

LITERATUUR

- ¹ Lindsay S, Ansell J, Selman C, Cox V, Hamilton K, Walraven G. Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes. *Lancet* 2000;355:1972.

I. MEYNAAR

Reumatologie

Effecten van methotrexaat bij patiënten met reumatoïde artritis en cardiovasculaire comorbiditeit

De sterfte bij reumatoïde artritis (RA) is ten opzichte van de algemene bevolking verhoogd en lijkt vooral gerelateerd te zijn aan een verhoogde sterfte door hart- en vaatziekten. Of deze toegenomen sterfte samenhangt met de ingestelde medicamenteuze antireumatische therapie is niet bekend. Voor de behandeling van RA is methotrexaat thans het middel van eerste keuze. Echter, methotrexaat leidt tot een verhoogd homocysteïnegehalte, een bekende risicofactor voor het ontstaan van hart- en vaatziekten.

Landewé et al. gingen in een retrospectief cohortonderzoek na of het gebruik van antirheumatica leidde tot een toename van de mortaliteit bij RA-patiënten.¹ De onderzoekspopulatie bestond uit een cohort van 623 RA-patiënten, geïncludeerd tussen 1984 en 1990, met een follow-up tot 1995. Patiënten (mediane leeftijd: 56 jaar; 82% reumafactorpositief; 70% met radiologische gewrichtserosies) werden geïncludeerd wanneer zij een actieve RA hadden, waarvoor start of verandering van een antirheumaticum noodzakelijk was. Bij de inclusie werd bepaald of er sprake was van een cardiovasculair risicoprofiel, gedefinieerd als geobjectiverde cardiovasculaire ziekte en/of hypertensie.

Tijdens de follow-up overleden 73 van de 623 patiënten. Uit de analyse van risicofactoren voor sterfte kwam naar voren dat de combinatie methotrexaatgebruik/cardiovasculair risicopro-

fiel een onafhankelijke risicofactor was voor het optreden van sterfte. De patiënten met deze combinatie hadden een 3,4 maal verhoogd risico op sterfte in vergelijking met de overige patiënten. Andere belangrijke onafhankelijke risicofactoren voor sterfte waren maligniteit tijdens follow-up (relatief risico (RR): 2,6) en diabetes mellitus (RR: 3,9). Cox-regressieanalyse sloot uit dat leeftijd, geslacht, ziekte duur, ziekte-ernst, duur van of aantal gebruikte antirheumatica dit verhoogde risico op sterfte konden verklaren.

De auteurs concluderen dat methotrexaat leidt tot een toegenomen sterfte bij RA-patiënten met een cardiovasculair risicoprofiel en postuleren dat dit samenhangt met een verhoogd homocysteïnegehalte. Het wordt echter niet duidelijk of naast de totale sterfte ook de cardiovasculaire sterfte verhoogd is. De auteurs vermelden niet of er gecorrigeerd is voor het gebruik van prednison, wat van belang is, omdat zij eerder aantoonde dat dit een onafhankelijke risicofactor was voor sterfte. De bevindingen van dit onderzoek zijn belangrijk, maar vragen om nader onderzoek, omdat: (a) thans foliumzuur wordt gegeven ter preventie van gastro-intestinale bijwerkingen ten gevolge van methotrexaatgebruik, waardoor het homocysteïnegehalte niet meer stijgt, en (b) recentelijk is gebleken dat RA-patiënten met een goede respons op methotrexaat een lagere sterfte hadden dan degenen die niet met methotrexaat waren behandeld.²

LITERATUUR

- ¹ Landewé RBM, Borne BEEM van den, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000;355:1616-7.
- ² Krause D, Schleuser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:14-21.

M.T. NURMOHAMED

A.E. VOSKUYL

Ingezonden

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking.)

Klinisch denken en beslissen in de praktijk. Een patiënt met aanhoudende koorts

Koopmans et al. presenteren in de serie 'Voor de praktijk' (2000:1480-4) op fraaie wijze het belang van opname van een bijwerking in de differentiaaldiagnose. Desalniettemin zouden wij graag een aantal aanvullende opmerkingen willen maken.

De indicaties voor toepassing van een medicament, de eigenschappen en bijwerkingen ervan en de voorzorgsmaatregelen die men erbij moet treffen worden vastgesteld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen in de IB-tekst. De IB-tekst van Claforan, met cefotaxim als werkzaam bestanddeel, vermeldt onder andere koorts als bijwerking. Deze IB-tekst wordt letterlijk vermeld in het *Repertorium* (<http://www.nefarma.nl/>).¹ De auteurs merken terecht op dat koorts niet als bijwerking wordt genoemd in het *Farmacotherapeutisch kompas*.² De teksten in het *Farmacotherapeutisch kompas* worden, onder verantwoordelijkheid van de Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen, afgeleid van de IB-tekst, maar zijn hieraan niet identiek.

Niet alle bijwerkingen van een geneesmiddel zijn tijdens de registratieprocedure, het moment waarop de IB-tekst wordt vastgesteld, bekend. In de postmarketingfase kunnen aanvullende gegevens beschikbaar komen die een wijziging van de IB-tekst, bijvoorbeeld over de bijwerkingen, rechtvaardigen.

Voorwaarde is wel dat vermoede bijwerkingen worden gemeld bij de nationale meldingscentra voor geneesmiddelenbewaking. De Nederlandse overheid heeft de Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) als hiervoor verantwoordelijke instelling aangewezen. Meldingen kunnen worden gedaan met behulp van de meldformulieren die zich achter in het *Farmacotherapeutisch kompas* en het *Repertorium* bevinden en die als periodieke bijlage bij het *Geneesmiddelen Bulletin* worden gevoegd, of via de website www.lareb.nl. Hoewel veel bijwerkingen zich waarschijnlijk in de intramuraal omgeving afspelen, is het aandeel van tweedelijns-meldingen naar verhouding klein. De Stichting LAREB moedigt dan ook artsen en apothekers uit de tweede lijn van harte aan om de door hen waargenomen vermoede bijwerkingen aan haar te melden.

LITERATUUR

- ¹ *Repertorium* 98/99. Utrecht: Nefarma, Sdu Service-Centrum Uitgeverijen; 1998.
- ² Commissie Farmaceutische Hulp. *Farmacotherapeutisch kompas* 2000/2001. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen; 2000.

W.L. DIEMONT

E.P. VAN PUIJENBROEK

A.C. VAN GROOTHEEST

's-Hertogenbosch, augustus 2000

In de uitvoerige beschrijving door Koopmans et al. van de ziektegeschiedenis van een patiënt met buiktyfus veroorzaakt door multiresistente *Salmonella typhi* (2000:1480-4) heb ik één belangrijk 'leermoment' gemist, namelijk dat wij in het postantibiotische tijdperk zijn beland, waar 'oude' infectieziekten hun natuurlijke beloop gaan herkrijgen.

Dit kan men illustreren door het koortsbeloop van de beschreven patiënt A te plaatsen onder het koortsbeloop van patiënt B, een vrouw van 30 jaar met typhus abdominalis, be-

schreven in het *Lehrbuch der Infektionskrankheiten* van G.Jochmann uit 1914 (figuur).¹ De 'kühle Bäder' waaraan deze patiënte werd onderworpen hadden iets meer invloed op de temperatuur dan de cefotaximbehandeling bij patiënt A, maar zowel bij patiënt B als bij patiënt A nam het beloop van de ongecompliceerde buiktyfus – zoals het hoorde – ongeveer 25 dagen in beslag. Het staken van de behandeling met cefotaxim valt samen met wat toen het 'stadium decrementi' heette. Het is dan ook hoogst twijfelachtig of de koorts in de tweede week van het

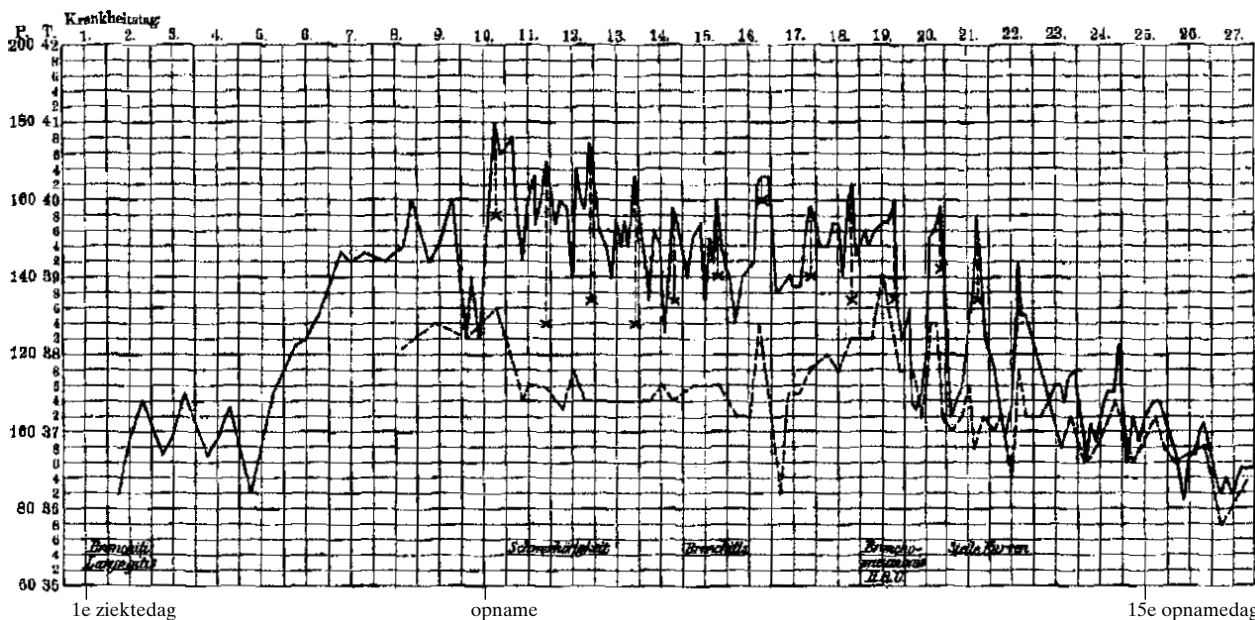
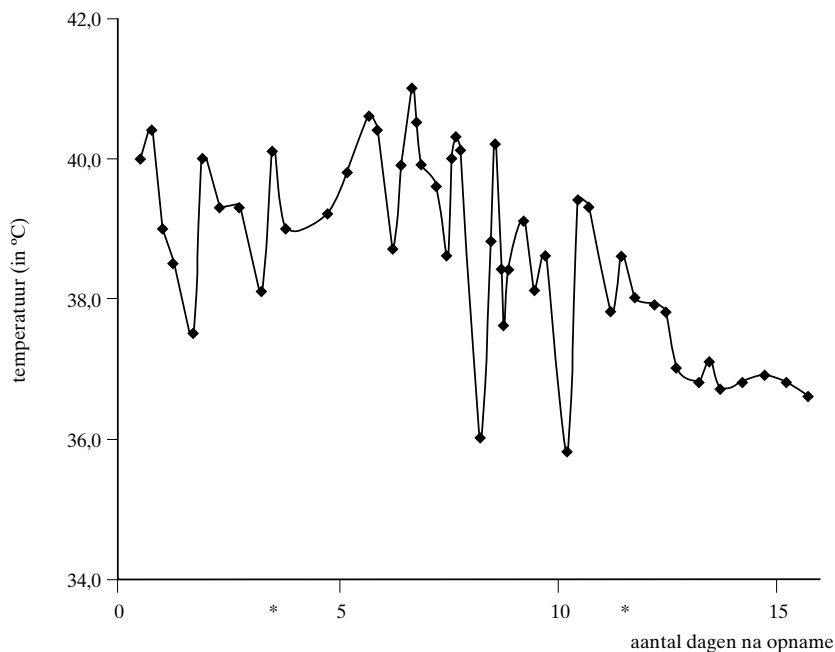


Abb. 10. Gertrud, H. 30 Jahre. Typhus abdominalis. Laboratoriumsinfektion, deshalb vom 1. Tage an beobachtet. Beginn mit Bronchitis und Laryngitis (völlige Heiserkeit), Stuhl stets angehalten. Später Bronchopneumonie. Puls niemals relativ verlangsamt (junge Frau). Die Kreuze x bedeuten vorübergehende Temperaturherabsetzung durch kühle Bäder.¹



Patiënt A: koortsbeloop vanaf opname; de sterretjes geven het begin en het stoppen van de behandeling met cefotaxim aan (2000:1480-4).

PP

verblijf van patiënt A in het ziekenhuis – zoals de auteurs veronderstellen – op het conto van de cefotaxim kan worden geschreven: het is de koorts van de therapieresistente buiktyfus.

LITERATUUR

¹ Jochmann G. Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Berlin: Springer; 1914. p. 17.

H.C.ZANEN Loenen aan de Vecht, augustus 2000

Collega Zanen geeft een alternatieve verklaring voor het temperatuursbeloop, die zeker in onze bespreking enige aandacht had verdiend. Het verklaren van de koorts door de cefotaximtherapie blijft tentatief zolang geen 'rechallenge' heeft plaatsgevonden. De argumenten die voor cefotaxim en tegen tyfus als oorzaak pleitten, waren: de in-vitro gevoeligheid van de *Salmonella typhi* voor dit middel en het vrij snel verdwijnen van de koorts na staken van het cefotaximgebruik. De verklaring van Zanen, coincidentie met het stoppen van de cefotaximbehandeling zonder oorzakelijk verband, blijft zeker een mogelijkheid. De fraaie temperatuurcurve uit 1914 hadden wij niet tot onze beschikking; deze vormt een goede illustratie van het belang van relatief oude, observationele literatuur.

R.P.KOOPMANS Amsterdam, augustus 2000
I.BAAS
M.C.J.SCHREUDER
W.HART

Pethidine achterhaald als pijnstillers bij acute pancreatitis

Bij de behandeling van acute pancreatitis neemt de pijnbestrijding een belangrijke plaats in. In het artikel betreffende pethidine als pijnstillers bij acute pancreatitis stellen Van Voorthuizen et al. dat dit middel achterhaald is (2000:656-8). De werking en bijwerkingen van pethidine worden naar aanleiding van de literatuur uitvoerig besproken; het behandelingsadvies van de auteurs is om piritramide intraveneus via een perfusor-pomp toe te dienen. Bij patiënten met een ernstige acute pancreatitis hebben wij de ervaring dat het niet altijd lukt om de pijn te bestrijden met piritramide intraveneus. Wij hebben bij patiënten op de intensive-careafdeling gunstige resultaten bereikt met een epidurale blokkade door continue epidurale infusie van morfine en bupivacaïne. De afgelopen jaren zijn enkele artikelen verschenen waarin het directe gunstige effect van epidurale blokkade, zowel continu als intermitterend toegepast, op de analgesie en klinische toestand van patiënten met een ernstige acute pancreatitis wordt beschreven.¹⁻⁴ Het is aan-

getoond dat door epidurale blokkade het sympathische systeem wordt geblokkeerd, waardoor onder meer de pancreas-doorbloeding verbetert als gevolg van vermindering van vasoconstrictie.⁵ Verder verlaagt sympathicolyse de neuro-endocriene respons.⁵ Daarnaast zijn er aanwijzingen in vitro dat effectieve bestrijding van de pijn de immuunrespons verbetert.⁶

Het is goed dat de gebruikelijke pijnstilling met pethidine bij pancreatitis kritisch tegen het licht is gehouden door Van Voorthuizen et al. Piritramide is een goed en veilig alternatief. Bij ernstige pancreatitis en onvoldoende effect van intraveneuze opioïden is pijnstilling met continue epidurale blokkade een heel goed alternatief.

Wij willen aanvullen dat wij goede ervaring hebben met epidurale blokkade bij een ernstige acute pancreatitis.

LITERATUUR

- ¹ Niesel HC, Klimpel L, Kaiser H, Bernhardt A, al-Rafai S, Lang U. Epidurale Blockade zur Analgesie und Behandlung der akuten Pankreatitis. Reg Anaesth 1991;14:97-100.
- ² Borgeat A, Nicolet A, Chanson C, Schwander D. Intérêt de l'analgésie par voie épidurale lors de pancréatite aiguë. Schweiz Med Wochenschr 1990;120:129-30.
- ³ Tassonyi E, Kun M, Rozsa I, Vimlati L. Epidural block in pancreatitis. Reg Anaesth 1981;6:8-12.
- ⁴ Borgeat A, Tassonyi E. Current therapeutic strategies in severe acute pancreatitis [letter]. Intensive Care Med 1991;17:189-90.
- ⁵ Walker T, Pembleton WE. Continuous epidural block in the treatment of acute pancreatitis. Anesthesiology 1953;14:33-7.
- ⁶ Galley HF, DiMatteo MA, Webster NR. Immunomodulation by anaesthetic, sedative and analgesic agents: Does it matter? Intensive Care Med 2000;26:267-74.

R.A.CARELS Dordrecht, juni 2000
H.H.PONSSEN
A.C.M.VAN VLIET

Carels et al. geven een waardevolle aanvulling op ons artikel. Gezien hun ervaringen en de geciteerde literatuur, lijkt epidurale blokkade voor patiënten met een acute pancreatitis op de intensive-careafdeling inderdaad een belangrijke aanvulling van het analgetisch arsenaal. Deze behandeling heeft bovendien het voordeel dat de systemische bijwerkingen van opioïden (darmparalyse) tot een minimum beperkt blijven. Of ook praktische toepassing van deze behandeling op de gewone afdeling gerechtvaardigd is, zal de toekomst moeten uitwijzen. Belangrijk blijft echter dat het oude vertrouwde pethidine niet meer gebruikt wordt.

T.VAN VOORTHUIZEN Amersfoort, augustus 2000
J.H.J.H.HELMERS
M.M.TJOENG
M.H.OTTEN

Mededelingen en bekendmakingen

Vera Bonta Prijs voor Wetenschappelijk Onderzoek

De Emil Starckenstein Stichting stimuleert activiteiten op het gemeenschappelijk terrein van geneeskunde en maatschappij. Het bestuur van de stichting nodigt wetenschappers uit mee te dingen naar de Vera Bonta Prijs voor Wetenschappelijk Onderzoek naar longkanker. De prijs is ingesteld ter stimulering van onderzoek op dit gebied en bestaat uit een bedrag van f 10.000,-, een oorkonde en een legpenning. Ze zal worden uitgereikt tijdens de wetenschappelijke vergadering van de

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, op 5 en 6 april 2001, aan een jonge Nederlandse of Belgische wetenschapper die zich heeft onderscheiden door fundamenteel, klinisch of epidemiologisch onderzoek.

Degenen die voor de prijs in aanmerking wensen te komen, wordt verzocht vóór 1 december 2000 een beschrijving van het onderzoek evenals een curriculum vitae, in drievoud, te sturen naar de secretaris van de jury, P.R.M.Hekking, longarts, Havenziekenhuis, Haringvliet 2, 3011 TD Rotterdam.