

potentiële nadelen. De vrees van De Witte et al. voor een verhoogd risico van leukemierecidief na transplantatie stemt overeen met onze afwegingen. De waarneming dat 10 van hun 52 patiënten een recidief kregen, zegt in deze vorm niet veel bij een zeer heterogene patiëntengroep. Is dit getal hoger dan zonder T-celdepletie? Vele factoren bepalen de kans op een recidief na transplantatie. In welke fase van de ziekte werd de transplantatie verricht? Welke was de anti-leukemiebehandeling vóór de transplantatie? En om welke typen leukemie ging het?

In ons artikel hebben wij ons beperkt tot de klinische merites van T-celzuivering en bewust afgezien van een bespreking van de verschillende methoden die worden gebruikt voor het verwijderen van T-lymfocyten. Het viel buiten het kader van het artikel om in het bijzonder ook de in Nijmegen ontwikkelde methode te bespreken. Dit staat geheel los van de betekenis van dat onderzoek.

Inderdaad werd door ons niet verwezen naar een stuk van de briefschrijvers over hun klinische resultaten dat intussen verschenen is in het boek van een onlangs door ons georganiseerd internationaal congres over leukemie. Dat kon ook moeilijk. Het Nijmeegse manuscript moest nog tot stand komen toen ons artikel aan dit tijdschrift ter publikatie werd aangeboden.

B. LÖWENBERG
W. SIZOO
G. WAGEMAKER
K. SINTNICOLAAS
W. D. H. HENDRIKS
A. HAGENBEEK

Rotterdam, juni 1986

Luchtweginfecties bij patiënten in afdelingen voor intensieve behandeling; pathogenese en preventie

In dit artikel (1986; 854-8) wijzen de auteurs terecht op de veranderde inzichten in de pathogenese: exogene besmetting komt tegenwoordig veel minder vaak voor dan endogene besmetting vanuit de orofarynx.¹ Hierbij speelt de snelle kolonisatie van de orofarynx met Gram-negatieve ziekenhuisbacteriën een centrale rol. De vraag is nu of men pneumonieën kan voorkomen indien men kolonisatie van de orofarynx tegengaat door lokale applicatie van antibiotica. Refererend aan het onderzoek van Feeley et al.² (die een relatief lage dosis polymyxine in de orofarynx en in de trachea vernevelde) stellen Van der Waaij en Sluiter 'Van alle 292 in de orofarynx met polymyxine behandelde patiënten kreeg 64% een bacteriële bronchopneumonie, . . .' Dit is een onbegrijpelijke vergissing aangezien in het artikel staat: 'there were 11 patients (van de 292) who acquired pneumonia while in the unit. The incidence of acquired pneumonia was 3.8%.' Een ander misverstand bestaat omtrent de verwekkers van bacteriële bronchopneumonie, die - schrijven Van der Waaij en Sluiter - bij ongeveer 10% (van de patiënten) werd veroorzaakt door *Proteus* of *Serratia*. De overige verwekkers waren Gram-positief (stafylokokken of streptokokken).³ In het oorspronkelijke artikel staat echter: 'Ten out of a 11 cases of pneumonia were caused by (Gram-negatieve) organisms resistant to polymyxin. . . *Str. faecalis* was responsible for one case of pneumonia.'

Vervolgens vergelijken ze dit onderzoek met de door ons onderzochte methode¹ en stellen dat het percentage Gram-negatieve kolonisatie van de oropharynx (24%) vergelijkbaar is met dat in ons onderzoek (21%). In het onderzoek van Feeley et al. echter kwam bij 24% van de patiënten kolonisatie voor tijdens de behandeling, terwijl in ons onderzoek 21% van de patiënten bij opname gekoloniseerd was met Gram-negatieve bacteriën en er geen kolonisatie ontstond tijdens de behandeling. In ons onderzoek ontstond bij 3 van de 63 patiënten (4,8%)

een (broncho)pneumonie. In 298 kweken van trachea-aspiraats werd 14 maal een Gram-negatieve bacterie gevonden (< 5%).¹ In tegenstelling tot wat de auteurs beweren is de kans op fout-negatieve diagnoses dan ook gering.

Van der Waaij en Sluiter wijzen op het potentiële gevaar van resistentie-ontwikkeling door het gebruik van lokale antibiotica. Verworven polymyxine-resistentie is echter uiterst zeldzaam. Tobramycine-resistentie is eveneens zeldzaam (< 1%).³ Na meer dan 4 jaar continu gebruik van dit antibiotische regime bij meer dan 1000 patiënten en met nauwkeurige bacteriologische bewaking hebben wij kunnen vaststellen dat zich nog steeds geen selectie van resistente Gram-negatieve stammen heeft voorgedaan.

Van der Waaij en Sluiter maken bezwaar tegen tobramycine op grond van een mogelijke verstoring van de residente flora. Er zijn echter ook andere criteria waaraan een antibioticum zou moeten voldoen door lokale toepassing: (1) het moet niet-resorbabel zijn om de spiegels in de darm zo hoog mogelijk te houden, (2) het moet krachtig werkzaam zijn tegen 'probleembacteriën' in een intensive care-afdeling zoals *Pseudomonas* en *Acinetobacter*, (3) het moet zo min mogelijk geïnactiveerd worden door darminhoud.⁴ Er zijn weinig antibiotica die aan al deze eisen voldoen. De beste keus lijkt op dit moment tobramycine te zijn.⁵

In het licht van de enorme infectieproblemen in vele intensive care-afdelingen was het niet meer dan juist geweest indien de auteurs van dit caput selectum dit belangrijke onderwerp met grotere zorgvuldigheid en op een meer wetenschappelijke wijze besproken hadden.

LITERATUUR

- 1 Stoutenbeek ChP, Saene HKF van, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients. *Int Care Med* 1984; 10: 185-92.
- 2 Feeley TW, Du Moulin GC, Hedley-Whyte J, Bushnell LS, Gilbert JP, Feingold DS. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med* 1975; 293: 471-5.
- 3 Stoutenbeek ChP, Saene HKF van, Miranda DR, Zandstra DF, Poel E van de, Langrehr D. Emergence of resistance against prophylactically used antibiotics is prevented by selective decontamination of the digestive tract. *Proceedings 14th International congress of chemotherapy, Kyotot 1985. Recent Adv Chemother* 2470-1.
- 4 Saene JJM van, Saene HKF van, Stoutenbeek ChP, Lerk CF. Influence of faeces on the activity of antimicrobial agents used for decontamination of the alimentary canal. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 295-300.
- 5 Hazenberg MP, Pennock-Schroder AM, Merwe JP van de. Binding to and antibacterial effect of aztreonam, temocillin, gentamicin and tobramycin on human faeces. *J Hyg (Camb)* 1985; 95: 255-63.

H. K. F. VAN SAENE
CH. P. STOUTENBEEK

Groningen, juni 1986

Behandelingsstrategie bij de ziekte van Parkinson herzien

In hun inleiding stellen de schrijvers dat men steeds minder vaak zal trachten de bij de ziekte aanwezige relatieve cholinerge overactiviteit te corrigeren met anticholinergica (1986; 914-20). Onzes inziens echter hebben anticholinergica zeker een plaats bij behandeling in een vroeg stadium van de ziekte en vooral bij jonge patiënten. De genoemde bijwerkingen, met als belangrijkste geheugen- en concentratiestoornissen, komen vooral voor bij oudere patiënten, verdwijnen weer na uitsluipen van het middel en het voorkomen ervan hangt tevens af van het gekozen anticholinergicum.

Wat amantadine betreft vonden Schwab et al. dat de werk-

zaamheid slechts 3-8 maanden aanhield.¹ Uit eigen ervaring weten velen echter dat bij sommige patiënten bij wie amantadine na 4-5 jaar wordt uitgesloten, de Parkinson-verschijnselen toenemen.

Bij het door de schrijvers aangehaalde artikel van Hoehn et al. stellen zij dat de plaats van de hoge doseringen bromocriptine (> 30 mg daags) wordt teruggedrongen ten gunste van lage doseringen (< 30 mg daags).² Hoehn et al. vermelden echter dat (1) er met lage doseringen bromocriptine slechts een geringe verbetering ontstond, (2) lage doseringen niet werkzaam waren bij patiënten in een gevorderd stadium van de ziekte en (3) de follow-up slechts 10 maanden was, zodat afgewacht moet worden of de waargenomen verbetering standhoudt. Het onder punt 2 genoemde is ook in overeenstemming met de bevindingen van Calne et al.³ Ook bij toepassing van bromocriptine als initiële therapie ontstaat er na 2-5 jaar een response-losing syndroom in een zelfde frequentie en bij een gelijke duur van de behandeling als bij levodopa-therapie.⁴

Over de vraag of men vroeg of laat met de behandeling met levodopa moet beginnen, bestaan nog steeds meningsverschillen.^{5,6} Onzes inziens zijn op dit moment de argumenten van degenen die voorstander zijn van uitstel van levodopa-therapie het sterkst.^{5,7} Uitstel van behandeling met levodopa leidt niet tot slechtere therapeutische resultaten, zoals door de schrijvers vermeld. Markham et al. vonden dat de reactie op behandeling van levodopa in een later stadium van de ziekte net zo goed was als bij patiënten bij wie jaren eerder met levodopa-therapie begonnen was.⁶ Verder ontstaan respons-fluctuaties eerder bij patiënten die van meet af aan behandeld worden met een combinatie van levodopa en een decarboxylaseremmer dan bij behandeling met levodopa alleen.⁸

Onzes inziens zijn er voldoende argumenten om met name bij jongere patiënten de behandeling te beginnen met anticholinergica en (of) amantadine en om bij progressie van de ziekte, maar zeker niet te vroeg, pas over te gaan op een behandeling met levodopa (eerst zonder, later eventueel met remmer). In een vroegere of latere fase kan aan deze levodopa-therapie bromocriptine worden toegevoegd.

LITERATUUR

- 1 Schwab RS, England AC, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969; 208: 1168-70.
- 2 Hoehn MMM, Elton R. Low dosages of bromocriptine added to levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 1985; 35: 199-206.
- 3 Calne DB, Stoessl J. Approaches to the use of bromocriptine in Parkinson's disease. In: Fahn S, Marsden CD, Jenner P, Teychenne P, eds. Approaches to the use of bromocriptine in Parkinson's disease, excerpts from recent developments in Parkinson's disease. Raven Health Care Communications, 1985.
- 4 Stern GM, Lees AJ. Sustained bromocriptine therapy in 50 previously untreated patients with Parkinson's disease. In: Fahn S, Calne DB, Shoulson I, eds. Advances in Neurology, vol. 37. Experimental therapeutics of movement disorders. New York; Raven Press, 1983.
- 5 Melamed E. Initiation of levodopa therapy in Parkinsonian patients should be delayed until the advanced stages of the disease. *Arch Neurol* 1986; 43: 402-5.
- 6 Markham CH, Diamond SG. Modification of Parkinson's disease by long-term levodopa treatment. *Arch Neurol* 1986; 43: 405-7.
- 7 Fahn S, Bressman SB. Should Levodopa therapy for Parkinsonism be started early or late? Evidence against early treatment. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 200-6.
- 8 Jong CJ de, Meerwaldt JD. Response variations in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 1507-9.

J. D. MEERWALDT

Rotterdam, juni 1986

G. J. DE JONG

De huidige discussie weerspiegelt dan ook de begrijpelijke verwarring omtrent de medicamenteuze strategie, 16 jaar na invoering van levodopa. Ook al tegen de achtergrond van de literatuurgegevens en de jarenlange ervaring met grote groepen Parkinson-patiënten is herbezinning mogelijk. Wij menen dat er voldoende redenen zijn om toch de behandeling met levodopa-preparaten en dopamine-agonisten (DA) vroeg te beginnen.

Anticholinergica behouden voorlopig zeker een plaats bij de behandeling in alle stadia van de ziekte. Dus ook bij jongere patiënten. Wel is het meer fysiologisch om een primair tekort aan dopaminerge activiteit aan te vullen, dan een secundair ontstane relatieve cholinerge overactiviteit te onderdrukken, zeker daar in het gehele zenuwstelsel aanwezige transmitter-acetylcholine ook een belangrijke rol speelt in de cortex. Zijn de geheugen- en concentratiestoornissen bij ouderen wel reversibel? Worden de mentale functies van 'jongeren' na jaren anticholinergica-gebruik niet irreversibel gedempt? Farmacologische manipulatie van transmittersystemen blijkt niet zo onschuldig als eerst gedacht, getuige de ervaring met tardieve dyskinesieën. Voor het gebruik van amantadine verwijzen wij naar ons artikel waar woorden van gelijke strekking staan.

Ondanks dat met lage doseringen bromocriptine een kleiner therapeutisch effect gezien wordt dan bij hoge doseringen, wordt als het enigszins mogelijk is toch voor lage dosering gekozen, aangezien bij hoge doseringen bijwerkingen vaak voorkomen en ernstig kunnen zijn. Ook Hoehn c.s. vermeldt minder en lichtere bijwerkingen bij lage doseringen.¹ Juist het combineren van lage doses bromocriptine met andere ook laag te doseren antiparkinsonmiddelen, o.a. levodopa, wordt door verscheidene onderzoekers geprefereerd boven hoge doseringen bromocriptine,^{2,3} omdat hiermede een 'lagere belasting' van zowel de postsynaptische receptoren als van het presynaptische DA-systeem bereikt wordt.

De term 'response-losing syndrome' suggereert iets anders dan de pathofysiologische werkelijkheid;⁴ niet een uitputting van het effect van het middel, maar de progressie van de ziekte is ervan de oorzaak. Het onderzoek van Markham et al. met 58, 14 jaar lang behandelde patiënten bevestigt, dat voor levodopa en dit geldt hoogst waarschijnlijk ook voor bromocriptine, inderdaad de verminderde therapeutische respons een gevolg is van een progressief verlies van nigrale neuronen.⁴ Rinne komt ook tot deze conclusie.³ De conclusie is dat het therapeutische effect van levodopa afhankelijk is van het ziektestadium en niet van therapie- of ziekteduur. Of levodopa met of zonder remmer gegeven wordt, zal dus geen verschil uitmaken wat therapeutisch effect betreft, wel wat bijwerkingen betreft. Voor het geven van levodopa zonder remmer zien wij dan ook geen enkele indicatie meer, wel contra-indicaties. Bij de vroegere strategie: eerst levodopa, later in de behandeling levodopa gecombineerd met een remmer, was juist methodologisch inherent de ervaring van het vroeger optreden van dyskinesieën bij het combinatiepreparaat (DA + remmer). De opvatting dat een bepaald stadium van de ziekte sowieso gepredisponeerd is voor dyskinetische bijwerkingen, ondergraaft bovenstaande strategie.⁴

Onzes inziens worden de argumenten voor het laat beginnen met levodopa (en bromocriptine) door de resultaten van recente onderzoekingen steeds verder ontkracht. Door bij daarvoor geschikte patiënten met levodopa in combinatie met 'low-dose'-bromocriptine te beginnen, kon de periode waarin het ziektestadium een goede therapeutische respons toelaat, optimaal benut worden.

LITERATUUR

- 1 Hoehn MMM, Elton R. Low dosages of bromocriptine added to levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 1985; 35: 199-206.

In dit tijdschrift gaven onlangs verschillende schrijvers hun opvattingen over de behandeling van de ziekte van Parkinson.

² Grimes JD, Hassan MN. Low dose levodopa in combination with low dose bromocriptine in the treatment of Parkinson's disease. In: First symposium of the European Neuro-endocrine Association. Abstract volume. Basel: Sandoz, 1984: abstr. 54.

³ Rinne UK. Combined bromocriptine-levodopa therapy early in Parkinson's disease. *Neurology* 1985; 35: 1196-8.

⁴ Markham CH, Diamond SG. Modification of Parkinson's disease by long-term levodopa treatment. *Arch Neurol* 1986; 43: 405-7.

A. L. STAAL-SCHREINEMACHERS

J. P. W. F. LAKKE

Mededelingen en bekendmakingen

Vaccinatie tegen influenza, 1986/'87

Met het oog op het influenzaseizoen 1986/'87 moge ik u herinneren aan een aantal groepen patiënten met ziektebeelden waarvan is vastgesteld dan wel op theoretische gronden wordt aangenomen dat zij oorzaak kunnen zijn van een verhoogd risico ten aanzien van influenza. De volgende groepen patiënten komen in dit verband voor vaccinatie in aanmerking:

1. Patiënten voor wie jaarlijks vaccinatie sterk wordt aanbevolen:

– Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen, zoals *asthma bronchiale*, *chronische bronchitis*, *emfyseem*, *antracosis*, *longfibrose*, *mucoviscidose*, alsmede ernstige vormen van *kyfoscoliose*, *neurologische ademhalingsstoornissen*, *status na longresectie*, *status na laryngectomie* en *cheilognathopalatoschisis*.

– Patiënten met afwijkingen die (kunnen) leiden tot *insufficiëntia cordis* zoals *doorgemaakt hartinfarct*, *angina pectoris*, *ritmestoornissen*, *klepgebreken* en patiënten met *chronische longstuwung*.

– Patiënten die moeilijk te reguleren *chronische stofwisselingsziekten*, zoals *diabetes mellitus*, hebben.

– Patiënten met *chronische nierinsufficiëntie*.

– Patiënten met *chronische stafylokokkeninfecties* van de huid of elders.

2. Patiënten voor wie vaccinatie te overwegen is:

– Patiënten met verminderde weerstand tegen infecties, zoals kan voorkomen bij *hematologische nieuwvormingen*, behandeling met *cytostatica* en *radiotherapie*.

Indien bij deze patiënten tot vaccinatie besloten wordt, dient tweemaal gevaccineerd te worden; dit in verband met het feit dat bij deze patiënten het immuunapparaat vaak niet optimaal reageert. Tijdens een (dreigende) epidemie van een voor dit middel gevoelige influenza-stam kan overwogen worden aan deze patiënten ook nog amantadine te geven.

Met betrekking tot het influenzavaccin voor het seizoen 1986/'87 wordt de voorkeur uitgesproken voor het door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen trivalent vaccin van de volgende samenstelling:

– A/Christchurch/4/85 (H₃N₂)- of A/Mississippi/1/85 (H₃N₂)-stam of een daaraan gelijk te stellen stam;

– A/Chile/1/83 (H₁N₁)-stam of een daaraan gelijk te stellen stam;

– B/Ann Arbor/1/86-stam of een daaraan gelijk te stellen stam.

Het gebruik van vaccins die niet aan de voornoemde aanbevelingen voldoen, waaronder met name oude vaccins kunnen vallen, wordt dan ook niet geadviseerd. Indien de expiratie-datum van een 'oud' vaccin nog niet is verstreken dient men zich er dan ook van te vergewissen dat de samenstelling ervan overeenkomt met die welke hierboven is aangegeven.

Aanbevolen wordt in november 1986 te vaccineren. In het algemeen wordt een éénmalige vaccinatie voor het seizoen 1986/'87 voldoende geacht. Omdat jonge kinderen (beneden 6

jaar) nog nauwelijks met influenzavirus in aanraking gekomen zijn, wordt voor hen een tweede vaccinatie aanbevolen, op zijn minst 4 weken na de eerste. Indien bij hen in een van de twee voorafgaande seizoenen ook vaccinatie heeft plaatsgevonden kan deze tweede vaccinatie vervallen.

Vele infecties van de bovenste luchtwegen die klinisch niet van influenza zijn te onderscheiden, doch welke door andere micro-organismen dan influenzavirus worden veroorzaakt, doen bij het publiek gemakkelijk de mening post vatten dat weinig bescherming is te verwachten van de vaccinatie tegen influenza. Het kan dan ook van nut zijn degene die tegen influenza gevaccineerd wordt, erop te wijzen dat de vaccinatie niet tegen alle vormen van 'griep' beschermt, doch uitsluitend tegen de echte influenza.

Amantadine. De Gezondheidsraadcommissie die jaarlijks adviseert over de vaccinatie tegen influenza vestigt de aandacht op de mogelijkheid om, in die gevallen waar tijdige vaccinatie verzuimd werd, toch onmiddellijke bescherming te bieden wanneer geïmmuniseerd wordt tijdens een (dreigende) epidemie. Daartoe dient in aansluiting op de vaccinatie gedurende 10 dagen amantadine te worden toegediend. Vaststaat dat hierdoor, reeds vóórdat antistoffen gevormd worden, de gevaccineerde beschermd is tegen een infectie van influenza A-virus subtype H₁N₁, H₂N₂ of H₃N₂. Dat influenza A-virussen van andere subtypen ook gevoelig zullen zijn, wordt wel aangenomen maar is nog niet aangetoond. Amantadine is niet werkzaam tegen influenza B-virus. Voor dosering, bijwerkingen en contra-indicaties raadplege men het Geneesmiddelen Bulletin van 5 augustus 1981 (jaargang 15, nr. 11).

Leidschendam, juni 1986

De Geneeskundige Hoofdinspecteur
van de Volksgezondheid,

voor deze:

het hoofd van de Afdeling

Infectieziekten,

w.g. dr. H. BIJKERK

Financiële steun van de Stichting 'De Drie Lichten'

De Stichting 'De Drie Lichten' nodigt gegadigden uit vóór 15 september 1986 hun aanvragen in te dienen bij haar secretaris. Steun kan worden verleend aan Nederlandse artsen ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek op medisch gebied. Zulk een steun, die slechts een aanvullend karakter mag hebben, betrefte bij voorkeur levensonderhoud van hen die een onderzoek zouden willen verrichten, doch daarvan door financiële omstandigheden worden weerhouden. Daarnaast bestaat de mogelijkheid gelden ter beschikking te stellen, in verband met het voorgenomen onderzoek, voor te maken onkosten. Voorts kan worden overwogen iemand in de gelegenheid te stellen hulp personeel in dienst te stellen.