

large inhomogeneous mass of nine centimetres in her left adrenal gland, which was subsequently removed surgically. The histopathological diagnosis was consistent with an adenoma. After a number of months the patient developed bone and liver metastases and the diagnosis was amended to carcinoma of the adrenal cortex. She then underwent radiotherapy and chemotherapy treatment. One year after surgery she developed a pancytopenia and died. Adrenocortical carcinomas are rare tumours with an incidence of about 1-2 cases per million of the population. Symptoms are heterogeneous since both functional (hormonal overproduction) and non-functional (mass effect) tumours exist. Surgical resection is the only curative therapy. It may be difficult to distinguish between benign and malignant cortical tumours.

LITERATUUR

- 1 Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg* 1985;149:783-8.
- 2 Norton JA. The role of surgery in adrenal cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6:713-4.
- 3 Demeure MJ, Somberg LB. Functioning and nonfunctioning adrenocortical carcinoma: clinical presentation and therapeutic strategies. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:791-805.
- 4 Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons Study Group. *World J Surg* 2001;25:891-7.
- 5 Kopf D, Gortzki PE, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:143-55.
- 6 Favia G, Lumachi F, D'Amico DF. Adrenocortical carcinoma: is prognosis different in nonfunctioning tumors? Results of surgical treatment in 31 patients. *World J Surg* 2001;25:735-8.
- 7 Dackiw APB, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001;25:914-26.

- 8 Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:719-26.
- 9 Icard P, Chapuis Y, Andreassian B, Bernard A, Proye C. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients. *Surgery* 1992;112:972-9.
- 10 Glodny B, Winde G, Herwig R, Meier A, Kuhle C, Cromme S, et al. Clinical differences between benign and malignant pheochromocytomas. *Endocr J* 2001;48:1511-9.
- 11 Kebebew E, Duh QY. Benign and malignant pheochromocytoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:765-89.
- 12 Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, di Martino M, Battista C, del Viscovo L, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1440-8.
- 13 Dam PS van, Gils A van, Canninga-van Dijk MR, Koning EJ de, Hofland LJ, Herder WW de. Sequential ACTH and catecholamine secretion in a pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2002;147:201-6.
- 14 Graaf JS de, Nieweg OE, Oosterkamp AE, Zwierstra RP. Resultaten van 25 jaar feochromocytoombehandeling in het Academisch Ziekenhuis Groningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:148-51.
- 15 Bonjer HJ, Bruining HA, Kazemier G, Lange JF, Pols HAP, Herder WW de. Endoscopische retroperitoneale adrenalectomie: een chirurgische aanwinst. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:426-9.
- 16 Möbius E, Nies C, Rothmund M. Surgical treatment of pheochromocytomas: laparoscopic or conventional? *Surg Endosc* 1999;13:35-9.
- 17 Haak HR, Hermans J, Velde CJ van de, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane. *Br J Cancer* 1994;69:947-51.
- 18 Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery jr AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:202-6.
- 19 Hough AJ, Hollifield JW, Page DL, Hartmann WH. Prognostic factors in adrenal cortical tumors. *Am J Clin Pathol* 1979;72:390-9.
- 20 John H, Ziegler WH, Hauri D, Jaeger P. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology* 1999;53:679-83.

Aanvaard op 17 maart 2004

Commentaren

De implanteerbare cardioverterende defibrillator: soms noodzakelijk

J.L.R.M.SMEETS

Mirowski et al. lieten eind jaren zeventig van de vorige eeuw in een film zien dat geïnduceerd kamerfibrilleren in een hond die geïnstrumenteerd was met een pacemaker annex defibrillator, met succes met een elektrische schok van het inwendig apparaat beëindigd kan worden.¹ Deze film was enerzijds reden tot ontzag, want eenieder verbaasde zich over het feit dat deze schok effectief was, maar anderzijds veroorzaakte het zien van de film gevoelens van angst, wanneer men zich voorstelde dat het apparaat op een verkeerd moment de schok afgaf. Het leek wel een lopende tijdbom.

Nu, een 30-tal jaar later, is de ferventste criticaster ervan overtuigd dat dit apparaat, een implanteerbare cardioverterende defibrillator (ICD), op een adequate wijze

Zie ook het artikel op bl. 2132.

een versneld kamerritme (kamertachycardie of kamerfibrilleren) kan herkennen en door middel van elektrische stimulatie of schokken kan beëindigen. Dit heeft tot gevolg dat plotse dood bij patiënten met een cardiaal hoog risicoprofiel effectief bestreden kan worden. Aanvaard is dat er dan ook een strikte indicatiestelling voor implantatie van een dergelijke pacemaker. Er mocht geen corrigeerbare aandoening zijn die een plotse dood kon veroorzaken, de levensverwachting van de patiënt moest meer dan 2 jaar bedragen en er mocht geen neurologische schade resteren na een succesvolle resuscitatie. Alleen als een patiënt aan deze criteria voldeed, was hij of zij kandidaat voor ICD-implantatie, bij wijze van secundaire preventie van plotse dood als gevolg van ritmestoornissen.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Cardiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Hr.prof.dr.J.L.R.M.Smeets, cardioloog.

De eerste studies lieten dan ook zien dat met name bij patiënten die een hartinfarct doorgemaakt hadden en een duidelijk verminderde linkerkamerfunctie hadden, deze ICD-therapie beter was dan geneesmiddelen.² De groep patiënten die aanvankelijk in aanmerking kwam voor implantatie, namelijk degenen met een lage ejectiefraction van de linker kamer, een oud infarct en een geslaagde resuscitatie, was dan ook klein.

Getracht werd om de risicopopulatie na het myocardinfarct verder in kaart te brengen en te kijken welke subgroepen van patiënten baat zouden kunnen hebben bij een ICD-implantatie bij wijze van primaire preventie van plotse dood als gevolg van ritmestoornissen. Aanvankelijk was deze risicostratificatie gebaseerd op een combinatie van de volgende kenmerken: ejectiefraction < 30%, aanwezigheid van kamerritmestoornissen gedurende ≤ 30 s ('non-sustained') en induceerbaarheid van kamerritmestoornissen bij elektrofysiologisch onderzoek.³ Vervolgens werd een studie gedaan met slechts 2 risicoparameters: een doorgemaakt myocardinfarct en een linkerkamerejectiefraction < 30%.⁴ Ook hier bleek dat in de juist gedefinieerde subgroepen ICD-implantatie een duidelijke reductie gaf van cardiovasculaire sterfte. Hiermee werd het bewijs geleverd dat ICD-therapie ook effectief is bij de primaire preventie van plotse dood bij patiënten die een hartinfarct gehad hebben en een verminderde linkerkamerrestfunctie hadden.

Elders in dit nummer bespreken Van den Berg et al. 2 patiënten die een ICD-implantatie hebben ondergaan ter voorkoming van plotse dood, terwijl zij geen hartinfarct hadden doorgemaakt of kransslagaderlijden hadden.⁵ De ene patiënt had een familiair bepaald lang-QT-syndroom. In deze specifieke subgroep zijn kaliumkanaalafwijkingen aangetoond, die kunnen leiden tot het optreden van kamerritmestoornissen bij plotselinge geluidsprikkels of schrik. Een terecht afgegeven ICD-schok was het bewijs dat deze therapie bij deze patiënt effectief was.

Niet bij elke genetisch bepaalde hartafwijking is implantatie van een ICD noodzakelijk. Alleen de subgroepen van patiënten die een duidelijk verhoogd risico op plotse dood hebben, zijn kandidaat voor deze therapie. Deze risicostratificatie is gebaseerd op factoren als: bepaalde genetische afwijkingen (idiopathisch ventrikel-fibrilleren of het Brugada-syndroom), familiair voorkomen van aritmogene rechterkamercardiomyopathie, sommige vormen van hypertrofische cardiomyopathien, en het voorkomen van plotse dood op jonge leeftijd. Veelal is medicamenteuze therapie in subgroepen met kanaalafwijkingen voldoende, maar in een kleine groep patiënten is ICD-implantatie noodzakelijk.

De tweede patiënt die wordt beschreven door Van den Berg et al. is een patiënt met dilaterende cardiomyopathie, niet gebaseerd op ischemisch hartlijden.⁵ Recentelijk is in 2 studies aannemelijk gemaakt dat ook patiënten met een gedilateerde cardiomyopathie die niet gebaseerd is op coronairlijden, baat kunnen hebben bij defibrillatortherapie.^{6,7} In een van deze studies was er een duidelijke vermindering van sterfte, alhoewel deze niet dusdanig opgezet was om subgroepenanalyse ten aan-

zien van cardiovasculaire dood specifiek te kunnen bepalen.⁶

Patiënten met dilaterende cardiomyopathieën hebben niet alleen baat bij vermindering van het risico van plotse dood als gevolg van kamerritmestoornissen, maar ook bij een verbetering van de contractiliteit van de linker kamer. Dit wordt niet alleen door medicamenteuze therapie bereikt. Ook elektrische stimulatie van delen die achterblijven (biventriculaire stimulatie) kan de contractie verbeteren. Vaak hebben patiënten die een dilaterende cardiomyopathie hebben, een linkerbundeltak-blokpatroon op hun electrocardiogram.⁸ Dit betekent dat de contractie van de linker kamer start in het septum en de laterale wand als laatste geactiveerd wordt. Hierdoor ontstaat een niet-synchrone, dus niet-efficiënte samentrekking. Bovendien trekt de laterale wand samen op het moment waarop het septum relaxeert. Beide factoren beïnvloeden de mechanische eigenschappen en de contractiekracht van de kamer negatief. Implantatie van een pacemakerdraad in dit laterale gebied, bijvoorbeeld via een tak van de sinus coronarius, kan dit gedeelte vroeger laten samentrekken, zodanig dat het weer synchroon loopt met het septum. Deze resynchronisatietherapie wordt dan ook in de Companion-studie voor een deel toegepast samen met ICD-therapie.⁶ En ook hier is er, afgezien van verbetering van de kwaliteit van leven en van inspanningstolerantie, een duidelijke vermindering van de sterfte als gevolg van kamerritmestoornissen.

De uitbreiding van de indicatiestelling tot het implanteren van ICD's leidt naar verwachting tot 1-2 ICD-dragers per 10.000 mensen in de bevolking. Een therapeutische schok van de ICD vindt vaak op onverwachte momenten plaats. Dit kan zowel overdag als 's nachts gebeuren, in openbare gelegenheden of in de thuissituatie. Veelal is dan de eerstehulpvraag gericht aan huisarts, ambulancepersoneel, eerstehulparts, poortarts of cardioloog. Van belang is dan dat zij op de hoogte zijn van ICD-schokken, dat zij weten wat te doen als er één of meerdere schokken afgegeven worden, wat te doen wanneer bij voortdurende ontladingen gegeven worden en wie te consulteren wanneer zich een probleem voordoet.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

The implantable cardioverter-defibrillator is sometimes necessary. – The implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is used in patients who are at risk for ventricular fibrillation after having suffered from a myocardial infarction. Initially, patient selection was limited to survivors of impending sudden death with coronary artery disease. Later, ICD implantation in high-risk coronary artery disease patients was found to lower cardiovascular mortality. More recently, patients with dilated cardiomyopathy and no coronary artery disease are also potential candidates for implantation of an ICD. In the Netherlands, it is expected that there will be 1-2 ICD-users per 10,000 inhabitants. This means that ambulance personnel, general practition-

ers and doctors in emergency wards will also be confronted with patients who have had one or more shock treatments. Such medical personnel should have knowledge about the function of the ICD, what to do if several shocks have been given and whom to contact in case problems persist.

LITERATUUR

- ¹ Mirowski M, Mower MM, Langer A, Heilman MS, Schreiber J. A chronically implanted system for automatic defibrillation in active conscious dogs. Experimental model for treatment of sudden death from ventricular fibrillation. *Circulation* 1978;58:90-4.
- ² The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
- ³ Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.

- ⁴ Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
- ⁵ Berg MP van den, Tintelen JP van, Dessel PFHM van, Veldhuisen DJ van. Implanteerbare cardioverterende defibrillator bij de behandeling van 2 patiënten met een verhoogde kans op plotse hartdood. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004;148:2132-5.
- ⁶ Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, de Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
- ⁷ Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NMA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
- ⁸ Rogers JG, Cain ME. Electromechanical associations. *N Engl J Med* 2004;350:2193-5.

Aanvaard op 26 augustus 2004

Farmacotherapie

Nieuwe fluorochinolonen: levofloxacin, moxifloxacin en gatifloxacin

I.M.HOPELMAN

In de afgelopen jaren zijn de chinolonen een uitermate populaire klasse geneesmiddelen geworden bij de behandeling van diverse infectieziekten.¹ Chinolonen hebben het mogelijk gemaakt om patiënten met door gramnegatieve micro-organismen veroorzaakte infecties, zoals prostatitis en osteomyelitis, oraal in plaats van parenteraal te behandelen. Het werkingspectrum van de eerste vertegenwoordiger van deze klasse, nalidixinezuur, beperkte zich tot gramnegatieve micro-organismen.¹ Daarnaast had dit middel een aantal tekortkomingen zoals het ontbreken van activiteit tegen de gramnegatieve *Pseudomonas*-species, tegen grampositieve micro-organismen en tegen anaërobe bacteriën. Ook werden er geen adequate serum- en weefselspiegels bereikt en had dit geneesmiddel veel bijwerkingen.

Modificatie van de chemische structuur van de chinolonen leidde tot de synthese van het eerste fluorochinolon, norfloxacin, dat wel activiteit had tegen *Pseudomonas*, maar eveneens nauwelijks werkzame serumspiegels bereikte en voornamelijk bij urineweginfecties kon worden gebruikt. Verdere modificaties leidden tot de ontwikkeling van ciprofloxacin aan het begin van de jaren tachtig van de vorige eeuw, hetgeen een omwenteling in de behandeling van een aantal infectieziekten heeft bewerkstelligd.¹ Dit middel combineert een breed werkingspectrum, zoals activiteit tegen *Enterobacteria-*

Zie ook het artikel op bl. 2129.

SAMENVATTING

- Sinds hun introductie hebben de fluorochinolonen een belangrijke plaats verworven bij de behandeling van gramnegatieve infecties.
- Door chemische modificaties zijn er een aantal nieuwere middelen op de markt gekomen met een toegenomen activiteit tegen grampositieve micro-organismen als kenmerk.
- Hiertoe behoren gatifloxacin, levofloxacin en moxifloxacin, die in Nederland zijn geregistreerd.
- Door de fabrikanten worden de nieuwe fluorochinolonen vooral gepositioneerd als middelen voor luchtweginfecties en met name voor de behandeling van de in de thuissituatie opgelopen longontsteking.
- Studies laten zien dat deze geneesmiddelen mogelijk iets effectiever zijn dan de tot nu toe in Nederland gebruikte antibiotica voor niet in het ziekenhuis opgelopen pneumonie. Gezien het nauwelijks voorkomen van penicillineresistente pneumokokken in Nederland en de grote kans op resistentieontwikkeling bij grampositieve en gramnegatieve micro-organismen bij gebruik van de nieuwe fluorochinolonen, lijkt hun indicatiegebied op dit moment beperkt.

ceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* en *Legionella pneumophila*, en een goede farmacokinetiek met adequate serum- en weefselspiegels, ook na orale toediening, met een lage toxiciteit. De inzetbaarheid bij luchtweginfecties is beperkt door gebrekkige activiteit tegen *Streptococcus pneumoniae*.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Interne Geneeskunde & Infectieziekten, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.
Hr.prof.dr.I.M.Hoepelman, internist (i.m.hoepelman@azu.nl).