

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

Piperazine-bijwerkingen of piperazine-intoxicatie?

VANNESTE e.a. (1975) beschreven in dit tijdschrift 3 kinderen met neurologische bijwerkingen van piperazine.

De dosering van een piperazinezout bedraagt 75 mg per kg lichaamsgewicht per etmaal; bij volwassenen maximaal 4-4,5 g. Het 3-jarig meisje A kreeg 4 g piperazinehydraat per dag; het 4½-jarig meisje B 6 g. Bij zulke hoge doses kan men in de titel bezwaarlijk van „bijwerkingen” spreken; het waren *toxische bijwerkingen*, de kinderen leden aan piperazine-intoxicatie. Het 4½-jarig meisje C kreeg 1,5 g piperazinehydraat per dag gedurende 3 dagen; een normale dosis, doch bij dit patiëntje bestonden waarschijnlijk reeds neurologische afwijkingen; het gebruik van piperazine was dus gecontraïndiceerd.

Deze 3 ziektegeschiedenissen tonen aan dat piperazine in de juiste therapeutische dosering en met inachtneming van de bekende contra-indicaties moet worden gebruikt. Dit geldt voor ieder geneesmiddel.

Van belang is dat toxische bijwerkingen door te hoge dosering na het staken van de piperazinetoediening snel verdwijnen. Dit blijkt ook uit het door MULLER (1964) in dit tijdschrift beschreven patiëntje, dat met een ernstige piperazine-intoxicatie in de kinderkliniek van het Binnengasthuis werd opgenomen. Het 8-jarig meisje had gedurende 4 dagen in plaats van 3 theelepels piperazine-adipaat per dag 3 eetlepels gebruikt; reeds na 2 dagen ontstond spierzwakte. Enkele dagen na het staken van de piperazinetoediening waren alle verschijnselen weer verdwenen.

Indien de bekende contra-indicaties (nierinsufficiëntie, neurologische aandoening) in acht worden genomen zal men bij een normale dosering (75 mg piperazinezout per kg per dag) hoogst zelden intoxicatieverschijnselen waarnemen. PARSONS (1971) beschreef een dergelijk geval: een 2½-jarig kind kreeg per dag 750 mg piperazinecitraat; na 48 uur ontstonden bij haar spierzwakte en coördinatiestoornissen („worm wobble”).

Ik ben het met VANNESTE e.a. eens dat men thans liever geen piperazine meer moet voorschrijven; niet echter omdat piperazine zulk een gevaarlijk middel zou zijn doch omdat er nieuwe, gemakkelijker toe te dienen, geneesmiddelen zijn. Voor ascariasis bv. heeft men de keus tussen 3 nieuwe geneesmiddelen:

1. Mebendazol (Vermox). Gebruikelijke dosering voor iedere leeftijd: tweemaal daags 1 tablet à 0,1 g, 3 dagen. Mebendazol heeft bovendien het voordeel dat het ook bij andere nematodeninfecties van het darmkanaal (trichuriasis, ancylostomiasis) werkzaam is.

2. Pyrantelpamoaat (Combantrin). Dosering: éénmaal 10 mg per kg lichaamsgewicht. Verkrijgbaar in tabletten van 0,250 g en in een suspensie welke per ml 0,250 g pyrantelpamoaat bevat.

3. Levamisol (Decaris, tabletten van 0,050 g en van 0,150 g; Ketrax, tabletten van 0,040 g). Dosering: éénmaal 2,5 mg per kg. In Nederland echter niet op recept verkrijgbaar.

Literatuur: MULLER, J. (1964) Een geval van piperazine-intoxicatie. *Ned. T. Geneesk.* 108, 1533. — PARSONS, A. C.

(1971) Piperazine neurotoxicity: „Worm wobble”. *Brit. med. J.* IV, 792. — VANNESTE, J. A. L., B. J. J. ANSINK, CATH. J. SNIJDERS en J. F. M. HÖLSCHER (1975) Neurologische bijwerkingen van piperazine. *Ned. T. Geneesk.* 119, 1899.

Amsterdam, december 1975

P. J. ZUIDEMA

Prof. ZUIDEMA heeft gelijk wanneer hij schrijft dat de neurologische afwijkingen bij de patiënten A en B waren te wijten aan een te hoge dosis piperazine. Dit leek ons echter zó vanzelfsprekend dat het niet expliciet werd vermeld, te meer daar zowel de aan de patiënten toegediende dosis als de posologie van piperazine in het artikel werd aangegeven.

Hadden we te veel het accent gelegd op de neurologische verschijnselen bij piperazine-intoxicatie, dan zouden misschien de complicaties optredend bij een normale dosis, zoals dit het geval was bij patiënte C, niet genoeg uit de verf zijn gekomen. Alléén dit laatste aspect is trouwens in de conclusie opgenomen: wegens de epileptogene werking wordt piperazine ontraden bij patiënten met cerebrale functiestoornissen (vnl. epilepsie) en het is nog steeds actueel omdat het vooral van kinderen lang niet altijd bekend is dat zij aan epilepsie lijden (bv. kinderen met „groeistuijpjes” of absences).

Mede om deze reden en omdat tegenwoordig (voor het cerebrum) minder toxische middelen kunnen worden voorgeschreven, lijkt het voorschrijven van piperazine ons obsoleet.

Amsterdam, januari 1976

J. A. L. VANNESTE

Neurologische bijwerkingen van piperazine

Naar aanleiding van het artikel van VANNESTE e.m. (1975) wilde ik het volgende opmerken.

Van de door de schrijvers beschreven patiënten heeft vermoedelijk alleen patiënte C een adequate dosering piperazine toegediend gekregen. In de publikatie wordt een optimale piperazinedosis vermeld van 50-75 mg/kg lichaamsgewicht/etmaal.

Het *Informatorium Medicamentorum KNMP* (1975) geeft als normdosis bij ascariasis aan: 150 mg/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 3 gram bij kinderen tot 20 kg, voor piperazinehexahydraat. Helaas vermelden de schrijvers niet het gewicht van de patiëntjes. Uitgaande van de beschikbare gegevens en de doseringsschaal voor kinderen (*Geneesmiddelenbulletin* 1973, bl. 28) hebben patiënten A en B achtereenvolgens 1,8 en 2,2 maal de normdosis ontvangen. Er is duidelijk sprake van overdosering. Daarbij komt dat er neurologische aandoeningen in de anamnese waren. De conclusie t.a.v. een contra-indicatie is, althans voor de patiënten A en B, voorbarig te noemen.

Overigens ben ik het geheel eens met de opmerking van de schrijvers dat mebendazol de voorkeur verdient als anthelminticum boven piperazine-derivaten.

Aan de conclusie van de schrijvers zou kunnen worden toegevoegd, dat opnieuw gebleken is hoe belangrijk het juist doseren van geneesmiddelen is, zeker bij kinderen.

Literatuur: Formularium Nederlandse Apothekers (artsen-uitgave). 2e druk, bl. 92. — VANNESTE, J. A. L., B. J. J. ANSINK, CATH. J. SNIJDERS en J. F. M. HÖLSCHER (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 1899.

Breda, december 1975

B. A. M. VAN DEN BERGH,
apotheker

De door de heer VAN DEN BERGH aangehaalde optimale dosis piperazine van 150 mg/kg/etmaal voor ascariasis heb ik niet kunnen vinden in het *Repertorium Verpakte Geneesmiddelen*. Ook alle geciteerde auteurs gaven als dosis aan (zoals in het repertorium) 50 tot 75 mg per kg lichaamsgewicht.

Neurologische aandoeningen kwamen slechts in de anamnese van patiënte C voor, maar voor hoeveel artsen zou een iets geretardeerde psychomotorische ontwikkeling een struikelblok zijn geweest om piperazine voor te schrijven?

Het was dit laatste aspect dat we voornamelijk wilden toelichten: liefst geen piperazine bij kinderen met — zij het ook geringe — cerebrale aandoeningen. Het artikel was méér bedoeld als informatie dan als bestraffend woord met betrekking op foute dosering.

Amsterdam, januari 1976

J. A. L. VANNESTE

Met grote belangstelling las ik het artikel van VANNESTE e.a. (1975) over „Neurologische bijwerkingen van piperazine”.

In januari 1973 kon ik een Koreaans meisje observeren dat eveneens een beeld van algehele slaptte van armen en benen toonde, waarbij zij door de knieën zakte. Het meisje was toen ongeveer 2½ jaar oud en ruim een week tevoren — op kerstavond — op Schiphol aangekomen. Overeenkomstig de instructies van het adoptie-comité hadden de pleegouders zich direct in verbinding met de huisarts gesteld. Deze vond bij een eerste onderzoek geen bijzonderheden, maar in de faeces werden oxyuris-eieren aangetroffen, wat aanleiding gaf haar piperazine-adipaat (Pipadox) voor te schrijven. Vanaf 28 december had zij koorts, hoestte zij wat en wegens enkele bronchitische geruizen kreeg zij een penicillinedrank. Daar de algemene toestand niet verbeterde, werd zij op 3 januari 1973 naar de polikliniek voor kinderziekten verwezen. Hier viel haar extreme hypertonie op; zij kon zelfs geen water drinken, maar wel vaster voedsel doorslikken. De leverfunctie bleek gestoord te zijn: thymoltroebelingstest 13 E, SGOT en SGPT resp. 590 en 890 U/l.

Om verschillende redenen werd de ziekenhuisopname uitgesteld tot 6 januari; de toestand was toen verergerd en zij kon ook geen vast voedsel meer slikken. Het huilen werd zelfs afoon. Aan armen en benen konden geen peesreflexen worden opgewekt.

Zij verbeterde langzaam met sondevoeding en intensieve verpleging. Enige malen werd zeer donkerbruine urine geloosd, waarin de bilirubine-reactie sterk positief was.

De diagnose werd gesteld op piperazine-intoxicatie (met toxische polyneuritis en acute bulbaire paralyse?) op basis van een (acute?) leverbeschadiging. De aard van de leveraandoening werd duidelijk toen de pleegvader precies 6 weken nadat het kind in Nederland was aangekomen, een typische acute hepatitis kreeg!

Een tweede vorm van piperazine-intoxicatie, de convulsieve, kon ik in 1965 waarnemen in de Universiteitskinderkliniek te Ibadan.

Een 9-jarige jongen met sikkelcelanemie werd opgenomen wegens icterus. Aanvankelijk werd de diagnose gesteld op

een hemolytische crisis als gevolg van de sikkelcelanemie, hoewel hepatitis niet kon worden uitgesloten. Omdat in de faeces eieren van *Ascaris lumbricoides* waren gevonden, werd hem 4 g piperazine als citraat en fosfaat (Antepar) voorgeschreven. Vier uur na de toediening kreeg hij een convulsie en vervolgens raakte hij in coma; desondanks deden zich nog enige convulsies voor, waarvoor hij met fenobarbital werd behandeld. De vijfde dag ontwaakte hij spontaan uit het coma, maar pas op de negende dag na de piperazinetoediening leek hij hersteld. De gestoorde leverfunctie kan ook bij deze patiënt verklaren, waarom een overigens normale dosis piperazine tot intoxicatieverschijnselen had geleid.

Deze ziektegeschiedenis is door collega WENNEN-VAN DER MEY en mij (1971) elders uitvoeriger beschreven.

In de literatuur worden vooral hersenbeschadiging en nierinsufficiëntie genoemd als contra-indicaties voor piperazine. De hier beschreven gevallen maken aannemelijk dat piperazinetoediening ook gevaarlijk kan zijn bij leverinsufficiëntie.

Literatuur: VANNESTE, J. A. L., B. J. J. ANSINK, CATH. J. SNIJDERS en J. F. M. HÖLSCHER (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 1899. — WENNEN-VAN DER MEY, C. A. en H. W. A. VOORHOEVE (1971) Piperazine neurotoxicity. *Trop. geogr. Med.* 23, 306.

Alphen a.d. Rijn, december 1975

H. W. A. VOORHOEVE

„Opgang” geneeskunde en „neergang” geneeskunst 1915-1975

Hulde aan SCHUURMANS STEKHOVEN voor de objectiviteit van zijn ingezonden stuk (1975). Wat mij verbaast, is dat hij spreekt van „placebo-effect” zodra er een therapeutische werking wordt geconstateerd van „imponderabele” medicamenten. Van iemand, die zodanig objectief in zijn oordeel is, dat hij orthodox en onorthodox medisch handelen gelijkwaardig acht, zou men verwachten dat hij de geest reëler zou opvatten.

Het is begrijpelijk, dat de gangbare geneeskunde weerstanden heeft t.o.v. antroposofisch georiënteerde geneeskunst. Niet alleen door het verschillende mensbeeld, maar vooral door een historisch feit, waarop het onderlinge onbegrip in wezen berust:

Hebben FREUD, BREUER en DUBOIS-REYMOND 100 jaar geleden niet gesteld, dat zij alléén het ponderabele tot natuurwetenschap zouden verklaren? Zolang men aan deze beperking vasthoudt, zullen „gangbare” artsen en natuurwetenschappers zich niet kunnen verplaatsen in de gedachtegang van RUDOLF STEINER, die uitbreiding van het menselijke ervaringsgebied (via een scholingsweg, beschreven in de antroposofie) niet alleen bepleitte, maar ook noodzakelijk achtte voor de tegenwoordige mensheid. Wie deze scholingsweg gaat, kan hierdoor iets toevoegen aan wat de mensheid zich door het beoefenen van de natuurwetenschap heeft eigen gemaakt: het vermogen zich tot een imponderabel gebied te richten, met natuurwetenschappelijke methodiek en datgene waar te nemen, wat anders onwaarneembaar is. In de antroposofische geneeskunde wordt altijd gesproken van een „Erweiterung der Heilkunst”, niet van afwijzing van de natuurwetenschap. Zo kan de mens nieuwe vermogens verwerven zonder prijs te geven wat hij te danken heeft aan de denkscholing van de natuurwetenschap.