

## Referaten

### Inwendige geneeskunde

*Het effect van bradykininereceptorblokkade op de bloeddruk tijdens angiotensine-I-converterend-enzym(ACE)-remming*  
ACE-remmers verminderen de aanmaak van het vaatvernauwende angiotensine II ( $A_{II}$ ) en remmen de afbraak van de endogene vaatverwijder bradykinine. Of dat laatste ook bijdraagt aan het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers was tot voor kort niet duidelijk. Gainer et al. bestudeerden daarom het acute effect van de ACE-remmer captopril al of niet in combinatie met de onlangs beschikbaar gekomen bradykininereceptorblokker icaltibanacetaat, en vergeleken dat met het effect van losartan (een  $A_{II}$ -receptorblokker) en placebo.<sup>1</sup> Daartoe werd enkelblind, maar gerandomiseerd captopril, captopril-icaltibanacetaat, losartan of placebo éénmalig toegediend aan 20 personen met normale tensie en aan 7 patiënten met hypertensie, die allen een natriumbepert dieet (10 mmol Na per dag) gebruikten. Met captopril daalde de gemiddelde bloeddruk (MAP) 14,0 (SEM: 1,0) mmHg, met captopril-icaltibanacetaat 10,5 (1,0) mmHg ( $p = 0,001$ : captopril versus captopril-icaltibanacetaat). De MAP-daling met losartan bedroeg 11,0 (1,7) mmHg ( $n = 27$ ;  $p = 0,01$  versus captopril;  $p = 0,03$  versus placebo). De renale vaatweerstand daalde met captopril, captopril-icaltibanacetaat of losartan statistisch significant ten opzichte van placebo; de verschillen hierin tussen deze middelen onderling waren echter statistisch niet significant. Captopril-toediening leidde tot een stijging van de plasmarenineactiviteit (+2,0 (0,7) ng  $A_I$ /ml/h), een stijging die niet werd gezien na toediening van captopril-icaltibanacetaat (-0,4 (0,4) ng  $A_I$ /ml/h;  $p = 0,007$ : captopril versus captopril-icaltibanacetaat).

De auteurs concluderen dat bij het acute effect van ACE-remming op de bloeddruk zowel een daling van  $A_{II}$  als een verminderde afbraak van bradykinine een rol speelt. Het effect van bradykinine op de reninesecretie, zoals bleek uit de stijging van de plasmarenineactiviteit na toediening van captopril, maar niet na die van captopril-icaltibanacetaat, kon niet worden verklaard door een verschil in natriuresis of door een toename in de renale uitscheiding van prostacyclinemetabolieten na captopriltoediening.

#### literatuur

- <sup>1</sup> Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998;339:1285-92.

t.koster  
y-m.lai

### *Vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte met pravastatine: resultaten van LIPID*

LIPID ('Long-term intervention with pravastatin in ischemic disease') is het derde secundaire-preventieonderzoek dat een reductie in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met coronairlijden laat zien door middel van cholesterolverlaging met een statine.<sup>1</sup> Eerder onderzoek werd uitgevoerd door de Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S), met simvastatine; ook was er de 'Cholesterol and recurrent events trial' (CARE), eveneens met pravastatine. LIPID is de grootste in deze reeks, uitgevoerd in Australië en Nieuw-Zeeland: er werden 9014 patiënten (leeftijd 31 tot 75 jaar) gerandomiseerd in groepen met 40 mg pravastatine en placebo, die gemiddeld 6,1 jaar werden vervolgd. De cholesterolcon-

centratie bedroeg aan het begin van het onderzoek 4 tot 7 mmol/l, gemiddeld 5,6 mmol/l; de triglycerideconcentratie was gemiddeld 1,6 mmol/l; de concentratie 'high density'-lipoproteïne(HDL)-cholesterol was 0,9 mol/l en die van 'low density'-lipoproteïne(LDL)-cholesterol 3,9 mmol/l. Aan het eind van het onderzoek was in de pravastatinegroep 19% van de patiënten gestopt met de medicatie, terwijl in de placebogroep 24% was overgegaan op cholesterolverlagende behandeling (onder andere vanwege de publicatie van de 4S-resultaten).

Aan het eind van het onderzoek was in de pravastatinegroep de serumcholesterolconcentratie 18% lager, de LDL-cholesterolconcentratie 25% lager, de HDL-cholesterolconcentratie 8% hoger en de triglycerideconcentratie 12% lager dan in de placebogroep. De sterfte door coronaire hartziekte was 8,3% in de placebogroep en 6,4% in de pravastatinegroep, een relatieve reductie van 24%. De algehele sterfte was respectievelijk 14 en 11%. Andere cardiovasculaire eindpunten, zoals myocardinfarct, revascularisatieprocedures en cerebrovasculair accident, namen eveneens af met circa 20%. Ernstige bijwerkingen deden zich ook in dit onderzoek niet voor; er was geen verschil in het voorkomen van kanker of gewelddadige sterfte. Het aantal patiënten dat gedurende 5 jaar behandeld moet worden om 1 hartinfarct, beroerte of sterfgeval te voorkomen bedraagt in dit onderzoek 29 (voor 4S is dit 12 en voor CARE 33 patiënten). Deze verschillen worden verklaard door het verschil in absoluut risico op coronaire hartziekte: in 4S was de cholesterolconcentratie 6,7 mmol/l en in CARE 5,4 mmol/l. Dit onderzoek bevestigt weer eens dat iedere patiënt met coronaire hartziekte in principe voor behandeling met een statine in aanmerking komt. Het is zelfs te verwachten dat de baten nog groter kunnen worden indien eerder met behandeling wordt gestart en niet pas nadat tenminste 3 maanden of meer na een cardiovasculaire gebeurtenis zijn verlopen alvorens patiënten ingesloten worden, zoals in genoemde onderzoeken.

#### literatuur

- <sup>1</sup> Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.

a.f.h.stalenhoeft

### Neurologie

#### *Glutenovergevoeligheid en ataxie*

Ataxie is de meest voorkomende neurologische manifestatie van coeliakie, ofwel glutenovergevoeligheid. Sommige patiënten met de genetische predispositie voor deze ziekte hebben positieve serumwaarden zonder dat zij daarbij gastro-intestinale symptomen hebben of aanwijzingen voor inflammatie van de dunne darm. Ataxie kan dan de enige manifestatie zijn van de aandoening.

Het doel van Hadjivassiliou et al. is het beschrijven van de klinische, radiologische en neurofysiologische kenmerken van ataxie bij glutenovergevoeligheid.<sup>1</sup> Hiertoe onderzochten zij alle patiënten met ataxie die gezien werden op de polikliniek gedurende een periode van 4 jaar op het voorkomen van circulerende antistoffen tegen gliadine. Alle patiënten die hiervoor positief waren, ondergingen een distale duodenale biopsie en HLA-typering. Er werden 28 patiënten met een glutenovergevoeligheid geïdentificeerd. Zij hadden allen een atactische

gang en veelal tevens een ataxie van de ledematen. Geen van de patiënten had een tremor of extrapiramidale verschijnselen. Van de 28 patiënten hadden er 16 geen gastro-intestinale klachten. Distale duodenale biopsie liet infiltratie van lymfocyten zien bij 2 patiënten en veranderingen die pasten bij glutenovergevoeligheid bij 11 patiënten. Bij neurofysiologisch onderzoek lieten 19 patiënten een vorm van perifere neuropathie zien.

Bij MRI-onderzoek werden bij 6 patiënten aanwijzingen gevonden voor cerebellaire atrofie. Autopsie werd verricht bij 2 patiënten. Daarbij werden lymfocyttaire infiltraten aangetroffen in het cerebellum, was er beschadiging van de achterstrengen en geringe lymfocyttaire infiltratie van de perifere zenuwen.

De auteurs concluderen dat glutenovergevoeligheid een belangrijke oorzaak is van op het oog idiopathische ataxie. Deze ataxie wordt veroorzaakt door immunologische beschadiging van cerebellum, achterstrengen en perifere zenuwen. Om deze aandoening te beschrijven stellen zij de term 'glutenataxie' voor.

#### Literatuur

<sup>1</sup> Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GAB, Gibson A, Jarratt JA, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998;352:1582-5.

s.m.manschot

## Hematologie

### *Behandeling van acute myeloïde leukemie in eerste remissie: chemotherapie of beenmergtransplantatie?*

Cassileth et al. onderzochten de rol van hoge doses chemotherapie, gevolgd door autologe of allogene stamceltransplantatie, bij een eerste complete remissie van acute myeloïde leukemie (AML).<sup>1</sup> Het betrof een prospectief, gerandomiseerd klinisch fase-III-onderzoek bij 740 evalueerbare patiënten met AML. Bij 70% van de patiënten werd met idarubicine-cytarabine een complete remissie bereikt; 80% van de remissies werd na 1 kuur bereikt en de rest na een tweede kuur. Alle patiënten in complete remissie ontvingen een derde kuur, voor randomisatie tussen hoge doses cytarabine en autologe beenmergtransplantatie (BMT), waarbij het transplantaat in vitro werd behandeld met het cytostaticum 4-hydroperoxycyclofosfamide ter eliminatie van leukemiecellen. (De auteurs vermelden overigens niet of deze exercitie succes had.) Patiënten met een HLA-identieke broer of zus werd de mogelijkheid van een allogene BMT geboden.

Van de 518 patiënten die in complete remissie kwamen, verlieten 172 het onderzoek vóór randomisatie, o.a. door weigering verder deel te nemen, medische problemen na de inductiebehandeling en recidief van AML voor randomisatie. In totaal werden 346 patiënten gerandomiseerd. Voor allogene BMT kwamen 113 patiënten in aanmerking en 92 ondergingen een transplantatie (81%). Van de 117 patiënten die werden gerandomiseerd voor hoge doses cytarabine werden 106 volgens dit schema behandeld (91%), terwijl van de 116 patiënten die lootten voor autologe BMT slechts 63 deze inderdaad ondergingen (54%). In deze laatste groep waren dus veel uitvallers, vooral door weigering of vroeg recidief van de ziekte. Dit is een bekend fenomeen, dat ook uit andere onderzoeken naar voren is gekomen.

Op basis van een 'intention to treat'-analyse waren de mediane ziektevrije overlevingsduur en de ziektevrije overleving na 4 jaar: van hoge doses cytarabine: respectievelijk 18 maanden en 35%; van autologe BMT: 14 maanden en 35%; van allogene BMT: 32 maanden en 43%. Deze resultaten bleken niet significant van elkaar te verschillen.

De auteurs wijzen erop dat ten gevolge van een langer interval tussen het bereiken van de remissie en het uitvoeren van

de autologe of allogene BMT in vergelijking met het interval tot het toedienen van hoge doses cytarabine de ziektevrije overleving bij de transplantatiepatiënten mogelijk afgenomen is. Hoewel er meer recidieven werden gezien na hoge doses chemotherapie (61%) dan na autologe (48%) en allogene BMT (29%), werd in de eerste 100 dagen van de intensieve therapie meer behandelinggebonden sterfte waargenomen bij allogene (21%) en autologe BMT (14%) dan bij chemotherapie (slechts 3%). Deze omgekeerde relatie verklaart het gebrek aan verschil in ziektevrije overleving tussen de 3 groepen. De totale overleving was significant beter in de cytarabinegroep dan bij de patiënten die een autologe of allogene BMT ondergingen (4-jaarsoverleving respectievelijk 52, 43 en 46%). Er bleek geen significant verschil in overleving te zijn na autologe of allogene BMT.

Hoe verhouden deze resultaten zich tot andere, soortgelijke onderzoeken, waarin autologe en/of allogene BMT tot betere resultaten leidden dan chemotherapie of geen verdere behandeling? Een verklaring zou kunnen zijn dat in de andere onderzoeken tenminste één cyclus intensieve chemotherapie na remissie werd toegediend, voor randomisatie. M.a.w.: bij een kleinere tumorlast werd het effect van mergblatieve behandeling bestudeerd, hetgeen leidt tot betere resultaten.

Een les die wij hieruit kunnen leren, is dat gestreefd zou moeten worden naar maximale tumorreductie vóór hogedosesbehandeling en stamceltransplantatie. Onderzoek naar de effecten van deze behandelingen zou zich moeten richten op AMC-patiënten met een slechte prognose; dat is ook het onderwerp van lopend Nederlands onderzoek. Tenslotte mag worden verwacht dat het hoge percentage uitvallers bij autologe BMT sterk gereduceerd zal worden doordat men tegenwoordig stamcellen transplanteert die verkregen zijn uit het perifere bloed. Deze zorgen namelijk voor snellere repopulatie, waardoor de kans op levensbedreigende problemen afneemt.

#### Literatuur

<sup>1</sup> Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998;339:1649-56.

a.hagenbeek

## Gastro-enterologie

### *Hypertransaminasemie en coeliakie*

Verhoogde concentraties van serumtransaminasen kunnen voorkomen bij onbehandelde coeliakie; soms is hypertransaminasemie zelfs de enige uiting van de ziekte. Uit retrospectieve onderzoeken blijkt dat een verhoogde concentratie van serumtransaminasen gevonden wordt bij ongeveer 50% van patiënten met onbehandelde coeliakie. Bij deze patiënten toont de lever histologisch tekenen van non-specifieke reactieve hepatitis. Deze afwijkingen verdwijnen wanneer de patiënt een glutenvrij dieet gaat gebruiken. Volta et al. analyseerden 600 opeenvolgende volwassen patiënten die werden verwezen naar de polikliniek Gastro-enterologie in Bologna in verband met verhoogde transaminasen.<sup>1</sup> Vrijwel alle patiënten waren klachtenvrij en de hypertransaminasemie was ontdekt bij routinebloedonderzoek.

Nadat alle bekende oorzaken van leverziekte waren uitgesloten, werden de afwijkingen bij 55 patiënten (9%) geclassificeerd als cryptogene hypertransaminasemie. Bij deze 55 patiënten werden met behulp van indirecte immunofluorescentie IgA- en IgG-antistoffen tegen gliadine en IgA-antistoffen tegen endomysium bepaald. Bij 5 van deze patiënten werden IgG-antistoffen tegen gliadine en IgA-antistoffen tegen endomysium aange-