoekers echter om clozapine met grote terughoudendheid voor te schrijven als behandeling van de chorea bij patiënten met de ziekte van Huntington.

Vugt JPP van, Siesling S, Vergeer M, Velde EA van der, Roos RAC. Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:35-9.

### Heupfractuur en botdensiteit

De Laet et al. vonden aanwijzingen dat, wanneer rekening gehouden wordt met de leeftijd, het risico van een heupfractuur bij mannen en vrouwen gelijk is. Bij personen van 80 jaar is het risico 13 maal zo hoog als bij 60-jarigen. Volgens deze onderzoekers levert de vermindering van de botdensiteit die zich voordoet bij het stijgen der jaren, slechts een geringe bijdrage