

# Importeren mepacrine loont de moeite

## Behandeling van hardnekkige giardiasis bij patiënten met agammaglobulinemie

V. van Gelder <sup>a</sup>, M. Mulder <sup>a</sup>, M. van Deuren <sup>b</sup>, S. Natsch <sup>c</sup> en J.W.M. van der Meer <sup>b\*</sup>

<sup>a</sup> Student geneeskunde, Afdeling Algemene Interne Geneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen.

<sup>b</sup> Internist, Afdeling Algemene Interne Geneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen.

<sup>c</sup> Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Afdeling Apotheek/Klinische Farmacie, UMC St Radboud, Nijmegen.

\* Correspondentie: j.vandermeer@aig.umcn.nl.

### Kernpunten

- Bij vijf patiënten met agammaglobulinemie en een hardnekkige giardiasis, bij wie eerdere behandelingen met metronidazol en tinidazol faalden, had behandeling met mepacrine succes.
- Opvallend was het vrijwel ontbreken van bijwerkingen bij deze vijf patiënten.
- Mepacrine is niet in Nederland geregistreerd en is in onbruik geraakt, maar import ervan is lonend in moeilijk behandelbare gevallen.

De darminfectie giardiasis heeft malabsorptie en diarree als kenmerken. Het ziektebeeld ontstaat na besmetting met het protozoön *Giardia lamblia*. Deze parasiet kent twee ontwikkelingsstadia: de cyste en de trofozoïet. De eerste vorm is infectieus en leeft in het colon en buiten de gastheer. De trofozoïet komt voort uit de cyste en veroorzaakt de klinische verschijnselen door hechting aan enterocyten van duodenum en jejunum. Hierdoor kan vlokatrofie ontstaan met toegenomen diepte van crypten. De microvilli raken op deze wijze beschadigd, met als gevolg deficiënties van de epitheliale borstelzooenzymen (zoals lactase). Infectie met *Giardia lamblia* verloopt in 60% van de gevallen asymptomatisch en geneest meestal spontaan. Bij mensen met agammaglobulinemie en bij mensen met een selectieve deficiëntie van immunoglobuline (Ig) A komt de infectie vaak voor en is zij dikwijls symptomatisch. De verklaring voor de grotere gevoeligheid bij deze patiënten wordt gezocht in het gebrek aan secretoire IgA-antistoffen tegen de trofozoïet. Voor deze patiëntenpopulatie is behandeling meestal geïndiceerd.

In Nederland bestaat de behandeling uit de antimicrobiële middelen metronidazol en tot voor kort tinidazol (tinidazol is sinds 2005 in Nederland niet meer in de handel) [1]. De literatuur maakt ook melding van behandeling met het anthelminticum albendazol of het antibacteriële middel furazolidon, al dan niet in combinatie met de eerder genoemde middelen; de resultaten zijn wisselend [2-9]. Niet zelden faalt behandeling met metronidazol bij patiënten met agammaglobulinemie; ondanks herhaalde behandelingen blijven zij geïnfecteerd met *Giardia* [10], en als gevolg van langdurige c.q.

### Abstract

*Treatment of persisting giardiasis in patients with agammaglobulinaemia: importing mepacrine is worthwhile*

Five patients with common variable immunodeficiency suffering from chronic giardiasis were treated with mepacrine. Earlier treatments with drugs such as metronidazole and tinidazole had failed in these patients. Since mepacrine is not easily available and not licensed for use in the Netherlands it had to be imported. The infection was eradicated in all patients. The treatments were virtually free of side effects.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(3):52-54

herhaalde expositie aan metronidazol ziet men bij deze patiënten soms polyneuropathie ontstaan.

De Angelsaksische leerboeken over infectieziekten noemen vanouds mepacrine als middel van keuze bij giardiasis [11-13]. Mepacrine is in Nederland nooit geregistreerd, maar was op bewustheidsverklaring beschikbaar. Inmiddels is mepacrine wereldwijd slecht verkrijgbaar sinds Sanofi Winthrop Pharmaceuticals het in 1992 van de markt haalde wegens grondstofschaarste [12].

In dit artikel beschrijven wij onze ervaringen bij patiënten met agammaglobulinemie en hardnekkige giardiasis die – na falen van behandelingen met metronidazol – een behandeling hebben ondergaan met – de in het *Informatorium Medicamentorum* niet-geclassificeerde stof – mepacrine, dat ondanks de schaarste wel verkrijgbaar blijkt te zijn.

### Patiëntgegevens

De gegevens van vijf patiënten die tussen 2004 en 2007 wegens hardnekkige giardiasis zijn behandeld in het UMC St Radboud, zijn weergegeven in tabel 1. Al deze patiënten hadden een agammaglobulinemie van het type *common variable immunodeficiency* (CVID). Na herhaalde behandelingen met metronidazol en/of tinidazol kregen zij gedurende zeven dagen driemaal daags 100 mg mepacrine oraal. De patiënten zijn geïnformeerd over de bijwerkingen, met name over de geelbruine verkleuring van de urine en soms ook van de huid en over misselijkheid, braken en buikklachten.

### Casus

Ter illustratie beschrijven wij het ziekteverloop van een van de patiënten in meer detail.

Mevrouw A. (33) is al sinds haar jeugd sneller moe en kon altijd minder aan dan haar leeftijdsgenoten. Ook had zij frequent sinusitiden, rhinitiden en otitiden. Verder was ze gezond en doorliep ze de schooltijd zonder noemenswaardige problemen.

**Tabel 1**Gegevens van vijf patiënten met *common variable immunodeficiency* en hardnekkige giardiasis

Patiënt	A	B	C	D	E
Leeftijd tijdens behandeling (j)	29	22	70	38	50
Geslacht	vrouw	man	vrouw	vrouw	man
Falende behandeling	metronidazol tinidazol	metronidazol tinidazol	metronidazol tinidazol	metronidazol	metronidazol
Follow-up	2 jaar	8 maanden/ 6 maanden	>3 jaar	6 maanden	6 maanden
Bijzonderheden					nog wel klachten, geen <i>Giardia</i> in feces

In 2002 kreeg mevrouw A. plotseling stekende bovenbuikpijn en steatorrhoe tot acht keer per dag. Hierbij verloor ze 15 kg lichaamsgewicht. Een *Giardia lamblia*-infectie werd gediagnosticeerd die ondanks herhaalde behandelingen met metronidazol en tinidazol persisteerde. Bij uitgebreid onderzoek naar een onderliggende oorzaak werd de diagnose CVID gesteld, op basis van haar sterk verlaagde immunoglobulineserumconcentraties (IgG 2,0; IgA niet aantoonbaar; IgM 0,18 g/l). De eerder vermelde recidiverende sinusitiden en otitiden pasten hierbij. Met endoscopie zijn polypoïde afwijkingen in haar darmen vastgesteld, histologisch passend bij lymfonodulaire hyperplasie. Vanwege deze diagnose en haar chronische diarree stelde zij haar kinderwens uit en in 2003 belandde mevrouw A. in de Ziektewet.

In 2004 werd ter behandeling van haar immunoglobulinetekort gestart met toediening van een intraveneus immunoglobulinepreparaat. Tijdens de eerste infusie kreeg zij een anafylactische shock die adequaat kon worden behandeld. Antistoffen tegen IgA bleken aantoonbaar. Deze antistoffen reageren met de minimale hoeveelheden IgA die in de immunoglobulinepreparaten voorkomen. Mevrouw A. werd vervolgens zoals gebruikelijk enige tijd subcutaan behandeld met immunoglobuline [14]. Toen het serumgehalte IgG rond 5 g/l bedroeg, werd zij zonder problemen op intraveneuze immunoglobulinetherapie overgezet.

Desondanks hield mevrouw A. klachten van chronische diarree. In april 2004 is besloten haar giardiasis te behandelen met mepacrine. De beschikbaarheid hiervan was een probleem en pas in januari 2005 kon zij aan haar kuur beginnen. Sindsdien heeft ze geen diarree en tekenen van malabsorptie meer gehad. Zij voelde zich goed genoeg om haar kinderwens in vervulling te laten gaan en in 2006 is zij bevallen van een gezond kind.

### Beschouwing

Deze serie van vijf patiënten bevestigt dat mepacrine een werkzaam

middel is voor mensen die last hebben van chronische giardiasis die resistent is tegen de standaardbehandeling met metronidazol of tinidazol. De resultaten van de behandeling met mepacrine waren uitstekend, bij alle patiënten verdwenen de klachten en werd het protozoön bij parasitologisch onderzoek niet meer gevonden. Een van de andere patiënten kreeg na acht maanden een recidief van giardiasis. Een tweede behandeling met mepacrine had wederom succes. Het is onduidelijk of dit een exogeen dan wel endogeen recidief is geweest. Gelet op de klachtenvrije periode van acht maanden lijkt het waarschijnlijker dat het om een exogeen recidief gaat en de behandeling met mepacrine succesvol is geweest. Mepacrine is wereldwijd helaas slecht verkrijgbaar en in Nederland is mepacrine niet geregistreerd als geneesmiddel. Inmiddels levert de firma Idis House het middel (Churchfield Road Weybridge, Surrey, Verenigd Koninkrijk, tel.nr. +441932824000). Een apotheker moet bij bestelling beschikken over een importvergunning van de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Men neemt aan dat mepacrine werkt door interferentie met de DNA-synthese van het protozoön. Gerandomiseerde studies met het middel zijn niet in PubMed te vinden, het gaat dus vooral om *experience-based medicine*, de laagste graad van waardering binnen *evidence-based medicine*, waarbij niettemin de leerboeken een werkzaamheid van rond 90% aangeven [12]. Een naar de huidige maatstaven matige onderbouwing van werkzaamheid deelt dit middel met een aantal andere oude geneesmiddelen. Gezien de beperkte verkrijgbaarheid van mepacrine, de relatieve zeldzaamheid van refractaire giardiasis en de geringe mogelijkheid van financiering van gecontroleerd onderzoek naar oude geneesmiddelen, moeten we vrezende niet over betere gegevens wat betreft de werkzaamheid te kunnen beschikken.

Wanneer men de literatuur over mepacrine bestudeert, valt op dat het vóórkomen van bijwerkingen zeer wisselend is opgegeven. De frequenties van de bijwerkingen zijn niet bekend. De meest

genoemde bijwerking is donkergekleurde urine tijdens de behandeling. Een uitgebreide opsomming treft men in het *Informatorium Medicamentorum*: hoofdpijn, duizeligheid, anorexie, braken, diarree, reversibele geelkleuring van de huid, pigmentatie van nagels en neus, cornea-oedeem, psychose, nachtmerries, convulsies en huidaandoeningen als eczeem en lichenoïde huiduitslag [15]. Na langdurige toediening zou aplastische anemie kunnen optreden. Opvallend is dat de eerder geciteerde Amerikaanse boeken [4-6] aanzienlijk minder bijwerkingen melden. Al onze patiënten verdroegen het middel uitstekend. De bijwerkingen van metronidazol en tinidazol worden vaak onderschat; irreversibele polyneuropathie is zoals al gemeld de meest relevante, zeker bij langdurige en herhaalde toediening.

Een alternatief voor mepacrine is albendazol (een- tot tweemaal daags 400 mg gedurende drie tot vijf dagen), al dan niet in combinatie met metronidazol [3-9]. Gedocumenteerde ervaring met albendazol bij patiënten met agammaglobulinemie en giardiasis ontbreekt. Bij patiënten met giardiasis in Azië en Zuid-Amerika en met normale afweer wordt wisselend succes van albendazol geboekt. Volgens sommigen is het ongeveer even werkzaam als metronidazol [4-8], volgens anderen minder effectief [3, 5]. In een zeer recente Noorse studie wordt effectiviteit gemeld van zowel de combinatie albendazol + metronidazol als de combinatie mepacrine + metronidazol bij patiënten met giardiasis die niet reageerde op metronidazol [9]. Vooral op grond van deze laatste studie lijkt het een goede gedachte ook bij patiënten met agammaglobulinemie en giardiasis die niet op metronidazol reageert, de combinatie albendazol + metronidazol te proberen. Mepacrine blijft overigens voor patiënten met hardnekkige giardiasis zeker een belangrijk middel.

In dit artikel hebben wij willen aangeven waar mepacrine verkrijgbaar is en dat het in moeilijk behandelbare gevallen de moeite loont het te importeren.

## LITERATUUR

- 1 Metronidazol. In: Farmacotherapeutisch Kompas 2008. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen; 2008, p. 771-2.
- 2 Albendazol. In: Farmacotherapeutisch Kompas 2008. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen; 2008, p. 775.
- 3 Petri WA. Treatment of giardiasis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:13-7.
- 4 Yereli K, Balcioglu IC, Ertan P, et al. Albendazole as an alternative therapeutic agent for childhood giardiasis in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:527-9.
- 5 Escobedo AA, Núñez FA, Moreira I, et al. Comparison of chloroquine, albendazole and tinidazole in the treatment of children with giardiasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:367-71.
- 6 Karabay O, Tamer A, Gunduz H, et al. Albendazole versus metronidazole treatment of adult giardiasis: An open randomized clinical study. *World J Gastroenterol* 2004;10:1215-7.
- 7 Misra PK, Kumar A, Agarwal V, et al. A comparative clinical trial of albendazole versus metronidazole in children with giardiasis. *Indian Pediatr* 1995; 32:779-82.
- 8 Pengsaa K, Sirivichayakul C, Pojjaroen-anant C, et al. Albendazole treatment for *Giardia intestinalis* infections in school children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30:78-83.
- 9 Mørch K, Hanevik K, Robertson LJ, et al. Treatment-ladder and genetic characterisation of parasites in refractory giardiasis after an outbreak in Norway. *J Infect* 2008;56:268-73.
- 10 NashTE, Ohl CA, Thomas E, et al. Treatment of patients with refractory giardiasis. *Clin Infect Dis* 2001;33(1):22-8.
- 11 Craft JC. Non-amebic protozoal enteritides. In: Hoepflich PD, Jordan MC, red. *Infectious diseases*. 4de ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1995. p. 737.
- 12 Hill DR. Giardiasis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, red. *Principles and practice of infectious diseases*. 6de ed. Philadelphia: Elsevier's Churchill Livingstone; 2005, p. 3202.
- 13 Reese RE, Hruska JF. Gastrointestinal and intraabdominal infections. In: Reese RE, Betts RF, red. *A practical approach to infectious diseases*. 4de ed. Boston: Little Brown and Co; 1996. p. 412.
- 14 Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JWM. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 2003;61:213-7.
- 15 *Informatorium Medicamentorum*. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2008.