

## Artesunaatzetpillen veelbelovend als vliegende start van de behandeling van ongecompliceerde malaria in het eigen dorp

Iedere tropenarts overkomt het. Een zieke zuigeling met koorts wordt in het ziekenhuis opgenomen voor malaria en ondanks de therapie overlijdt het kind dezelfde dag. Het kind was blijkaar al te ziek om nog met de eenvoudige, ter beschikking staande middelen gered te worden. Een eventuele behandeling al starten in het eigen dorp zou uiteraard ook tijdswinst betekenen. De opties daarvoor zijn echter beperkt. Braken sluit orale therapie uit en injecties behoren niet tot het arsenaal van de gezondheidspostjes. In dit licht biedt rectale toediening van antimalaria medicatie hoop. De behandeling kan zo immers snel en op eenvoudige wijze, door laagopgeleid personeel, in het dorp gestart worden. Een snelle start lijkt zinvol, al moet de patiënt daarna nog steeds naar het ziekenhuis voor verdere behandeling.

In Malawi en Zuid-Afrika is in een gerandomiseerde studie (109 kinderen en 35 volwassenen met *Plasmodium falciparum*) artesunaat, toegediend als zetpil (10 mg/kg), vergeleken met quinine parenteraal (20 mg/kg oplaaddosis, in 3 giften de eerste 24 h; daarna 10 mg/kg per infuus).<sup>1</sup> Eén op de vijf patiënten kreeg quinine parenteraal. Na 24 uur of zo spoedig mogelijk daarna, afhankelijk van de mogelijkheid om medicijnen oraal in te nemen, werd bij alle patiënten overgestapt op sulfadoxine-pyrimethaminemedicatie. Absorptie en werkzaamheid van het medicijn werden vastgesteld door middel van concentratiebepalingen in het bloed, afname van de parasitemie, en verbetering van de klinische conditie. Follow-up was op dag 7, 14, 28 (en voor volwassenen dag 42) na ontslag.

Van de met artesunaatzetpillen behandelde kinderen had 92% (80/87) na 12 h een parasitemie lager dan 60% van de uitgangswaarde. Van de met quinine parenteraal behandelde kinderen was dit 14% (3/22). Tien kinderen kregen naast de artesunaat ook quinine, wegens onder meer slechte klinische conditie en te hoge parasitemie na 12 h. Deze groep werd separaat geanalyseerd. Bij de volwassenen had 96% (26/27) van de patiënten die met artesunaat rectaal behandeld waren een parasitemie lager dan 60% van de uitgangswaarde; voor de groep met quinine parenteraal bedroeg dit 38% (3/8). De klinische respons verschilde in beide therapiegroepen niet; dit gold voor zowel kinderen als volwassenen.

De studie laat zien dat éénmalig rectaal toegediend artesunaat effectief is om de behandeling van ongecompliceerde malaria te starten als de patiënt geen medicatie kan slikken. Het middel, dat in Nederland niet is geregistreerd, wordt snel opgenomen. De individuele variatie in resorptie was groot en men vond geen correlatie tussen plasmaspiegels en parasitologische en klinische afloop. Definitieve behandeling met andere (combinatie)middelen blijft nodig. De simpele toedieningsvorm en de houdbaarheid buiten de koelkast maken artesunaatzetpillen echter een waardevolle aanvulling om behandeling snel te starten en zo de kans op overleving aanzienlijk te doen toenemen.

### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Barnes KI, Mwenechanya J, Tembo M, McIlleron H, Folb PI, Ribeiro I, et al. Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in African children and adults: a randomised study. *Lancet* 2004;363:1598-605.

H. VEEKEN

## 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.)

### Meldingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb van expulsie van een vaginale-anticonceptie-ring (NuvaRing) en van zwangerschap tijdens het gebruik ervan

Met Passier et al. (2004:2033-5) onderschrijf ik het belang van het onderkennen door de arts van bestaande risicofactoren bij de vrouw die de kans op expulsie vergroten. Zowel in de IB-tekst als in de bijsluiters worden als risicoverhogende factoren vermeld prolaps van de cervix uteri, cysto- en/of rectocele en ernstige of chronische obstipatie.

Wij willen benadrukken dat het artikel van Passier et al. gebaseerd is op in totaal 8 meldingen van expulsie. Hierbij blijken 2 vrouwen daadwerkelijk de genoemde risicofactoren te hebben en bij 2 anderen kan dit ook het geval zijn, omdat de ring herhaaldelijk uitzakte. Bij de overige 4 meldingen is expulsie 1 maal opgetreden. Hierbij zijn 2 zwangerschappen ontstaan, waarover nadere informatie ontbreekt.

Bij een spontaan meldingensysteem is er in het algemeen sprake van onderrapportage. Echter, bij nieuwe producten zijn er vaak in de eerste periode na introductie relatief veel meldingen. Het is dan ook relevant de incidentie van expulsie in perspectief te plaatsen door die te relateren aan het aantal verkochte ringen. In de periode tussen februari 2003 en april 2004 zijn er 126.615 ringcycli geregistreerd. De incidentie van expulsie bedraagt daarmee 0,0063%. Deze incidentie zouden

wij niet 'regelmatig', maar 'incidenteel' willen noemen. Van slechts de helft van gemelde zwangerschappen op de NuvaRing zijn nadere gegevens bekend. Er waren reeds 3 van de 5 vrouwen eerder ongewenst zwanger geworden tijdens orale anticonceptie. Zijn deze vrouwen 'high metabolisers' en ongeschikt voor elke vorm van hormonale anticonceptie of zijn zij minder nauwkeurig in het gebruik van anticonceptiemiddelen? In elk geval is hier nog veel onduidelijkheid. Uitgaande van de 12 aan het Lareb gemelde zwangerschappen komen wij uit op een Pearl-index van 0,11.

NuvaRing is een nieuwe maandelijkse methode van anticonceptie. Vrouwen hebben hierdoor nog meer keus om uit het scala aan anticonceptiemiddelen het juiste product voor henzelf te kiezen. Indien zowel de voor- als nadelen van de diverse methoden in juist perspectief worden geplaatst en rekening wordt gehouden met de contra-indicaties én de individuele wensen van de vrouw, kunnen arts en vrouw samen tot een verantwoorde keuze komen.

M.T.OP TEN BERG,  
Senior Medical Adviser, Organon

Oss, oktober 2004

Zoals Op ten Berg aangeeft, is het doel van een meldsysteem van bijwerkingen om de voor- en nadelen van een geneesmiddel in het juiste perspectief te plaatsen. Aanleiding voor ons artikel is het feit dat het aantal meldingen van expulsie van

de NuvaRing bij Lareb opmerkelijk is. Bij een spontaan meldsysteem is inderdaad sprake van onderrapportage: in de dagelijkse praktijk zullen er (veel) meer gevallen zijn, die niet gemeld worden. Omdat de exacte mate van onderrapportage niet bekend is en wij bovendien weten dat deze een zeer grote variatie kent,<sup>1</sup> is het onmogelijk om een incidentie (of een Pearl-index) te berekenen op basis van het aantal meldingen bij Lareb. De berekende incidentie van expulsie is dan ook geen afspiegeling van de daadwerkelijke incidentie, maar heeft in feite betrekking op de incidentie van meldingen van expulsie. Ondanks het feit dat bij een nieuw product sneller wordt gemeld, zal de daadwerkelijke incidentie in de dagelijkse praktijk naar verwachting dan ook beduidend hoger zijn. Door artsen te attenderen op het feit dat expulsie van de NuvaRing op kan treden – en dat dit in de praktijk ook gebeurt – menen wij bijgedragen te hebben aan een nog zorgvuldiger afweging van de verschillende mogelijkheden van anticonceptie.

#### LITERATUUR

<sup>1</sup> Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Begaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:177-81.

J.L.M. PASSIER 's-Hertogenbosch, oktober 2004  
E.P.VAN PUIJENBROEK  
A.C.VAN GROOTHEEST

### *Acetylsalicylzuur bij patiënten met diabetes voor de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen*

Collega's De Lange et al. besteden in hun artikel terecht aandacht aan de mogelijkheid van primaire preventie van hart- en vaatziekten met acetylsalicylzuur bij patiënten met diabetes mellitus type 2, vanwege het sterk verhoogde risico op cardiovasculaire aandoeningen in deze patiëntengroep (2004:1481-5). In de argumentatie voor gebruik van acetylsalicylzuur baseren de auteurs zich grotendeels op een risicoanalogie. Zij redeneren dat patiënten met type-2-diabetes een dusdanig verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten dat de bewezen voordelen van preventie in andere hoogrisicopopulaties ook voor hen zullen gelden. Het is echter de vraag of deze redenatie valide is.

Recente prospectieve populatiestudies laten zien dat die risicoanalogie niet geheel opgaat.<sup>1,2</sup> Lee et al. vonden bijvoorbeeld in hun cohort dat niet-diabetici die reeds een myocardinfarct hebben gehad een 1,8 keer verhoogd risico hadden op een nieuw myocardinfarct ten opzichte van diabetici zonder hart- of vaatziekten in de voorgeschiedenis.<sup>1</sup>

De beschikbare onderbouwing met gegevens uit prospectieve studies voor primaire preventie van hart- en vaatziekten met acetylsalicylzuur onder patiënten met type-2-diabetes is, zoals de auteurs zelf ook concluderen, mager te noemen. Bovendien wordt de recent gepubliceerde subgroepanalyse van het 'Primary prevention project' (PPP) niet genoemd.<sup>3</sup> In deze studie profiteerden de 1031 deelnemers met diabetes mellitus type 2 niet van het gebruik van acetylsalicylzuur. Men vond bij deze groep een relatief risico (RR) van 0,90 (95%-BI: 0,50-1,62) voor de gecombineerde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en cerebrovasculair accident (CVA). In de totale populatie vond men daarentegen wel een significante reductie van RR voor dezelfde uitkomstmaat van 0,71 (95%-BI: 0,48-0,96). Hieruit blijkt wederom dat een gunstig effect voor de totale populatie niet direct geëxtrapoleerd kan worden naar patiënten met type-2-diabetes.

Voorts merken wij op dat in de 'Early treatment diabetic retinopathy study' (ETDRS) 70% van de deelnemers een cardiovasculaire voorgeschiedenis had, in tegenstelling tot de 30% die De Lange et al. vermelden.<sup>4</sup> Dit verklaart ook het hoge aantal cardiovasculaire aandoeningen in de studie; eigenlijk gaat het hier dus om secundaire preventie.

Wij concluderen dat er vooralsnog geen sterke argumenten zijn dat acetylsalicylzuur geïndiceerd is voor primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Wellicht dat een meta-analyse van alle beschikbare informatie over deelnemers met type-2-diabetes uit gepubliceerde primaire-preventiestudies in dezen nieuwe argumenten kan aandragen, maar eigenlijk is een grote gerandomiseerde studie onder patiënten met type-2-diabetes vereist.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Circulation* 2004;109:855-60.
- <sup>2</sup> Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939-42.
- <sup>3</sup> Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *PPP Collaborative Group. Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
- <sup>4</sup> Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. JAMA* 1992;268:1292-300.

M.M.C.HOVENS Leiden, augustus 2004  
S.C.CANNEGIETER

Wij danken collega's Hovens en Cannegieter voor hun kanttekeningen bij ons artikel. Hierin betogen wij dat het redelijk is om acetylsalicylzuur voor te schrijven aan patiënten met diabetes vanwege het hoge risico op cardiovasculaire ziekten. Wij onderkennen dat voor deze aanbeveling tot nog toe weinig bewijskracht te putten valt uit prospectief uitgevoerd vergelijkend onderzoek.

Hovens en Cannegieter plaatsen een kanttekening bij het als sterk verhoogd beschreven cardiovasculaire risico voor patiënten met diabetes, waarbij wij ons lieten inspireren door de stellingname van Haffner et al. dat patiënten met type-2-diabetes een vergelijkbaar risico op een hartinfarct hebben als patiënten zonder diabetes na hun eerste hartinfarct.<sup>1</sup> Briefschrijvers halen een prospectieve vergelijking aan waaruit blijkt dat patiënten zonder diabetes na een eerste infarct een relatief risico van 1,8 op een nieuw infarct hebben ten opzichte van diabetespatiënten die geen infarct hadden doorgemaakt.<sup>2</sup> Echter, in dit onderzoek hadden patiënten met diabetes wel een viermaal verhoogde kans om uiteindelijk aan een cardiovasculaire aandoening te overlijden. Enerzijds zwakt deze studie de stelling dat elke diabetespatiënt te beschouwen is als een postmyocardinfarctpatiënt enigszins af, anderzijds bevestigt dit onderzoek het verhoogde cardiovasculaire sterfterisico voor patiënten met diabetes.

Het manco van veel onderzoek naar cardiovasculaire preventie is het lage statistische onderscheidingsvermogen ('power') van studies wanneer het om patiënten met diabetes gaat. Een voorbeeld hiervan is het 'Primary prevention project'.<sup>3</sup> Acetylsalicylzuur reduceerde bij patiënten met diabetes het voorkomen van belangrijke uitkomstmaten zoals myocard-