

Vergiftigingen door antipyretische analgetica*

DOOR N. BESSEM, HUISARTS TE TWELLO

Vergiftigingen door geneesmiddelen die tot ernstige ziekte toestanden leiden, zijn voor de betrokken artsen moeilijk te verwerken gebeurtenissen. Mogelijk kunnen de volgende ziektegeschiedenissen met enige beschouwingen over de aard en het gebruik van pyrazolon-analgetica bijdragen tot omzichtigheid bij medicamenteuze pijnstillende therapie.

Een patiënte, zestig jaar oud, werd van 26-3-1963 tot 29-5-1963 behandeld voor gewrichtszwellingen met pijn en functieverlies van de ellebogen, de polsen en de linker knie. De bezinkingssnelheid van de rode bloedlichaampjes bedroeg 45 mm in het eerste en 78 mm in het tweede uur. Op de tweede april vertoonde zij een diffuus exantheem, dat deed denken aan erythema exudativum multiforme. Patiënte kreeg enterosalicyl, terwijl haar werd aangeraden zo veel mogelijk rust te houden. De gewrichten bleven echter pijnlijk en gezwollen, waarop zij 29 mei 1963 vijf dagen vier tabletten van 200 mg diphenylbutazon (Butazolidin) per dag kreeg. Het resultaat was uitstekend, zodat werd besloten de behandeling voort te zetten met twee tabletten Butazolidin per dag. Het aantal leukocyten bedroeg toen 6.500 per mm³. Veertien dagen later waren de gewrichtsafwijkingen vrijwel verdwenen; er werden 6.400 leukocyten per mm³ geteld, de bezinkingssnelheid van de rode bloedlichaampjes was 6 en 14 mm in het eerste respectievelijk tweede uur, het bovenstaande serum was duidelijk geel. Butazolidin werd gestaakt. De volgende dagen ontwikkelde zich een duidelijke geelzucht. Bilirubinegehalte in het serum: 12,6 eenheden; thymoltroebelingstest: 6,8 eenheden; serum gentamine pyro-druivenzuur transaminase (S.G.P.T.) meer dan 96 eenheden. Toen bovendien tandvleesbloedingen optraden volgde op 26 juni opname. De interniste Dr A. M. M. Stofberg vond bij patiënte een hemorrhagische diathese met trombocytopenie en verlengde bloedingstijd, stollingstijd en P.T.T.; het hemoglobinegehalte bedroeg 11,6 g procent, het aantal leukocyten was 5.000. Er waren bovendien nierfunctiestoornissen.

De behandeling bestond uit veertig mg prednison per dag, vitamine K₁ en 500 ml vers bloed. Na enkele dagen ontstond een erytheem en acht dagen na binnenkomst daalde het aantal leukocyten tot minder dan 1.000 per mm³. Een sternumpunctie leverde het beeld op van een ernstige agranulocytose. Waarschijnlijk zijn alle gevonden afwijkingen veroorzaakt door Butazolidin. De hoeveelheid prednison werd verhoogd tot zestig mg daags en patiënte kreeg nog enkele bloedtransfusies. Na een spannende week begon 12 juli het aantal leukocyten te stijgen; op 15 juli telde men er 51.000. Begin augustus kon de behandeling met prednison worden gestaakt en 4 september was patiënte weer thuis.

Een tweede patiënte zag ik 23 september 1963. Deze 78-jarige dame was, logerende bij haar dochter, begin september voor een zeer pijnlijke knie behandeld met tabletten Irgapyrin (een mengsel van amidopyrine (Pyramidon) en Butazolidin). Daar zij misselijk werd door de tabletten, die voortreffelijk werkten, kreeg zij Irgapyrin-zetpillen mee naar Twello. Achtien september werd één zetpil gebruikt; patiënte bemerkte toen enkele rode, jeukende vlekjes op de huid. Twee zetpillen waren nodig voor pijnstilling op 20 september. Ik vond, drie

dagen later, een zeer zieke vrouw met een uitgebreide hemorrhagische dermatitis, koorts, diarree en slechte algemene toestand. In het ziekenhuis vond men: dermatitis, leverfunctiestoornis, verhoogd ureumgehalte in het bloed, verlaagd albumine- en verhoogd globulinegehalte, eosinofilie, diarree met herhaalde negatieve faeceskweken, braken, koorts en sterke verwardheid. Op 1 november is patiënte, na doodziek te zijn geweest, in redelijk goede geestelijke en lichamelijke conditie naar huis teruggekeerd.

Een eveneens 78-jarige vrouw nam 13-3-1962 en volgende dagen voor rugpijn de zes resterende Butazolidin-tabletten in, die haar man van mij gekregen had tegen ischias. Tien dagen later zag ik haar thuis met koorts, spierpijn en klachten van algemene malaise; 's avonds had patiënte keelpijn. De volgende morgen volgde opname. Patiënte overleed nog dezelfde dag aan agranulocytose.

De reumatoloog H. van der Ende deelde onlangs mede dat hij in tien jaren in West-Overijssel drie gevallen van agranulocytose bij vrouwelijke patiënten, die met Pyramidon waren behandeld, heeft gezien. Deze patiënten genazen allen. Van de patiënten, die door hem met Tomanol (een mengsel van Butazolidin en isopropylamidoantipyrine) waren behandeld, zijn twee vrouwen overleden, beiden aan agranulocytose.

Waarom schrijven wij, huisartsen, deze gevaarlijke medicamenten nog altijd voor? Reeds in 1922 schreef W. Schultz over agranulocytose door Pyramidon en vele dergelijke mededelingen volgden. Het heeft niet aan waarschuwingen ontbroken.

Onze hulp wordt vaak gevraagd voor pijnlijke aandoeningen zoals reumatiek, lumbago, ischias, arthrosen, gordelroos, neuralgieën, enzovoort. Aandoeningen met een subacuut of chronisch verloop, aandoeningen, die eigenlijk niet in deze tijd passen. Patiënten en artsen kunnen zich niet neerleggen bij een langdurige behandeling. Sterk- en snelwerkende middelen zijn populair. Ook de farmaceutische industrie wakkert deze stemming aan. Zij voert het devies: voor iedere patiënt een medicament; medicijn voor elke pijn. Bovendien hebben de pyrazolon-derivaten een antipyretische en analgetische werking en vele ook een antiflogistische en spasmolytische invloed. De therapeutische resultaten zijn vaak zeer goed en tenslotte wordt gezegd, dat de frequentie van ernstige vergiftigingsgevallen zeer gering is in verhouding tot de enorme hoeveelheden voorgeschreven pyrazolonen.

De apotheken in Deventer gebruikten in 1963 77.500 tabletten Tomanol, 54.000 tabletten Butazolidin, 26.800 tabletten Irgapyrin en 4.800 tabletten Deltabutazolidine voor aflevering op recepten, afgegeven voor patiënten buiten de ziekenhuizen. Het merendeel van deze recepten was afkomstig van de twee-en-twintig Deventer huisartsen. In de beide ziekenhuizen werden in dat jaar zeker acht patiënten opgenomen met aandoeningen welke waarschijnlijk door antipyretische analgetica waren veroorzaakt.

* Dit artikel is een bewerking van de klinische demonstratie op 3 oktober 1963 in het St. Geertruiden Gasthuis te Deventer. De gegevens, die Dr A. M. M. Stofberg en H. v. d. Ende mij welwillend ter beschikking stelden, zijn in de verslagen van deze demonstratie te vinden.

De frequentie van ernstige vergiftigingen is gering, echter de ernst van deze ziektebeelden, door de ongewilde nevenwerkingen van deze medicamenten veroorzaakt, maant tot voorzichtigheid. Het antwoord op de vraag: „Waarom schrijven wij deze gevaarlijke medicamenten nog altijd voor?” luidt: „Omdat wij deze pijnstillers niet willen, en misschien ook niet kunnen, missen.”

In het algemeen geldt, dat de preventie van geneesmiddelenvergiftiging ligt bij een juiste indicatie voor het gebruik. Voor amidopyrin, Novalgin, Butazolidin, enzovoort bestaan geen dwingende indicaties, wel zeer vele relatieve. Dit blijkt, wanneer wij ons realiseren onder hoeveel namen pyrazolonen worden aangeboden en aanprezen. Een kort overzicht hiervan, dat voornamelijk werd ontleend aan een bespreking in *Medisch Farmaceutische Mededelingen* moge hier volgen.

De pyrazolonderivaten omvatten drie groepen, namelijk phenazongroep, aminophenazongroep en de oxyprazolongroep.

Phenazongroep: antipyrine en isopropylantipyrine. Werking: vooral centraal analgetisch en antipyretisch. Bijwerkingen openbaren zich vooral aan de huid, de circulatie en de lever; purpura door trombopenie is beschreven. Antipyrine komt voor in Felsol, poeders van Meenk, Migrainin, Optalidon, Salipyrin, Witte kruispoeders. Isopropylantipyrine in Allonal, Asthmophedrin, Dismenol, Dysmalgin, Roterdon, Sanalgin, Saridon, Verum.

Aminophenazongroep: amidopyrin (Pyramidon). Werking: centraal, benevens een perifere anti-flogistische en spasmolytische. Van de bijwerkingen op beenmerg, huid, circulatie, en water- en zouthuishouding is de agranulocytose berucht. Bij langdurig gebruik zou Pyramidon bij één op de honderd patiënten beenmergremming veroorzaken. Amidopyrin vindt men in Cibalgin, Eupaco, Cantacin, Gardan, Gewodin, Helvagit, Irgapyrin, Melubrin, Periodex, Veramon, Novalgin, een derivaat van amidopyrin, vindt men in Avafortan, Baralgin, Buscopan comp., Gardan, Novalgin en Balerol. Deze opsomming is zeker niet compleet.

Oxyprazolongroep: Butazolidin, Irgapyrin, Osadrin, Tanderil en Tomanol. Werking: analgetisch en antipyretisch, maar vooral ook antiflogistisch en adrenocorticotroopachtig. In tegenstelling tot amidopyrin en Novalgin, die snel worden afgebroken en uitgescheiden, worden de oxyprazolonen langzaam uitgescheiden. Eén van de metaboliëten van phenylbutazon is oxyphenbutazon (Tanderil), dat vele werkingen van Butazolidin heeft behouden. Door deze trage afbraak en uitscheiding zijn deze medicamenten potentieel gevaarlijker, dan de overige pyrazolonen. Ongewenste bijwerkingen kunnen nog optreden vele dagen na het innemen van de laatste dosis medicijn. Bijwerkingen komen voor op het gebied van: allergie (huid- en bloedafwijkingen), water- en

zoutuitscheiding (retentie van zout en water, oedeem, hypertensie en decompensatio cordis), maag-darmkanaal (vooral ulcera peptica en hepatitis), beenmerg, agranulocytose, pancytopenie, bloedingen, trombopenie en verandering van stollingsfactoren), nieren (sterke oligurie).

Om ongevallen met deze preparaten te voorkomen moeten wij ons bewust zijn van de gevaren bij het gebruik van deze pijnstillers. De mogelijkheid van ongewenste bijwerkingen moeten wij mee laten tellen bij onze receptuur. Overgevoeligheidskansen moeten worden verdisconteerd en opgetreden sensibilisatie geregistreerd. Wij moeten de duur van de behandeling zo kort mogelijk houden; liefst geen intermitterend gebruik, zoals bij zovele hoofdpijnlidgers gebeurt. Men schrijve geen specialité's voor, waarvan men de samenstelling niet precies kent. Wij zouden ons ervan moeten overtuigen, dat deze potentieel gevaarlijke medicijnen worden opgebruikt of dat de restanten worden vernietigd. Gevaar dreigt ook nog van onvermoede medicaties, die aan lijdens met chronische aandoeningen buiten ons om door artsen worden voorgeschreven. Zo gebruikte een mijner patiënten zes maanden lang drie tabletten Novalgin en drie tabletten Pyridacil (phenylazodiaminopyridine) per dag. Om zo spoedig mogelijk gevaarlijke bijwerkingen te ontdekken, is het nodig de gebruikers te doordringen van de noodzaak onmiddellijk te waarschuwen bij koorts, keelpijn, huiduitslag enzovoort. Wekelijks tellen van leukocyten is alleen van belang bij die vormen van agranulocytose, die vrij geleidelijk ontstaan.

Behalve de pyrazolonderivaten rekent men ook de salicylaten en de acetanilide derivaten tot de antipyretische analgetica.

Salicylaten. Er zijn vele bijwerkingen bekend, vooral bloedingen van het maagslijmvlies; verder acidose, vooral bij kinderen; allergie, maagdarmsbezwaren; stoornissen in het centrale zenuwstelsel; zelfs ook beenmergremming. Enteric-coated salicylverbindingen en ascal, in poedervorm, zouden betrekkelijk ongevaarlijk zijn.

Acetaniline-derivaten. Fenacetine. Werking: centraal analgetisch. Als bijwerkingen zijn methemoglobinevorming en interstitiële nephritis berucht. Over het algemeen geldt fenacetine als vrij onschuldig.

Naschrift. In (1964) *Medisch-farmaceutische mededelingen* 2, 234 wordt een nieuw oxyprazolonderivaat, monofenylbutazon (Arcomonol, Mobuzon) besproken. Deze pijnstiller zou minder gevaarlijk zijn dan Butazolidin, omdat de uitscheiding veel sneller plaatsvindt.

Samenvatting. Aan de hand van enige ziektegeschiedenissen wordt gewezen op het gevaar van ongewenste bijwerkingen bij het gebruik van pyrazolonderivaten als pijnstillers.

Summary. Toxicity of antipyretic analgetic drugs. The risk

of untoward side-effects produced by pyrazolone derivatives used as analgetics is discussed with reference to a number of case histories.

Farmacotherapeutische overzichten III. Analgetico. (1961) Ned. T. Geneesk. 105, 628.

Haan, H. R. M. de en H. Handovsky. Pharmacotherapie. Stafleu, Leiden 1958.

Hugerley, C. M. (1963) Drug-induced Blood Dyscrasias. Year Book Medical Publishers, Chicago.

Medisch-Farmaceutische Mededelingen. (1963), 9, 37, 61, 62, 63, 97, 204, 205.

Meijler, L. Schadelijke nevenwerkingen van geneesmiddelen. Van Gorcum en Comp., Assen, 1964.

Reckenburg, H. K. von Butazolidin. Georg Thieme, Stuttgart. 1961.

Huisartsgeneeskunde en universiteit

Het leek de redactiecommissie van „huisarts en wetenschap” nuttig de lezers wat informatie te verstrekken omtrent de activiteiten van Prof. Dr K. J. van Deen in Groningen, de eerste hoogleraar in Nederland, die het als een deel van zijn taak ziet het specifieke werk van de huisarts als universitair studie-object te nemen.

Artikel 2 van de statuten van het Nederlands Huisartsen Genootschap luidt: „Het Genootschap stelt zich ten doel de bevordering van de wetenschappelijke uitoefening der geneeskunde door huisartsen.” Het zal ieder lid van het Genootschap verheugen dat Prof. Van Deen, zelf oud-huisarts en mede-oprichter van het N.H.G., met grote activiteit aan deze ontwikkeling meewerkt. Het was een bijzondere ervaring, te midden van een terrein vol bouwactiviteiten een richtingaanwijzer te zien waarop het woord „Huisartsgeneeskunde” was te lezen (zie foto). Dat deze huisartsgeneeskunde nog in de kinderschoenen staat bleek wel uit het feit dat op de deur van het gebouw „Huisartsgeneeskunde”* stond.

Prof. Van Deen was zo vriendelijk ons te ontvangen en rond te leiden in zijn nieuwe laboratorium voor sociale geneeskunde, waarin de „research- en teaching-unit voor de huisartspraktijk” is ondergebracht. Het is dus niet zo dat de hoogleraar sociale geneeskunde zich hier hoogleraar huisartsgeneeskunde voelt. Wel ziet professor Van Deen het als een van zijn taken, door middel van een afdeling van zijn instituut, de geneeskunde, zoals die door de huisarts wordt beoefend, op een hoger wetenschappelijk plan te brengen. Op onze vraag of hij vindt dat in de toekomst de opleiding tot huisarts met het artsexamen moet zijn voltooid, geeft de hoogleraar een ontwijkend antwoord. Hij is van mening dat er vele mogelijkheden zijn om tot goed opgeleide huisartsen te komen en dat het weinig belangrijk is hoe de indeling van deze opleiding is mits deze maar op efficiënte wijze leidt tot bekwame huisartsen.

Zoals bekend — zie (1963) Medisch Contact 18, 597 — heeft de Groningse huisarts D. A. Kramer zijn praktijk ter beschikking gesteld om als uitgangspunt voor researchwerk te dienen. Wij mogen de lezer voor verdere bijzonderheden dienaangaande hiernaar verwijzen. Op de vraag hoe nu precies de verhouding tussen het instituut en collega Kramer is, vertelde professor Van Deen ons dat ook dit zich eerst in de toekomst duidelijk zal moeten aftekenen. Wel wordt een plan voorbereid de huisarts bij het onderwijs in te schakelen.

Op de colleges sociale geneeskunde wordt de betekenis van de huisarts voor de patiënt in het bijzonder en de gezond-

heidszorg in het algemeen, uitvoerig besproken. Het is duidelijk van welke bijzondere betekenis dit alles is. Tot nu toe kreeg de student immers dikwijls het gevoel dat de werkelijke geneeskunde slechts in de ziekenhuizen mogelijk was. De taak die de huisarts heeft kwam soms nauwelijks of in het geheel niet ter sprake. Bovendien bestaat voor de studenten aan het einde van de co-schappen de mogelijkheid, als onderdeel van het co-assistentenschap sociale geneeskunde, twee weken in een huisartspraktijk mee te lopen. Van de semi-arts wordt verwacht dat hij tot een evaluatie komt van hetgeen hij in die tijd te zien krijgt. De ervaringen die met deze werkwijze zijn verkregen zijn bijzonder bemoedigend.

In het algemeen is het opvallend hoeveel waarde in Van Deen's onderwijsstelsel aan de ervaringen en belevingen van de student wordt gehecht. Zo liggen er bij de uitgang van de collegezaal medische statistiek formulieren waarop de studenten hun wensen en bezwaren inzake vorm en inhoud van de colleges kenbaar kunnen maken. Door deze „feed-back” hoopt Van Deen zijn onderwijs in de sociale geneeskunde te verbeteren en aan te passen aan de behoefte van student en genootschap.

Wat kan het nieuwe instituut voor de huisarts doen? In de eerste plaats kunnen door het instituut onderzoeken op het gebied van de huisartsgeneeskunde, waarvan de resultaten voor iedere huisarts van belang zijn, worden ontworpen en gestimuleerd. Het „functioneren” van de huisarts en zijn medewerkers (de artsassistent, de praktijkassistente, de wijkverpleegster en de maatschappelijk werkster) kan hier worden bestudeerd, waarbij alle problemen ter sprake kunnen komen die een goede vervulling van deze taak belemmeren.

In de tweede plaats kan de medewerkende huisarts, in casu collega Kramer, van de proefpraktijkruimte in het instituut gebruik maken, waarbij hij allerlei instrumenten en toestellen op hun waarde kan toetsen. Wij zagen onder andere een toestel voor het maken van fotokopieën, een automatische telefoonbeantwoorder, een volledig ingericht laboratorium met de nieuwste snufjes en allerlei instrumenten in verschillende uitvoeringen. Op deze wijze kan men diverse mogelijkheden met elkaar vergelijken en de beste uitzoeken. Hierdoor ontstaat tevens een permanente expositie; het is zelfs de bedoeling in de toekomst een groot aantal uitgezochte instrumenten van prijskaartjes te voorzien waardoor het praktische belang voor iedere huisarts evident is.

Een deel van de apparatuur, onder andere de sterilisatiekamer, staat bovendien ter beschikking van de huisartsen in Groningen en omgeving. Zo demonstreerde Van Deen ons een thermograaf waarmee de huisarts kan controleren of zijn ijskast, als bergplaats voor het poliovaccin, betrouwbaar is.

In de vierde plaats is het instituut als een centrum voor nascholing te beschouwen, waar cursussen worden gehouden en een uitgebreide bibliotheek aanwezig is.

Tenslotte hoopte professor Van Deen dat vele huisartsen zijn instituut zullen gebruiken als vraagbaak, speciaal op het gebied van de praktijkvoering. De (aanstaande) huisartsen in Groningen zijn te benijden.

Met belangstelling zien wij uit naar de activiteiten welke op dit gebied door de andere universiteiten zullen worden ontwikkeld.

G. J. Bremer

* Enkele jaren geleden besloot het N.H.G.-bestuur, gehoord de mening van een neerlandicus, de term huisartsgeneeskunde en niet huisartsgeneeskunde te gebruiken.

