

Antimycotica bij gegeneraliseerde schimmelinfecties

J. W. VAN 'T WOUT EN R. VAN FURTH

INLEIDING

Onder gegeneraliseerde mycosen verstaat men infecties door schimmels of gisten die gedissemineerd zijn door het lichaam of aanleiding hebben gegeven tot een diepe, gelokaliseerde infectie. Zij dienen onderscheiden te worden van de minder ernstige, oppervlakkige mycosen van huid, nagels en slijmvliezen. Gegeneraliseerde mycosen worden in Nederland uitsluitend veroorzaakt door opportunistische schimmels en gisten, zo genoemd omdat deze slechts bij patiënten met een gestoorde gastheerweerstand tot infecties kunnen leiden. Door de intensievere chemotherapie bij patiënten met kwaadaardige aandoeningen, de toename van het aantal orgaantransplantaties en de daarbij behorende immunosuppressie, en het ontstaan van het verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS) neemt de frequentie van deze infecties toe. De belangrijkste verwekkers zijn *Candida* spp (en de hieraan sterk verwante gist *Torulopsis glabrata*), *Aspergillus* spp en *Cryptococcus neoformans*. Bij gedissemineerde *Candida*-infecties is de primaire bron veelal de tractus digestivus, terwijl *Aspergillus*- en cryptokokken-infecties zich meestal via de luchtwegen verbreiden. Aangezien deze micro-organismen als commensalen kunnen voorkomen op onze huid en slijmvliezen is het niet altijd eenvoudig om onderscheid te maken tussen kolonisatie en infectie.

In dit overzicht zullen de antimycotica die thans geregistreerd zijn voor de behandeling van gegeneraliseerde schimmelinfecties worden besproken; tevens zal worden ingegaan op enkele belangrijke nieuwe antimycotica (tabel 1).

AMFOTERICINE B

Amfotericine B is nog altijd het sterkst werkzame antimycoticum en het meest gebruikte middel voor de behandeling van diepe mycosen. Het middel behoort tot de groep der polyenen en heeft vele bijwerkingen, die een nauwkeurige toediening en toxiciteitscontrole noodzakelijk maken.

Werkingsmechanisme. Amfotericine B gaat een verbinding aan met ergosterol, het belangrijkste steroïd van de fungus-celmembranen. Hierdoor gaat de membraan kapot, treden intracellulaire bestanddelen naar buiten en gaat de cel tenslotte dood.¹ Helaas is er, zij het in mindere mate, ook binding aan het cholesterol van de menselijke celmembranen, hetgeen de nefrotoxiciteit kan verklaren.

Farmacokinetiek. Amfotericine B wordt na orale toediening nauwelijks geresorbeerd; na intraveneuze toediening vindt nauwelijks eliminatie plaats. Minder dan 3% wordt in de urine uitgescheiden en belangrijke metabolieten zijn niet aangetoond.² Er zijn aanwijzingen dat de toegediende dosis voor langere tijd gebonden blijft aan celmembranen, met name in de lever.³ Amfotericine B dringt slecht door in de liquor cerebrospinalis, ook bij ontstoken meninges. Hetzelfde geldt voor de penetratie van amfotericine B in de voorste oogkamer en in het corpus vitreum. Bij de behandeling van fungus-meningitis en endophthalmitis kan lokale toediening van amfotericine B respectievelijk intraventriculair en in het corpus vitreum overwogen worden, maar dit kan ernstige lokale ontstekingsreacties veroorzaken.

Indicaties. De voornaamste indicaties in Nederland zijn diepe en gegeneraliseerde infecties door *Candida* spp, *Aspergillus* spp en *C. neoformans* bij patiënten met een verminderde weerstand.

Dosering. Amfotericine B wordt afgeleverd in combinatie met een galzout, natriumdesoxycholaat. Amfotericine B mag nooit opgelost worden in fysiologisch zout, omdat het middel dan precipiteert. Elke dosis amfotericine B dient opgelost te worden in 500-1000 ml glucose 5% en toegediend als intraveneuze infusie over een periode van 6 uur. Ter voorkoming van koude rillingen wordt vóór elke dosis 25-50 mg pethidine toegediend en ter voorkoming van tromboflebitis wordt aan elke kolf 25 mg hydrocortison als natriumsuccinaat toegevoegd. Na een proefdosis van 1 mg amfotericine B wordt de dosis verder opgevoerd, bij voorkeur volgens het langzame schema zoals weergegeven in tabel 2. Bij acute levenbedreigende infecties kan de proefdosis in 2 uur worden toegediend en een sneller schema worden gevolgd. De uiteindelijke dagdosis waarnaar gestreefd wordt is 0,5-0,6 mg/kg lichaamsgewicht. Het nut van het geven van hogere dagdoseringen staat niet vast,⁴ geeft een grotere kans op toxiciteit en is ons inziens zelden geïndiceerd.

De behandelingsduur is vaak moeilijk te bepalen, maar zal veelal 4-6 weken bedragen. Voor een volwassene van 70 kg wordt gestreefd naar een totale cumulatieve dosis van ongeveer 1,5 gram. Als amfotericine B wordt gecombineerd met flucytosine kan met een lagere dagdosis van 0,3 mg/kg worden volstaan. Een zelfde dagdosis kan gedurende een kortere periode (10-14 dagen) worden toegediend aan patiënten met een *Candida*-oesophagitis die niet reageren op lokale therapie of toediening van ketoconazol per os. Omdat amfotericine B niet of nauwelijks door de nier wordt uitgescheiden, is aanpassing van de dosis bij nierinsufficiëntie niet nodig. Wel bestaat bij

Academisch Ziekenhuis, afd. Infectieziekten, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

J. W. van 't Wout en prof. dr. R. van Furth, internisten.

Correspondentie-adres: prof. dr. R. van Furth.

TABEL I. Overzicht van antimycotica bij generaliseerde schimmelinfecties

generieke naam	handelsnaam	afleveringsvorm	dagdosis	prijs van dagdosis in guldens*
amfotericine B**	Fungizone	flacon met 50 mg poeder voor intraven. toediening	0,5-0,6 mg/kg	
flucytosine	Ancotil	flacon met 2500 mg in 250 ml voor intraven. toediening tablet 500 mg	150 mg/kg (in 4 doses) 150 mg/kg (in 4 doses)	
miconazol**	Daktarin	ampul 200 mg (20 ml; 10 mg/ml)	600-1800 mg (in 1-3 doses)	
ketoconazol	Nizoral	tabl. 200 mg suspensie 100 ml (20 mg/ml)	200-400 mg	
itraconazol***	-	caps. 100 mg	100-400 mg	
fluconazol***	-	caps. 50, 100, 200 mg ampul 50, 100 mg suspensie 5 mg/ml	50-200 mg 50-200 mg	

* Door een nieuwe opzet van prijsvorming is opgeven van de dagprijs thans niet mogelijk.

** De orale toedieningsvorm wordt onvoldoende geresorbeerd en is derhalve niet geschikt voor de behandeling van diepe schimmelinfecties.

*** Nog niet geregistreerd in Nederland; op aanvraag met een bewustheidsverklaring verkrijgbaar.

Bij het opstellen van de tabel is mede gebruik gemaakt van de KNMP-Genesmiddelenbank.

reeds beschadigde nieren een grotere kans op ontstaan van verhoogde nefrotoxiciteit.

Bijwerkingen. De bijwerkingen die direct met de toediening samenhangen – koude rillingen en tromboflebitis – kunnen grotendeels door de genoemde premedicatie worden voorkomen. Daarnaast is de belangrijkste bijwerking van amfotericine B het optreden van nefrotoxiciteit. Hoewel bijna alle patiënten een verslechtering van de nierfunctie doormaken, is deze veelal reversibel na het staken van de therapie. Door tubulusbeschadiging treden vrijwel altijd hypokaliëmie en metabole acidose op. Tevens kan hypomagnesiëmie ontstaan.⁵ Bij sommige patiënten kan een veel ernstiger nierinsufficiëntie optreden, die niet reversibel is. Er zijn aanwijzingen dat door dehydratie en zoutdepletie de kans op nefrotoxiciteit toeneemt.⁶ Vaak ontstaat bij langdurige toediening een normocytair anemie. Leukocytopenie en trombocy-

topenie zijn veel zeldzamer, evenals leverfunctiestoornissen.

Controle. Gezien de hiergenoemde bijwerkingen dient men in het begin van de behandeling tweemaal per week de nierfunctie, elektrolytgehalten, alkalireserve en het hemoglobinegehalte te controleren.

Nieuwe ontwikkelingen. Omdat bij patiënten met granulocytopenie en een gegeneraliseerde mycose de effectiviteit van amfotericine B gering is, heeft men gezocht naar nieuwe toedieningsvormen. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat toevoeging van amfotericine B aan liposomen het mogelijk maakt een hogere, effectievere dagdosis te geven zonder toename van toxiciteit. De eerste resultaten van de behandeling van patiënten met ernstige gegeneraliseerde mycosen met liposomaal amfotericine B zijn bemoedigend, maar verdere studies zijn nog nodig.⁷

TABEL 2. Schema voor de intraveneuze toediening van amfotericine B bij gegeneraliseerde schimmelinfecties*

langzame toediening

dag 1: proefdosis van 1 mg in 6 uur; na een interval van 6 uur 5 mg in 6 uur

dag 2: 10 mg in 6 uur; verhoog de dosis met 5 mg per 24 uur tot de gewenste dagdosis per kg lichaamsgewicht is bereikt

versnelde toediening

dag 1: proefdosis van 1 mg in 2-6 uur, onmiddellijk gevolgd door 5 mg in 6 uur; na een interval van 6 uur 10 mg in 6 uur

dag 2: 15 mg in 6 uur; na een interval van 6 uur 20 mg in 6 uur**

dag 3: 0,5-0,6 mg/kg lichaamsgewicht in 1 dosis***

* Elke dosis wordt gegeven in 500-1000 ml glucose 5%. Voor premedicatie zie tekst.

** Tweede dosis aanpassen wanneer de patiënt minder dan 70 kg weegt om de uiteindelijke dagdosis niet te overschrijden.

*** Bij langdurige toediening kan 1-1,2 mg/kg lichaamsgewicht om de dag worden gegeven.

FLUCYTOSINE (5-FLUOROCYTOSINE, 5-FC)

Flucytosine is een gefluoreerde pyrimidine die vooral werkzaam is tegen gisten (*Candida* spp, *C. neoformans*), maar in veel mindere mate tegen schimmels zoals *Aspergillus* spp.⁸ Omdat primaire resistentie voorkomt en secundaire resistentie tijdens therapie kan ontstaan, wordt flucytosine voornamelijk toegepast in combinatie met amfotericine B.

Werkingsmechanisme. Flucytosine wordt door gisten die gevoelig zijn voor het middel door cytosine-deaminase omgezet in 5-fluorouracil. Na verdere enzymatische omzettingen wordt de RNA-synthese geremd. Waarschijnlijk vindt via omzetting in andere antimetabolieten ook remming van de DNA-synthese plaats. Door deficiëntie van enzymen die bij deze omzettingen zijn betrokken, kan resistentie ontstaan.⁹

Farmacokinetiek. Flucytosine wordt na orale toediening goed geresorbeerd. Het middel is in plasma nauwe-

lijks aan eiwit gebonden en dringt uitstekend door in de liquor cerebrospinalis en in het oogvocht. Het verdelingsvolume bedraagt 0,6 l/kg lichaamsgewicht. Ongeveer 90% wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De halfwaardetijd in plasma bedraagt 3 uur. Bij gestoorde nierfunctie is aanpassing van de dosis noodzakelijk. Flucytosine wordt uit het lichaam verwijderd door hemodialyse.¹⁰

Indicaties. De belangrijkste toepassing van flucytosine is de combinatie met amfotericine B in de behandeling van gegeneraliseerde gistinfecties. Als monotherapie kan flucytosine gegeven worden bij urineweginfecties door *Candida* spp en *T. glabrata*. Door de hoge concentraties in de urine en de relatief korte behandelingsduur treedt in deze gevallen slechts zelden resistentie op.

Dosering. De aanbevolen dosis is 37,5 mg/kg per os of intraveneus om de 6 uur toegediend. Eventueel kan een oplaaddosis van 50 mg/kg worden gegeven. Reeds bij een geringe nierfunctiestoornis is aanpassing van de dagdosis noodzakelijk. Bij een creatinineklaring van 20-40 ml/min wordt het dosisinterval verlengd tot 12 uur en bij een creatinineklaring van 10-20 ml/min tot 24 uur. Bij anurie kan volstaan worden met één enkele dosis van 37,5 mg/kg na elke hemodialyse.

Toxiciteit. Leukocytopenie en trombocytopenie treden vooral op wanneer de plasmaconcentratie hoger wordt dan 100 mg/l, hetgeen bij een gestoorde nierfunctie gemakkelijk kan gebeuren. Dit kan met name problemen geven bij patiënten die door hun primaire aandoening al een gering aantal witte bloedcellen hebben, zoals patiënten met leukemie of AIDS. Andere bijwerkingen die kunnen optreden zijn misselijkheid, braken en leverfunctiestoornissen.

Controle. Bij patiënten die met flucytosine worden behandeld, dienen in eerste instantie 2 maal per week de nierfunctie, de gehalten van leverenzymen en het bloedbeeld te worden gecontroleerd. Ter voorkoming van toxiciteit is het noodzakelijk plasmaconcentraties te bepalen, hetgeen op eenvoudige wijze kan via een bio-assay, ook bij gelijktijdige toediening van amfotericine B.¹¹

IMIDAZOOLDERIVATEN

Hoewel de voor anders dan lokale toepassing geregistreerde imidazolen miconazol en ketoconazol, minder toxisch zijn dan amfotericine B en flucytosine, is hun effectiviteit bij de behandeling van opportunistische schimmelinfecties eveneens minder. Niettemin is er met name voor ketoconazol een plaats bij de behandeling van diepe *Candida*-infecties. Een belangrijk probleem bij de imidazoolderivaten is de slechte correlatie tussen in vitro-gevoeligheidsbepalingen en de werkzaamheid van deze middelen in vivo.

Werkingsmechanisme. Imidazolen remmen de synthese van ergosterol van de fungus-celmembraan. Zij doen dit door binding aan het cytochroom P-450, dat betrokken is bij C14-demethylering van lanesterol, een stap in de synthese van ergosterol. Als ketoconazol in hoge doseringen wordt gegeven, kan door binding ervan aan het menselijke cytochroom P-450 de menselijke sterol-

synthese worden geremd. Dit geldt in veel mindere mate voor de beide triazolen itraconazol en fluconazol, die een selectievere affiniteit hebben voor het cytochroom P-450 van de fungus.

Miconazol

Farmacokinetiek. Miconazol wordt nauwelijks geresorbeerd na orale toediening. Na intraveneuze toediening wordt het middel grotendeels in de lever gemetaboliseerd, zodat aanpassing van de dosis aan de nierfunctie niet noodzakelijk is. Miconazol dringt onvoldoende in de liquor cerebrospinalis door.

Indicaties. Het indicatiegebied voor intraveneuze toediening van miconazol is beperkt. Het middel wordt toegepast bij patiënten met een candidemie die geen amfotericine B kunnen verdragen. De effectiviteit van miconazol bij deze infecties staat echter niet vast.¹²

Dosering. De aanbevolen dosis is 600 mg, 1 tot 3 per dag langzaam intraveneus toe te dienen in 30 tot 60 min.

Bijwerkingen. Bij te snelle infusie kunnen hartritme-stoornissen ontstaan. Tevens treedt nogal eens tromboflebitis op. Het vóórkomen van een voorbijgaande hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie hangt waarschijnlijk samen met het oplosmiddel (cremofloor).

Ketoconazol

Farmacokinetiek. In tegenstelling tot miconazol wordt ketoconazol wel geresorbeerd na orale toediening. De resorptie is echter afhankelijk van een goede zuurgraad in de maag en kan sterk verminderd zijn bij patiënten die antacida of H₂-receptor-blokkeerders gebruiken. De resorptie van ketoconazol kan worden verbeterd door het innemen van 10-15 ml Julapium FNA of coladranken.¹³ Ketoconazol wordt gemetaboliseerd in de lever. De eliminatie uit plasma verloopt bifasisch met halfwaardetijden van respectievelijk 2 en 8 uur. De dosis hoeft niet aangepast te worden bij een gestoorde nierfunctie. Ketoconazol dringt, ook bij ontstoken meninges, matig door in de liquor cerebrospinalis.

Indicaties. Ketoconazol is geïndiceerd bij de behandeling van *Candida*-oesophagitis wanneer deze niet reageert op lokale therapie. Ketoconazol is eveneens effectief gebleken bij andere diepe *Candida*-infecties;¹⁴ het bleek een ware doorbraak te zijn bij de behandeling van patiënten met chronische mucocutane candidiasis. Ketoconazol is niet effectief bij de behandeling van *Aspergillus*-infecties, cryptokokken-meningitis en infecties door *T. glabrata*.

Dosering. Voor de behandeling van *Candida*-oesophagitis bedraagt de dosering 200-400 mg per dag. Bij ernstiger infecties kan 600-800 mg per dag worden gegeven, hoewel de kans op bijwerkingen dan toeneemt.

Bijwerkingen. Een verhoging van de leverenzymen treedt op bij circa 5% van de patiënten. De frequentie waarmee een ernstiger leverbeschadiging optreedt, wordt geschat tussen 1:10.000 en 1:2000 toedieningen.^{15 16} Men dient zich dus bij elke toepassing van ketoconazol af te vragen of de gestelde indicatie het nemen van dit risico

rechtvaardigt. Bij de behandeling van diepe schimmelinfecties lijkt dit risico zeker aanvaardbaar. Bij hoge doseringen kunnen door remming van de synthese van steroïdhormonen gynaecomastie, impotentie en bijnierschorsinsufficiëntie ontstaan. Van deze nevenwerking wordt gebruik gemaakt bij de behandeling van prostaatacarcinoom en endocrinologische ziektebeelden, zoals de ziekte van Cushing. Door beïnvloeding van de afbraak van andere geneesmiddelen kan ketoconazol zowel tot verlaging (rifampicine en isoniazide) als tot verhoging (ciclosporine) van de plasmaconcentraties van deze middelen leiden.

Controle. Het lijkt aangewezen om bij toepassing van ketoconazol de leverfuncties te controleren. Tevens dienen bij ernstige infecties en langdurige toediening plasmaconcentraties te worden bepaald, daar falen van de therapie vaak veroorzaakt wordt door onvoldoende resorptie.¹¹

TRIAZOLEN

De belangrijkste nieuwe azoolderivaten die op dit moment klinisch worden onderzocht, zijn de triazolen itraconazol en fluconazol. Geen van beide middelen is op dit moment al geregistreerd in Nederland.

Itraconazol

Farmacokinetiek. Itraconazol is niet in water oplosbaar, sterk aan eiwit gebonden, dringt slecht door in de liquor cerebrospinalis en wordt in de lever gemetaboliseerd. Het middel wordt aanzienlijk beter geresorbeerd, wanneer het met de maaltijd wordt ingenomen. De halfwaardetijd in plasma bedraagt dan 17 uur. Itraconazol kan niet intraveneus worden toegediend.

Indicaties. Itraconazol is naast amfotericine B het enige middel dat klinisch werkzaam is bij Aspergillus-infecties; daarmee is dit middel een grote doorbraak bij de behandeling van deze infecties.¹⁷ Itraconazol lijkt effectief bij de behandeling van patiënten met cryptokokken-meningitis, ondanks de slechte penetratie in de liquor cerebrospinalis.

Dosering. De dosering bij gedissemineerde schimmel-infecties bedraagt 100 tot 400 mg per dag.

Bijwerkingen. Tot nu toe zijn geen ernstige bijwerkingen van itraconazol waargenomen.

Fluconazol

Farmacokinetiek. Fluconazol kan zowel intraveneus als oraal worden toegediend. De resorptie is niet afhankelijk van de zuurgraad van de maag. Fluconazol is in water oplosbaar, nauwelijks aan eiwit gebonden, dringt zeer goed door in de liquor cerebrospinalis en wordt grotendeels onveranderd door de nier uitgescheiden. De halfwaardetijd in plasma bedraagt 30 uur. Aanpassing van de dosis bij gestoorde nierfunctie is noodzakelijk.

Indicaties. Fluconazol is effectief gebleken bij de behandeling van diepe Candida-infecties en cryptokokken-meningitis bij patiënten met een verminderde weerstand.¹⁸ Het is een groot voordeel dat fluconazol bij deze patiënten ook intraveneus kan worden toegediend. De orale toedieningsvorm en de geringe toxiciteit maken het

mogelijk patiënten langdurig te behandelen, hetgeen toegepast wordt bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met AIDS en cryptokokken-meningitis.

Dosering. Voor diep gelokaliseerde Candida-infecties blijkt een dosering van 50-100 mg per dag voldoende.¹⁸ Voor de behandeling van cryptokokken-meningitis en gegeneraliseerde schimmelinfecties bij patiënten met granulocytopenie zijn waarschijnlijk grotere doseringen nodig.

Bijwerkingen. Tot nu toe werden geen ernstige bijwerkingen waargenomen.

COMBINATIES VAN ANTIMYCOTICA

Combinaties kunnen worden toegepast ter verhoging van de effectiviteit of ter vermindering van de toxiciteit. De combinatie van amfotericine B en flucytosine is zeker synergistisch voor cryptokokken-meningitis,¹⁹ en mogelijk ook voor gegeneraliseerde Candida-infecties.²⁰ Een bijkomend voordeel van flucytosine is dat snel adequate plasmaconcentraties worden bereikt, terwijl de dosis amfotericine B langzaam wordt verhoogd. De uitstekende penetratie van flucytosine in het oog en de liquor cerebrospinalis is van belang bij de behandeling van fungus-endophthalmitis en -meningitis. De combinatie van amfotericine B en flucytosine houdt echter ook een verhoogde kans op toxiciteit in, doordat de door amfotericine B veroorzaakte nierfunctiestoornis de klaring van flucytosine door de nier kan verminderen, hetgeen tot verhoogde plasmaconcentraties kan leiden. Bij Aspergillus-infecties is een synergisme tussen amfotericine B en flucytosine niet overtuigend aangetoond. Bij Candida-infecties van het oog lijkt de combinatie van ketoconazol en flucytosine eveneens synergistisch te zijn.¹⁴ De imidazoolderivaten dienen niet tegelijkertijd met amfotericine B te worden toegediend, omdat er uit dierexperimenteel onderzoek aanwijzingen zijn dat deze combinatie antagonistisch is.

ANTIMYCOTISCHE PROFYLAXE

Patiënten met granulocytopenie hebben een verhoogd risico van bacteriële en Candida-infecties vanuit de tractus digestivus. Bacteriële infecties kunnen grotendeels worden voorkomen door partiële decontaminatie van de darm met niet-resorbeerbare antibiotica.²¹ Daar dit gepaard kan gaan met sterke uitgroei van Candida in de darm dient ook altijd antimycotische profylaxe te worden gegeven. Wij geven hierbij de voorkeur aan orale toediening van amfotericine B.²¹ Een voordeel van ketoconazol boven niet-resorbeerbare antimycotica in de profylaxe van Candida-infecties is nooit overtuigend aangetoond, terwijl geen van beide afdoende bescherming tegen Aspergillus-infecties geeft.²² Bovendien kan bij langdurige toediening van ketoconazol, afgezien van de reeds genoemde bijwerkingen, een sterke groei van *Torulopsis glabrata* in de darm plaatsvinden. Hoewel de triazolen itraconazol en fluconazol enkele voordelen hebben boven ketoconazol, waaronder het ontbreken van interactie met cyclosporine, en itraconazol bovendien werkzaam is tegen Aspergillus spp, staat op dit moment nog geenszins vast dat deze middelen voordeel

bieden boven de bestaande regimes in de profylaxe van schimmelinfecties bij patiënten met granulocytopenie.

LITERATUUR

- 1 Medoff G, Kobayashi GS. Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *N Engl J Med* 1980; 302: 145-55.
- 2 Atkinson Jr AJ, Bennett JE. Amphotericin B pharmacokinetics in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13: 271-6.
- 3 Christiansen KJ, Bernard EW, Gold JWM, Armstrong D. Distribution and activity of amphotericin B in humans. *J Infect Dis* 1985; 152: 1037-43.
- 4 Drutz DJ. Controversies in the diagnosis and management of infectious diseases. Session V: Fungal infections. Summary and discussion. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 417-20.
- 5 Barton CH, Pahl M, Vaziri ND, Cesario T. Renal magnesium wasting associated with amphotericin B therapy. *Am J Med* 1984; 77: 471-4.
- 6 Heidemann HT, Gerkens JF, Spickard WA, Jackson EK, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. *Am J Med* 1983; 75: 476-81.
- 7 Lopez-Berestein C, Fainstein V, Hopfer R, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of systemic fungal infections in patients with cancer: a preliminary study. *J Infect Dis* 1985; 151: 704-10.
- 8 Bennett JE. Flucytosine. *Ann Intern Med* 1977; 86: 319-22.
- 9 Polak A, Scholer HJ. Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanisms of resistance. *Chemotherapy* 1975; 21: 113-30.
- 10 Block ER, Bennett JE, Livoti LG, Klein WJ, MacGregor RR, Henderson L. Flucytosine and amphotericin B: hemodialysis effects on the plasma concentration and clearance. *Ann Intern Med* 1974; 80: 613-7.
- 11 Drutz DJ. In vitro antifungal susceptibility testing and measurement of levels of antifungal agents in body fluids. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 392-7.
- 12 Bennett JE. Miconazole in cryptococcosis and systemic candidiasis: a word of caution. *Ann Intern Med* 1981; 94: 708-9.
- 13 Meer JWM van der, Keuning JJ, Scheijgrond HW, Heykants J, Cutsem J van, Brugmans J. The influence of gastric acidity on the bio-availability of ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6: 553-4.
- 14 Dupont B, Drouhet E. Cutaneous, ocular, and osteoarticular candidiasis in heroin addicts: New clinical and therapeutic aspects in 38 patients. *J Infect Dis* 1985; 152: 577-91.
- 15 Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy; analysis of 33 cases. *Gastroenterology* 1984; 86: 503-13.
- 16 Stricker BHCh, Blok APR, Bronkhorst FB, Parys GE van, Desmet VJ. Ketoconazole-associated hepatic injury. A clinicopathological study of 55 cases. *J Hepatol* 1986; 3: 399-406.
- 17 Ganer A, Arathoon E, Stevens DA. Initial experience in therapy for progressive mycoses with itraconazole, the first studied triazole. *Rev Infect Dis* 1987; 9: S77-86.
- 18 Wout JW van 't, Mattie H, Furth R van. A prospective study of the efficacy of fluconazole (UK-49,858) against deep-seated fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 1988; wordt gepubliceerd.
- 19 Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979; 301: 126-31.
- 20 Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 646-55.
- 21 Meer JWM van der, Guiot HFL, Broek PJ van den, Furth R van. Infections in bone marrow transplant patients. *Semin Hematol* 1984; 21: 123-40.
- 22 Meunier F. Prevention of mycoses in immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 408-16.

Aanvaard op 29 februari 1988

Commentaren

De kwantitatieve betekenis van de alternatieve geneeswijzen in de jaren tachtig; een rapport van de Nationale Raad voor de Volksgezondheid

P. E. VOORHOEVE

Na lezing van het rapport van de Nationale Raad voor de Volksgezondheid over 'De kwantitatieve betekenis van de alternatieve geneeswijzen in de jaren tachtig'¹ vraagt uw commentator zich af in hoeverre hij wel tot oordelen is bevoegd. Hij heeft nauwelijks ervaring met het lezen van sociologische studies en acht zich niet gekwalificeerd deze op hun technische merites te beoordelen, met name niet op de eigen wijze van berekening van de auteur over de omvang van het aantal patiëntencontacten en de kosten in vergelijking met de gegevens van anderen.^{2,4} Hem rest slechts het gebodene en de daaruit getrokken conclusies als zodanig te aanvaarden. Naar aanleiding daarvan valt er dan wel een en ander op te merken.

Sinds het congres van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst in 1975 over de Geneeskunde en haar randgebieden en het Rapport Muntendam van de Commissie Alternatieve Geneeswijzen in 1981,² zijn de alternatieve behandelwijzen

in de medische wereld respectabel geworden. Bovendien dringt 'de politiek' aan op vormen van erkenning en wil de overheid graag weten wat zij van een en ander heeft te verwachten en hoe zij daarmee kan omgaan. Dat heeft o. a. geleid tot het instellen van de Commissie Alternatieve Geneeswijzen in de Nationale Raad die het hier te bespreken onderzoek heeft geëntameerd, en tot een adviesaanvraag bij de Gezondheidsraad. Van de Commissie Alternatieve Behandelwijzen in die Raad valt, in goed overleg met de Artsenfederatie voor Alternatieve/Additieve Geneeswijzen, naar wordt gehoopt nog dit jaar een advies te verwachten over protocollen voor effectiviteitsonderzoek van een aantal van deze behandelwijzen. Voor de geneeskunde is niet zozeer van belang hoe vaak een bepaalde therapie wordt beoefend, als wel of zij volgens toetsbare criteria werkzaam is. Daarover laat het rapport van de Raad zich in het geheel niet uit, maar dat was ook niet de taak van de onderzoekster.

In 1985/'86 werd in opdracht van de Nationale Raad voor de Volksgezondheid door Maassen van den Brink en Vorst een inventariserend onderzoek uitgevoerd onder

Academisch Medisch Centrum, Laboratorium voor Neurofysiologie, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam.
Prof. dr. P. E. Voorhoeve, neurofysioloog.