

## Uw diagnose?

Mw. dr. S. Slavenburg<sup>1</sup>, mw. dr. R.E. Barth<sup>2</sup>

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(5):172)

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 25-jarige patiënt kampte sinds 2 weken met pijnloze, blaarvormige afwijkingen aan de nageluiteinden van 3 tenen van zijn rechtervoet. Het was opvallend dat de huidafwijkingen niet pijnlijk waren. Er was geen sprake van koorts, malaise of lymfadenopathie.

Anderhalve maand eerder had de patiënt een koffieplantage in Ethiopië bezocht en was hij een week in Rwanda geweest, waar hij in de jungle had verbleven en in zoet water (Lake Kivu) had gezwommen. Voorafgaand aan zijn reis was hij adequaat gevaccineerd en tijdens de reis gebruikte hij malariaprofylaxe.

Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-zieke man gezien zonder koorts. Bij de nageluiteinden van digitus 3-5 van de rechtervoet werden met pus gevulde blaren met wat gestold bloed gezien (zie *Figuur 1*). Het dak van deze laesies werd opengesneden, waarna sereus vocht vrijkwam en vele eitjes zichtbaar werden (zie *Figuur 2*).

Bloedonderzoek toonde geen inflammatie of eosinofilie. Microscopie van de inhoud van de laesies toonde meerdere eieren met een grootte van 0,3 mm bij 0,7 mm (zie *Figuur 3*). De wondkweek toonde een gevoelige *Staphylococcus aureus*.

### KUNT U MET DEZE GEGEVENS EEN DIAGNOSE STELLEN?

Het antwoord op de vraagstelling vindt u op pagina 176.



**FIGUUR 1.** Met pus gevulde blaren met wat gestold bloed aan de nageluiteinden van digitus 3-5 van de rechtervoet.



**FIGUUR 2.** Na het opensnijden van de laesies kwam sereus vocht vrij en werden vele eitjes zichtbaar.



**FIGUUR 3.** Eieren van 0,3 bij 0,7 mm in de inhoud van de laesies.

<sup>1</sup>aios medische microbiologie, afdeling Medische Microbiologie, UMC Utrecht, Utrecht, <sup>2</sup>internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Centraal Militair Hospitaal, afdeling Interne Geneeskunde en Infectieziekten, UMC Utrecht, Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. S. Slavenburg, aios medische microbiologie, afdeling Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, postbus 85500 GA Utrecht, e-mailadres: s.slavenburg@umcutrecht.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

# Kan azitromycine kindersterfte verminderen in sub-Sahara-Afrika?

**BRON:** Keenan JD, Bailey RL, West SK, et al. MORDOR Study Group. Azithromycin to reduce childhood mortality in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2018;378:1583-92.

**DOOR:** mw. dr. M.L. Grijsen, dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, nu gevestigd in Indonesië.

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(5):173-4)

## INLEIDING

Trachoom wordt veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* en is wereldwijd de meest voorkomende infectieuze oorzaak van blindheid. De aandoening komt met name voor bij kinderen in ontwikkelingslanden en is geassocieerd met een gebrek aan hygiëne.<sup>1</sup> De Wereldgezondheidsorganisatie adviseert trachoombestrijding door middel van een gecombineerde aanpak die bestaat uit chirurgie, dagelijkse gezichtsreiniging met schoon water, verbetering van omgevingsfactoren en massale antibioticadistributie. De massale distributie van eenmalige of herhaalde giften azitromycine binnen een gemeenschap (zogenoemde 'mass drug administration': MDA) verlaagt de incidentie van actief trachoom, en kan zelfs eliminatie bewerkstelligen. Azitromycine werkt daarnaast ook preventief tegen malaria, infectieuze diarree en longontsteking; belangrijke oorzaken van kindersterfte in ontwikkelingslanden. Eerder onderzoek in trachoma-endemische gebieden suggereerde dat MDA van azitromycine kindersterfte zou verminderen.<sup>2,3</sup> In een recent onderzoek, gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*, werd deze hypothese onderzocht.<sup>4</sup>

## ONDERZOEKSMETHODEN

In het Macrolides Oraux pour Réduire les Décès avec un Oeil sur la Résistance (MORDOR)-onderzoek, een gerandomiseerde klinische trial, werd onderzocht of halfjaarlijkse MDA van orale azitromycine de kindersterfte in de leeftijd van 1-59 maanden zou verlagen. Het onderzoek werd uitgevoerd in 3 geografisch diverse landen in Afrika: Malawi in het zuiden, Niger in het westen en Tanzania in het oosten. Gedurende 5 perioden van 6 maanden werden alle huishoudens en het aantal kinderen van jonger dan 5 jaar vastgelegd. Kinderen tussen de 1-59 maanden kregen tijdens iedere volkstelling een dosis azitromycine (circa 20 mg/kg lichaamsgewicht) of een placebo, onder toezicht van het onderzoeksteam. Extra bezoeken werden inge-

pland om ten minste 80% dekkingsgraad te kunnen bereiken. De primaire uitkomstmaat was het sterftecijfer voor de 3 landen.

## RESULTATEN EN CONCLUSIES

In totaal werden 1.533 gemeenschappen geïncludeerd, en werden 323.302 persoonsjaren gemonitord: 111.559 in Malawi, 145.597 in Niger en 66.146 in Tanzania. Aan het einde van het onderzoek was de jaarlijkse kindersterfte voor de 3 landen samen 14,6 per 1.000 persoonsjaren in gemeenschappen die azitromycine kregen (9,1 in Malawi, 22,5 in Niger en 5,4 in Tanzania) en 16,5 per 1.000 persoonsjaren in gemeenschappen die een placebo kregen (9,6 in Malawi, 27,5 in Niger en 5,5 in Tanzania). De sterfte in de azitromycinegroep was 13,5% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 6,7 tot 19,8) lager ten opzichte van de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Uitgesplitst per land was de sterftereductie in Malawi 5,7% (95%-BI -9,7 tot 18,9), in Niger 18,1% (95%-BI 10,0 tot 25,5) en in Tanzania 3,4% (95%-BI -21,2 tot 23,0). Het effect van azitromycine was het grootst bij kinderen van 1-5 maanden oud (voor wie in de 3 landen de sterftecijfers ook het hoogst waren). Aan de hand van een steekproef van 250 'mondelinge autopsies' werd geschat dat 41% van de kinderen was overleden aan malaria, 18% aan diarree of dysenterie en 12% aan pneumonie. De doodsoorzaken verschilden significant per land ( $p < 0,001$ ), met in Niger relatief meer doden door malaria en in Tanzania meer door pneumonie.

## COMMENTAAR

In deze gerandomiseerde studie in 3 Afrikaanse landen daalde de kindersterfte (leeftijd 1-59 maanden) significant door halfjaarlijkse MDA van azitromycine. In Niger werd een veel sterker effect gezien (18,1% sterftereductie) dan in Malawi (5,7%) en Tanzania (3,4%). Hoe kan dit forse verschil worden verklaard? Niger is een van de armste en minst ontwikkelde landen ter wereld. Het land kampt met grote

voedseltekorten en de hoogste kindersterfte ter wereld (248 per 1.000).<sup>5</sup> Het grotere effect van de azitromycine in Niger ten opzichte van de andere landen is mogelijk toe te schrijven aan de extreme risico-expositie in dit land, vooral malaria en ondervoeding. Het ligt dan ook voor de hand dat antibioticaprofylaxe, die bescherming biedt tegen levensbedreigende infecties tijdens de eerste levensmaanden (1-5 maanden), hier het meest effectief is. Het is echter de vraag of de verbeterde overlevingskansen niet ook op een andere, veiligere manier kunnen worden bereikt, bijvoorbeeld met specifieke interventies voor malariapreventie, bestrijding van ondervoeding en optimalisering van het kindervaccinatieprogramma. MDA van azitromycine geeft een reëel risico op antibioticaresistentie, wat op termijn het potentiële sterftevoordeel kan omkeren. Eerdere MDA-onderzoeken met azitromycine hebben inderdaad selectie van macrolideresistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli* aangetoond.<sup>6,7</sup>

**REFERENTIES**

1. Hu VH, Harding-Esch EM, Burton MJ, et al. Epidemiology and control of trachoma: systemic review. *Trop Med Int Health* 2010;15:673-91.
2. Keenan JD, Ayele B, Gebre T, et al. Childhood mortality in a cohort treated with mass azithromycin for trachoma. *Clin Infect Dis* 2011;52:883-8.
3. Porco TC, Gebre T, Ayele B, et al. Effect of mass distribution of azithromycin for trachoma control on overall mortality in Ethiopian children: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:962-8.
4. Keenan JD, Bailey RL, West SK, et al. MORDOR Study Group. Azithromycin to reduce childhood mortality in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2018;378:1583-92.
5. Wikipedia. Niger. Beschikbaar via: <https://en.wikipedia.org/wiki/Niger>.
6. Bloch EM, West SK, Mabula K, et al. Antibiotic resistance in young children in Kilosa District, Tanzania, 4 years after mass distribution of azithromycin for trachoma control. *Am J Trop Med Hyg* 2017;97:815-8.
7. Seidman JC, Coles CL, Silbergeld EK, et al. Increased carriage of macrolide-resistant fecal *E. coli* following mass distribution of azithromycin for trachoma control. *Int J Epidemiol* 2014;43:1105-13.

**Liliane Fonds**

---

open de wereld voor een kind met een handicap

Op eigen benen staan.  
Daar tekent zij voor.

Het Liliane Fonds helpt haar met protheses en revalidatie.  
Helpt u mee? [Lilianefonds.nl](http://Lilianefonds.nl)



(darunavir/cobicistat/emtricitabine/  
tenofovir alafenamide) tablets  
800mg/150mg/200mg/10mg

**Verkorte productinformatie Symtuza**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

**Samenstelling:** Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg darunavir (als ethanolaat), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine en 10 mg tenofoviralafenamide (als fumarate). **Indicatie:** Symtuza is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij volwassenen en bij adolescenten (12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minstens 40 kg). Het gebruik van Symtuza dient te worden geleid door onderzoek van het genotype. **Dosering en toediening:** **ART-naïeve patiënten:** het aanbevolen doseringsschema is één filmomhulde tablet Symtuza eenmaal daags, in te nemen met voedsel. **ART-voorbekende patiënten:** Eén filmomhulde tablet van Symtuza, eenmaal per dag ingenomen met voedsel, kan worden gebruikt bij patiënten die eerder blootgesteld zijn geweest aan antiretrovirale geneesmiddelen, maar zonder met darunavir-resistente geassocieerde mutaties (DRV-RAM's)\* en met een hiv-1-RNA-waarde in plasma van < 100.000 kopieën/ml en ≥ 100 x 10<sup>6</sup> CD4+ cellen/liter\* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V. Advies over gemiste doses: Als een dosis van Symtuza wordt vergeten binnen 12 uur na het normale tijdstip van inname, dient de patiënt te worden geïnstrueerd om de voorgeschreven dosis Symtuza zo snel mogelijk met voedsel in te nemen. Als een vergeten dosis later dan 12 uur na het normale tijdstip van inname wordt opgemerkt, moet de gemiste dosis niet meer worden ingenomen en moet de patiënt verder het normale doseringsschema blijven volgen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof(phen) of voor een van de hulpstof(fen). Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C). Gelijktijdige toediening met de volgende geneesmiddelen vanwege mogelijk verlies van therapeutisch effect: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, lopinavir/ritonavir, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Gelijktijdige toediening met de volgende geneesmiddelen vanwege de mogelijkheid van ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen: alfuzosine, amiodaron, droonedron, kinidine, ranolazine, colchicine, wanneer het wordt gebruikt bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie, rifampicine, ergolactaloïden (bijv. diltiazem, ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine), pimozide, quetiapine, sertindol, lurasidon, triazolam, orale toegediend midazolam voor voorzichtigheid met betrekking tot parenteraal toegediend midazolam, sildenafil indien gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, avanafil, simvastatine en lovastatine, ticagrelor. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Hoewel bewezen is dat effectieve virussuppressie met antiretrovirale therapie (ART) het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen. Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld

met antiretrovirale therapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale leverbijwerkingen. De veiligheid en werkzaamheid van Symtuza bij patiënten die zowel met hiv 1 als met het hepatitis C-virus (HCV) zijn geïnfecteerd, zijn niet vastgesteld. Tenofoviralafenamide is werkzaam tegen het hepatitis B-virus (HBV). Raadpleeg in het geval van gelijktijdige behandeling met antivirale therapie voor hepatitis C ook de relevante Samenvattingen van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen. Als bij patiënten met zowel een hiv- als een HBV-infectie de behandeling met Symtuza wordt gestaakt, kan dat ernstige acute exacerbaties van hepatitis tot gevolg hebben. Voor een volledige opsomming, zie de uitgebreide productinformatie op [www.janssenonderland.nl](http://www.janssenonderland.nl). **Interacties:** Er zijn geen geneesmiddeleninteractiestudies met Symtuza uitgevoerd. De interacties die zijn vastgesteld in onderzoeken met de afzonderlijke componenten van Symtuza, d.w.z. darunavir (in combinatie met een lage dosis ritonavir), cobicistat, emtricitabine of tenofoviralafenamide, bepalen de interacties die zich bij Symtuza kunnen voordoen. Gelijktijdige toediening van Symtuza en geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A kan leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen, waardoor hun therapeutisch effect en bijwerkingen kunnen worden versterkt of verlengd. Darunavir en cobicistat worden gemetaboliseerd door CYP3A. Gelijktijdige toediening van Symtuza en andere geneesmiddelen die CYP3A remmen (bijv. systemische azolen zoals ketoconazol en clotrimazol), kan de klaring van darunavir en cobicistat vermindert. Gelijktijdige toediening van emtricitabine en geneesmiddelen die worden geïmmeerd via actieve tubulaire secretie kan leiden tot een hogere concentratie van emtricitabine en/of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Geneesmiddelen die de nierfunctie vermindern, kunnen de concentratie van emtricitabine verhogen. Tenofoviralafenamide wordt getransporteerd door P-glycoproteïne (P-gp) en het *breast cancer resistance protein* (BCRP). Het is te verwachten dat geneesmiddelen die de activiteit van P-gp induceren (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenobarbital) een verlagende gevege van de absorptie van tenofoviralafenamide. **Bijwerkingen:** De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld, waren diarree (28%), nausea (23%), vermoeidheid (14%), hoofdpijn (12%) en huiduitslag (16%). Voor een volledige opsomming, zie de uitgebreide productinformatie op [www.janssenonderland.nl](http://www.janssenonderland.nl). Het is belangrijk om vermoedelijke bijwerkingen te blijven melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl) HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN: Janssen Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B 2340 Beerse, België. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN: EU/11/171225/001 AFLEVERINGSWIJZE Geneesmiddel op voorschrift. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: oktober 2017. Voor uitgebreide productinformatie zie de samenvatting van de productkenmerken op [www.janssenonderland.nl](http://www.janssenonderland.nl). Meer informatie is verder beschikbaar op verzoek.

**Telefoon** 0800-2424242 - **Email:** [janssen@jacnl.jnj.com](mailto:janssen@jacnl.jnj.com) - **Internet:** [www.janssenonderland.nl](http://www.janssenonderland.nl)

Janssen-Cilag B.V.



**VERKORTE PRODUCTINFORMATIE NOXAFIL<sup>®</sup>.** Voor de volledige en meest recente productinformatie verwijzen wij naar de goedgekeurde SPC op [www.euro.pa.n.v](http://www.euro.pa.n.v) **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Noxafil 400 mg/ml suspensie voor oraal gebruik; Noxafil 100 mg maagsapresistente tabletten; Noxafil 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Per ml suspensie 400 mg posaconazol; per tablet 100 mg posaconazol; per ml concentraat 18 mg posaconazol. **FARMACEUTISCHE VORM** Suspensie voor oraal gebruik; maagsapresistente tablet; concentraat voor oplossing voor infusie. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP EN WERKINGSMECHANISME** Antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaten. Posaconazol remt het enzym lanosterol 14c-demethylase (CYP51), dat een essentiële stap in de biosynthese van ergosterol katalyseert. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** **Behandeling van: invasieve aspergillose** die ongewelig is voor amphotericine B of itraconazol of als deze geneesmiddelen niet verdragen worden; fusariose die ongewelig is voor amphotericine B of itraconazol of als deze geneesmiddelen niet verdragen worden; **cryptococcose** die ongewelig is voor amphotericine B, itraconazol of fluconazol of als deze geneesmiddelen niet verdragen worden; Noxafil is eveneens geïndiceerd voor **Profyaxe van: invasieve schimmelinfecties** bij: 1. Patiënten die remissie-inductiechemotherapie krijgen voor acute myeloïde leukemie (AML) of myeloidische syndromen (MDS) waarbij aanhoudende neutropenie verwacht wordt en bij wie een hoog risico bestaat op ontwikkeling van invasieve schimmelinfecties. 2. Ontvangers van hematopoëtische stamceltransplantanten (HSCT) die immunosuppressieve therapie met hoge dosering ondergaan voor graft-versus-host ziekte en bij wie hoog risico bestaat op ontwikkeling van invasieve schimmelinfecties. **Alleen voor Noxafil suspensie voor oraal gebruik: Behandeling van orofaryngeale candidiasis:** eerstelijnsbehandeling bij patiënten die een ernstige ziekte hebben of die immunocompromiteerd zijn, bij wie verwacht wordt dat de respons op lokale therapie zwak is. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de ingrediënten; co-administratie van ergolactaloïden; co-administratie van CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, mifepristone, halofantrine of kinidine, omdat verhoogde plasmaconcentraties van deze middelen kunnen leiden tot QTc-verlenging en zelden tot torsades de pointes; co-administratie van de HMG-CoA-reductaseremmers simvastatine, lovastatine en atorvastatine. **BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** Voorzichtigheid is geboden bij overgevoeligheid voor andere azolen. Met voorzichtigheid gebruiken bij leverfunctiestoornis i.v.m. beperkte klinische ervaring en mogelijke verhoogde posaconazolplasmaconcentraties. Leveraars (verhoging ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, totale bilirubine en/of klinische hepatitis) zijn gelinkt; leverfunctiestoorniswaarden worden meestal reveserabel bij staken. Zelden zijn fatale leveraars gezien. Het therapeutisch beleid moet laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie omvatten, m.n. leverfunctietesten en bilirubine, bij starten en tijdens de behandeling. Bij abnormale functiestoorniswaarden regelmatig controleren op ontwikkeling van ernstigere leverbeschadiging. Staken moet overwogen worden bij klinische tekens van het ontstaan van een leveraandoening. Sommige azolen zijn geassocieerd met QTc-verlenging. Noxafil mag niet worden gegeven met CYP3A4-substraten die QTc-verlenging geven. Met voorzichtigheid toedienen bij pro-arritmische aandoeningen, zoals congenitale/verworven QTc-verlenging, cardiomyopathie m.n. met hartfalen, sinusbradycardie, bestaande symptotische antiaritmie, gelijktijdig gebruik van andere middelen die QTc-interval verlengen. Elektrolytenstoornissen, m.n. kalium, magnesium of calcium, moeten gecontroleerd en gecorrigeerd worden zolang als nodig voor en tijdens behandeling. Noxafil remt CYP3A4 en mag alleen gebruikt worden onder specifieke omstandigheden met andere CYP3A4 substraten. I.v.m. risico op verlengde sedatie en respiratoire depressie mag co-administratie van posaconazol met benzodiazepinen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. mida-, tria-, alprazolam) alleen indien strikt noodzakelijk. Overweg dosisaanpassing van door CYP3A4 gemetaboliseerde benzodiazepinen. Gelijktijdige toediening van azole antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, met vincristine is in verband gebracht met neurotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen, waaronder convulsies, perifere neuropathie, anti-diuretisch hormoon-secrëtiëndisordersyndroom en paralytisch ileus. Reserveer azole antischimmelmiddelen, waaronder posaconazol, voor patiënten die een vinca-alkaloïd ontvangen, waaronder vincristine, die geen andere mogelijkheden hebben voor behandeling met antischimmelmiddelen. Rifampicine antibiotica (rifampicine, rifabutine), sommige anticoagula (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, primidol), efenivier en cimetidine (niet voor Noxafil i.v.) kunnen posaconazolconcentraties significant verlagen. Vermijd gelijktijdig gebruik tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Farmacokinetische gegevens bij ernstige gastro-intestinale stoornissen zijn beperkt. Bij ernstige diarree of braken is zorgvuldige controle nodig i.v.m. eventuele doorbraak van schimmelinfecties (waarschuwing GI-stoornissen n.v.v. voor Noxafil i.v.). Noxafil tabletten en Noxafil i.v. bieden over het algemeen een hogere blootstelling aan het geneesmiddel in het plasma dan de Noxafil orale suspensie. Veiligheidsgegevens over hogere blootstellingspiegels bij tabletten en i.v. zijn beperkt. Raadpleeg SPC voor alle interacties. Noxafil orale suspensie bevat 1,75g/5 ml glucose, daarom niet gebruiken bij glucose-galactose malabsorptie. **Alleen voor Noxafil i.v.:** 1) km effect op QTc-interval bij patiënten voorzichtigheid betrachten bij perifere toediening omdat dit anbevolen infusiedijet van 30 min. C<sub>∞</sub> verder kan stijgen. 2) wegens variabiliteit in blootstelling, patiënten met ernstige nierfunctiestoornis monitoren voor doorbraaksschimmelinfecties. 3) trombo-embolische voorvallen zijn een potentieel risico, maar zijn niet waargenomen tijdens klinische studies; voorzichtigheid is geboden bij trombofiliëts. Elke injectieflacon Noxafil bevat 462 mg (20 mmol) natrium. Hiermee rekening houden bij natriumarm dieet. **BIJWERKINGEN** **Zeer vaak:** misselijkheid (laak); neutropenie, verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, parethesie, duizeligheid, slapeloosheid, hoofdpijn, dysgeusie, hypertensie, braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, droge mond, flatulentie, constipatie, anorectaal ongemak, verhoogde leverfunctiestwaarden (ALAT, ASAT, bilirubine, alkalische fosfatase, GGT), rash, purpura, pyrexie (koorts), asthenie en vermoeidheid. **Soms:** trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopathie, miltrinfarct, allergische reactie, spierglykemie, hypoglykemie, abnormaal dromen, vervaarde toestand, staatsstoornis, convulsies, neuropathie, hyp-oesthese, tremor, afasie, hyperbilirubiniëmie, wazig zien, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte, lange-OT-syndroom, abnormaal ECG, palpitaties, bradycardie, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie, hypotensie, vasculitis, hoessten, bloedneus, de hik, verstopte neus, pijnlijke pleuritis, tachypneu, pancreatitis, abdominale distensie, enteritis, epigastrisch ongemak, oprisping, gastro-oesofageale refluxziekte, monoedeem, hepatocellulaire schade, hepatitis, geelzucht, hepatomegalie, cholestase, levertoxiciteit, abnormale leverfunctie, monocultuuratie, alopecia, dermatitis, erythem, pectchie, urinele, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit, (accu) nierfalen, verhoogd bloedcreatinine, menstraestoornis, oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, pijn op de borst, geneesmiddelintolerantie, zich zuwachtig voelen, muusale ontsteking, veranderinge geneesmiddelenpiegels, verlaagd bloedloosfer en afwijkende thoraxfoto. Post-marketing is ernstige leverbeschadiging met fatale afloop gemeld bij Noxafil orale suspensie. Bijkomende bijwerkingen voor Noxafil i.v. (soms): tromboflebitis; pijn, heblitis of trombose op infusieplaats en slijmviesontsteking. Zie SPC voor alle bekende bijwerkingen. **REGISTRATIEHOUDER** MSD Ltd, Hertford Road, Hoddeston, Hertfordshire EN11 9BU, VK **LOKALE VERTEGENWOORDEIGER** MSD BV, tel. 0800 9999 000, medicalinfo.nl@msc.com. **REGISTRATIENUMMERS** EU/105/320/001, 002, 004 **VERGOEDING** Volledig vergoed. **AFLEVERINGSSTATUS** UR **DATUM** April 2017

**Verkorte Productinformatie Biktary<sup>®</sup>** ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **SAMENSTELLING:** bictegravir/natrium, overeenkomend met 50 mg bictegravir, 200 mg emtricitabine en tenofoviralafenamidefumarate, overeenkomend met 25 mg tenofoviralafenamide. **FARMACEUTISCHE VORM:** filmomhulde tablet. **INDICATIES:** Symtuza is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met humaan immunodeficiëntievirus 1 (hiv-1) zonder huidige of eerdere aanwijzingen van virale resistentie tegen de klasse van integrasremmers, emtricitabine of tenofovir. De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties. **DOSERING:** Eén tablet, eenmaal daags in te nemen met of zonder voedsel. De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd, fingeemaakt of doorgekauwd. **Ouderen:** Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Biktary bij patiënten van 65 jaar of ouder. Geen dosisaanpassing noodzakelijk. **Nierfunctiestoornis:** Geen dosisaanpassing bij een geschatte creatinineklaring (CrCl) ≥ 30 ml/min. Niet starten bij een geschatte CrCl < 30 ml/min. **Leverfunctiestoornis:** Bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Biktary noodzakelijk. Biktary is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C); daarom wordt Biktary niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen. Biktary mag niet gelijktijdig worden toegediend met rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen. **Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en het hepatitis B- of C-virus (HBV, HCV):** Patiënten met chronische hepatitis B of C die antiretrovirale therapie krijgen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Biktary bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv-1 en het hepatitis C-virus (HCV). Stopten van de behandeling met Biktary bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV die stoppen met de behandeling met Biktary dienen gedurende ten minste enige maanden na het stoppen van de behandeling zowel door middel van klinisch vervolgonderzoek als door laboratoriumonderzoek nauwlettend gecontroleerd te worden. **Leverziekte:** De veiligheid en werkzaamheid van Biktary bij patiënten met een significante onderliggende leveraandoening zijn niet vastgesteld. **Gewicht en metabole parameters:** Een gewichtstoename en een stijging van de lipiden-, en bloedglucosewaarden kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. **Mitochondriële disfunctie na blootstelling in utero:** nucleos(t)id(aanalogen kunnen een effect hebben op de mitochondriële functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine; bij hiv-negatieve zuigelingen die in utero en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriële disfunctie gerapporteerd, voornamelijk in schema's met zidovudine; zie verder SPC. **Immuu-reactievervalsingssyndroom:** Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptotische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties van verergering van de symptomen kan leiden. **Opportunistische infecties:** Patiënten moeten geïnformeerd worden dat Biktary of welke andere antiretrovirale therapie de hiv-infectie niet geneest en dat zij nog altijd opportunistische infecties en andere complicaties van hiv-infectie kunnen ontwikkelen. **Osteonecrose:** Gevallen van osteonecrose zijn vooral gemeld bij patiënten met voortschredende hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aanbevolen om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen. **Nefrotoxiciteit:** Een potentieel risico op nefrotoxiciteit als gevolg van chronische blootstelling aan lage tenofovirconcentraties, vanwege dosering met tenofoviralafenamide kan niet worden uitgesloten. **Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen:** Basaalde geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig worden toegediend met Biktary, zie SPC. Biktary mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen. **INTERACTIES:** Biktary mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die tenofoviralafenamide, tenofoviridoproxil, lamivudine of adefoviripivoxil bevatten, die gebruikt worden voor de behandeling van een HBV-infectie. Voor volledige en gedetailleerde informatie omtrent interacties zie SPC. **VUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** **Zwangerschap:** Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapscapustkomsten) over het gebruik van bictegravir en tenofoviralafenamide bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) diert erop dat emtricitabine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Biktary mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behoudende met bictegravir/emtricitabine/tenofoviralafenamide noodzakelijk maakt. **Borstvoeding:** Biktary mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. **Vuchtbaarheid:** Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid van Biktary bij de mens. **INBLIJOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Patiënten dienen geïnlicht te worden over het feit dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met de componenten van Biktary. **BLIJWERKINGEN:** **vaak:** depressie, ongewone dromen, hoofdpijn, duizeligheid, diarree, misselijkheid, vermoeidheid, **soms:** anemie, suicidaal gedrag, angst, slaapproblemen, braken, abdominale pijn, dyspepsie, flatulentie, hyperbilirubiniëmie, angio-oedeem, huiduitslag, pruritus, atropie. Zie ook SPC. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** anti-tviraal middel voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor hiv-infectie, combinatiepreparaten, ATC-code: J05AR20. **AFLEVERINGSSTATUS:** UR. **PRUIS:** Zie 2-inde **VERGOEDING:** Op versterking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringwet en begeleide uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/11/171225/001-002 **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences Ireland U.K. Ireland. **LOKALE VERTEGENWOORDEIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam **DATUM:** Deze tekst is het laatste herzien in september 2018. **BK/NL/18-06/107713).** Voor de volledige productinformatie zie de geregisteerde Samenvatting van de Productkenmerken.

**Referenties:** 1. Biktary<sup>®</sup>. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC). 2. Descovy<sup>®</sup>. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC). 3. Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHV). [www.nvhv.nl](http://www.nvhv.nl). Richtlijn HIV. Accessed on September 28, 2018 via <http://www.nvhv.nl/richtlijnhiv/index.php?>. 4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/hiv/guidelines/AdultAndAdolescentGL.pdf>. Section accessed September 28, 2018. 5. Gallant J et al. Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2063-2072. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32299-7. Epub 2017 Aug 31. 6. Sax PE et al. Lancet HIV. 2017 Apr 4;(4):e154-e160. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30016-4. Epub 2017 Feb 15. 7. Daar ES et al. Lancet HIV. 2018 Jun. pii: S2352-3018(18)30091-2. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30091-2. Epub ahead of print. 8. Molina JM et al. Lancet HIV. 2018 Jun. pii: S2352-3018(18)30092-4. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4. Epub ahead of print.



# Succesvol gebruik van recombinant poliovirus als therapie voor recidiverende glioblastomen

**BRON:** Desjardins A, Gromeier M, Herndon II JE, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med* 2018;379:150-61.

**DOOR:** Drs. R. Steingrover, arts-microbioloog, Sint Maarten Medical Center, Sint Maarten.

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(5):175)

## ONDERZOEK

Desjardins et al. onderzochten, met een fase I-klinisch onderzoek van Duke University Medical Center, het effect van recombinant poliovirus (PVSRIPO) op patiënten met WHO-graad IV maligne glioom. Maligne gliomen zijn bijzonder therapieresistent. Ondanks agressieve therapie overlijdt de meerderheid van de patiënten binnen 20 maanden en bij een recidief binnen 12 maanden. Behandeloptyes met chirurgie, radio- en chemotherapie hebben hierin weinig verandering kunnen brengen. PVSRIPO is een recombinant van het levend verzwakte type 1-poliovirusvaccin. De recombinatie zorgt ervoor dat het virus niet meer neurotroop is en niet meer kan repliceren in neuronen. Het tropisme van PVSRIPO wordt bepaald door CD155. CD155 wordt in hoge mate tot expressie gebracht door tumorcellen en door antigeenpresenterende cellen. PVSRIPO heeft in vitro een cytotoxisch effect op tumorcellen en veroorzaakt een sterke immuunrespons door chronische infectie van antigeenpresenterende cellen.

Van 2012 tot mei 2017 werden 61 patiënten met een recidiverend, supratentorieel graad IV-glioom geïncludeerd en behandeld met verschillende doses van PVSRIPO. Het primaire doel van dit fase I-onderzoek was het vaststellen van toxische effecten en het vaststellen van de dosis. Als secundaire uitkomstmaat werd de overleving van de patiënten vergeleken met de overleving van een historisch cohort.

Bij de patiënten werd een stereotactisch biopt genomen en gelijktijdig een katheter in de tumor geplaatst voor het toedienen van PVSRIPO. MRI-scans werden verricht: 4 uur na de toediening, 4 en 8 weken na toediening en vervolgens elke 8 weken gedurende 1 jaar. Beeldvorming werd daarna

herhaald met intervallen die werden vastgesteld door de behandelend arts. Comedicatie ter bestrijding van symptomen of het behandelen van complicaties was binnen het studieprotocol toegestaan.

Met het onderzoek werd succesvol een therapeutische range voor dosering vastgesteld. De infusie van PVSRIPO in de tumor was bij alle deelnemers succesvol. Overleving van de patiënten was slechts als secundaire uitkomstmaat van het onderzoek meegenomen, maar het onderzoek bleek een opmerkelijke verbetering van de overleving te geven. Tot 24 maanden na infusie liep de overlevingscurve parallel aan die van het historisch cohort. Na 24 maanden na infusie werden echter geen sterfgevallen meer waargenomen en bleef de overlevingsratio 21% (met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 11 tot 33 %). Op het moment van schrijven heeft de langst overlevende patiënt een follow-up van 70 maanden bereikt. De overlevingsratio in het historische cohort bleef na 24 maanden verder dalen tot 0% binnen 52 maanden.

## COMMENTAAR

Het onderzoek van Desjardins et al. is een opmerkelijk succesvol resultaat van het gebruik van een virus als gerichte tumortherapie. Door directe infusie in de tumor kan het recombinant poliovirus type 1 de expressie van CD155 benutten voor een effectief antitumoreffect. Dit effect is in vitro zowel direct tumorcytotoxisch, maar werkt ook indirect door de tumorgeïnduceerde onderdrukking van het immuunsysteem op te heffen. Hoewel verder onderzoek noodzakelijk blijft, toont dit onderzoek aan dat het recombinant poliovirus succesvol als gerichte antitumortherapie kan worden ingezet bij patiënten met recidiverend glioblastoom.

ANTWOORD VAN DE VRAAGSTELLING OP PAGINA 172

## TUNGIASIS

Huidziekten staan in de top 3 van de meest voorkomende aandoeningen bij terugkerende reizigers uit de (sub)tropen.<sup>1,3</sup> Bij deze patiënt bleek sprake te zijn van tungiasis: een parasitaire huidafwijking die endemisch is in Zuid- en Midden-Amerika, het Caribisch gebied, Afrika, Pakistan en India.<sup>3</sup>

Tungiasis wordt veroorzaakt door de vrouwtjes van de zandvlo *Tunga penetrans*. De vlo kan parasiteren in diverse gastheren, zoals honden, katten, diverse soorten vee en ook mensen.

Als onbedekte huid in contact komt met zanderige grond waarin de vlooiën leven, kan besmetting plaatsvinden. Waarschijnlijk zal de patiënt in Ethiopië de besmetting hebben opgelopen.<sup>4,5</sup>

Na lokale penetratie van de huid door de zandvlo ontstaat in enkele dagen een hypertrofische, erythemateuze papel, die in 2 weken uitgroeit tot een grotere laesie met een zwarte korst op een wat geïnvolveerd oppervlak, met een centrale opening.

De zandvlo groeit door bloed op te nemen en gaat ongeveer 2-3 weken na penetratie van de huid eieren produceren. Door de forse groei van de zandvlo kunnen klachten van pijn en jeuk ontstaan. Na 3-5 weken sterft de vlo, waarna de gastheer de lichaamsvreemde materialen opruimt. Dit kan resulteren in een klein litteken, maar bij een massale infestatie of chronische blootstelling kan dit leiden tot persistente (nagel)deformiteiten. Bovendien kan een bacteriële superinfectie van de wond ontstaan.<sup>6</sup>

Tungiasis gaat vanzelf over. Chirurgische verwijdering van de zandvlo en curettage van de laesies, met verwijdering van eitjes, is de behandeling bij klachten. Een behandeling met antibiotica dient te worden gestart indien er sprake is van een secundaire infectie. Daarnaast moet tetanusprofylaxe overwogen worden. Bij deze patiënt bleek lokale behandeling afdoende.

*Met dank aan Miquel Ekkelenkamp (arts-microbioloog UMCU) en Paul Dolman (analist laboratorium Medische Microbiologie UMCU) voor het analyseren van de ingestuurde materialen en het maken van de foto's.*

## REFERENTIES

1. Vasievich MP, Villarreal JDM, Tomecki KJ. Got the travel bug? A review of common infections, infestations, bites, and stings among returning travelers. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:451-62.
2. Feldmeier H, Keysers A. Tungiasis - a Janus-faced parasitic skin disease. *Travel Med Infect Dis* 2013;11:357-65.
3. Field V, Gautret P, Schlagenhaut P, et al. Travel and migration associated infectious diseases morbidity in Europe, 2008. *BMC Infect Dis* 2010;10:330-42.
4. Grupper M, Potasman I. Outbreak of tungiasis following a trip to Ethiopia. *Travel Med Infect Dis* 2012;10:220-3.
5. Walker SL, Lebas E, De Sario V, et al. The prevalence and association with health-related quality of life of tungiasis and scabies in schoolchildren in southern Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005808.
6. Karunamoorthi K. Tungiasis: a neglected epidermal parasitic skin disease of marginalized populations - a call for global science and policy. *Parasitol Res* 2013;112:3635-43.

ONTVANGEN 30 MEI 2018, GEACCEPTTEERD 23 JULI 2018.

**TEAM KWF**

**REN VOOR HET LEVEN EN TEGEN KANKER**

Meld je aan op [teamkwf.nl](http://teamkwf.nl)

KWF  
KANKER  
BESTRIJDING