

vernietigen of zodanig in aantal te doen verminderen, dat het afweersysteem de overblijvende onschadelijk kan maken. Hoelang antibiotica daadwerkelijk moeten worden gegeven, is slechts van enkele infecties bekend.

In een gerandomiseerd dubbelblind multicentrisch onderzoek bij vrouwen met een ongecompliceerde pyelonefritis werd de effectiviteit van ciprofloxacine 500 mg 2 dd per os gedurende 7 dagen vergeleken met trimethoprim-sulfamethoxazol (co-trimoxazol) 800/160 mg 2 dd per os gedurende 14 dagen.¹ De eerste antibioticagift werd desgewenst intraveneus gegeven (respectievelijk ciprofloxacine of ceftriaxon). Een ongecompliceerde pyelonefritis werd gedefinieerd als een acuut ziektebeeld met flankpijn, koorts en pyurie, bevestigd door een positieve urinekweek. Patiënten met diabetes, een gestoorde afweer of ernstige sepsis werden uitgesloten. De primaire uitkomstmaat was een urinekweek met een kiemgetal van < 10⁴/ml ('midstream'; of < 10³/ml bij katheterisatie) 4-11 dagen na therapie, en klinische genezing, dit is afwezigheid van noodzaak tot een alternatieve antimicrobiële therapie.

Van 378 geïncludeerde patiënten werden er uiteindelijk 255 geanalyseerd (mediane leeftijd: 24 jaar; ziekte duur: 3 dagen), van wie 127 in de co-trimoxazolgroep. Bij meer dan 90% van de patiënten werd *Escherichia coli* uit de urine geïsoleerd; 14 patiënten hadden een bacteriëmie. In een 'intention to treat'-analyse waren de urinekweken na behandeling in de ciprofloxacinegroep in 112/113 gevallen (99%) onder het kiemgetal, en was 96% van de patiënten klinisch genezen. In de co-trimoxazolgroep bedroeg dit 90/101 gevallen (89%), en was 83% klinisch genezen. De verschillen in uitkomstmaat berustten op 17 patiënten in de co-trimoxazolgroep met een co-trimoxazolresistente *E. coli*; van deze vrouwen faalden de helft bacteriologisch én klinisch.

De auteurs tonen aan dat een ongecompliceerde pyelonefritis bij vrouwen adequaat behandeld kan worden met een 7-dagenkuur ciprofloxacine of een 2-wekenkuur co-trimoxazol, mits de gevoeligheid voor dit middel vaststaat. Of 1 week co-trimoxazol eveneens volstaat, werd niet onderzocht. Slechts een gering percentage (5,5) van de patiënten had een bacteriëmie, afgezet tegen de 20-30% bacteriëmie bij patiënten met pyelonefritis die in Nederland in het ziekenhuis opgenomen worden. De resultaten lijken dan ook van toepassing op patiënten met pyelonefritis die in Nederland door de huisarts worden behandeld en ze onderschrijven het belang van urinekweek en gevoeligheidsbepaling. Het onderzoek werd mede gesponsord door de fabrikant van ciprofloxacine.

LITERATUUR

- ¹ Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. *JAMA* 2000;283:1583-90.

J.T.VAN DISSEL

Keel-, neus- en oorheelkunde

Mutaties in gen voor mitochondriaal eiwit verantwoordelijk voor erfelijke hoofd-halsparagangliomen

Paragangliomen (synoniem: 'glomustumoren') van het hoofd-halsgebied zijn doorgaans benigne tumoren die ontstaan uit het paraganglionsysteem. Enkele paraganglia, waaronder het 'carotid body', hebben een functie als chemoreceptor en registreren met name de arteriële zuurstofspanning.

Een deel van deze tumoren is erfelijk met een autosomale dominante transmissie en 'genomic imprinting'. Leidse onderzoekers hadden door middel van koppelingsonderzoek in Nederlandse families het betrokken locus al eerder gelokali-

seerd op chromosoom 11q23. Nu is in samenwerking met een Amerikaanse onderzoeksgroep het verantwoordelijke gen geïdentificeerd.¹ In aangedane families zijn kiembaanmutaties aangetroffen in het succinaat-ubiquinon-oxidoreductase-subunit-D (SDHD)-gen; in Nederlandse families zijn tot heden 4 verschillende mutaties beschreven. Het gen codeert voor een eiwit dat deel uitmaakt van complex II van de mitochondriale ademhalingsketen, die betrokken is bij de oxidatieve fosforylering.

Hoe de genmutaties leiden tot tumorvorming is onduidelijk. Waarschijnlijk verstoren deze de werking van het complex en wordt daardoor de gehele mitochondriale ademhalingsketen beïnvloed. Er zijn aanwijzingen dat de ademhalingsketen ook als intracellulaire zuurstofsensoren fungeert en mogelijk wordt de gespecialiseerde zintuigfunctie van paraganglia door de SDHD-mutaties op deze wijze in een vroeg stadium verstoord. Hierdoor zou een permanent hypoxisch signaal kunnen ontstaan dat via een onbekend mechanisme resulteert in een mitogene stimulus. De rol van de genomische imprinting blijft onduidelijk.

Behalve voor de mogelijkheden voor DNA-diagnostiek voor betrokken familieleden zijn de resultaten volgens de auteurs ook van belang voor de moleculair-biologische concepten van tumorgenese, aangezien genmutaties die leiden tot afwijkingen in een mitochondriaal eiwit zich manifesteren als verlies van een tumorsuppressorgen.

LITERATUUR

- ¹ Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000;287:848-51.

P.B.DOEWES DEKKER

Gastro-enterologie

Zal de moleculaire biologie de oplossing leveren voor het tekort aan orgaandonoren bij leverziekten?

Vanwege het tekort aan donoren sterft in de Verenigde Staten ongeveer 90% van de patiënten met terminale levercirrose voordat zij een levertransplantatie krijgen. Onlangs publiceerden twee groepen in *Science* hun resultaten van studies met nieuwe methoden voor het verlengen van de overleving van proefdieren met terminaal leverfalen.^{1,2}

Rudolph et al. beschrijven de resultaten van hun studies met een experimenteel muizenmodel voor levercirrose.¹ Zij gebruikten drie methoden om leverfalen bij de muizen te induceren: genetisch door overexpressie van albumine in de lever, chirurgisch door hepatectomie van tweederde deel van de lever en chemisch met behulp van een toxine. Zij deden dit echter niet bij gewone muizen, maar bij 'knock-out'-muizen die het enzym telomerase missen. Dit enzym maakt telomeren, DNA-structuren die de uiteinden van de chromosomen beschermen. Deze muizen bleken extra gevoelig te zijn voor de inductie van leverfalen en vormen een goed model voor levercirrose bij mensen. Genterapie met behulp van genetisch gemodificeerd telomerase verbeterde de leverfunctie bij muizen met chemisch geïnduceerd leverfalen sterk. De auteurs concluderen dat het enzym telomerase een rol speelt in de pathogenese van levercirrose en dat telomerasetherapie een verbetering van leverfunctie zou kunnen geven bij patiënten met leverfalen.

Kobayashi et al. presenteren de resultaten van hun studies met gekweekte humane levercellen, die zij transplanteerden in de milt van ratten met acuut leverfalen. Het transplanteren van levercellen is al succesvol toegepast bij patiënten met terminaal leverfalen die wachten op een levertransplantatie. Het was ech-