

Drie sterfgevallen na toediening van hycanthon (Etrenol)

Schistosomiasis is een zeer verbreide en vaak ernstige aandoening, die moeilijk is uit te roeien; vandaar de grote behoefte aan een goede en betrekkelijk goedkope behandeling met weinig gevaar. Aangezien veelal patiënten in het geding zijn, die zich slechts aan een kort durende, weinig belastende therapie kunnen of willen onderwerpen, heeft elk nieuw geneesmiddel dat aan de hier opgesomde voorwaarden voldoet, de belangstelling van alle artsen die in gebieden werken waar schistosomiasis voorkomt.

Enkele jaren terug werd het middel hycanthon (Etrenol) in de handel gebracht. Het is een metaboliet van een eerder gelanceerd middel, lucanthon, dat slecht werd verdragen. Het zou geen of veel minder convulsies en psychische stoornissen veroorzaken dan niridazol (Ambilhar), tot dan toe wellicht het beste middel.

De fabrikant waarschuwt tegen het gebruik van hycanthon bij gravidæ, bij lijders aan (actieve) tuberculose en bij patiënten met leverbeschadiging. Fenothiazes mogen niet samen gegeven worden met hycanthon.

In het Mbongolwane Mission Hospital van Zoeloland was het gebruikelijk patiënten met schistosomiasis, dat hier veel voorkomt, te behandelen met één intramusculaire injectie hycanthon, 3,0 base/kg lichaamsgewicht (max. 200 mg), als er geen van de genoemde contra-indicaties in het geding was. Hetzelfde gebeurde in andere ziekenhuizen in de omgeving zij het dat men zich daar beperkte tot het toepassen van het middel bij volwassenen. Onze ervaringen waren goed. De behandeling was eenvoudig en bij een groot deel van de patiënten naar het leek afdoende (in totaal 481 gevallen). Van de nevenverschijnselen waren braken en buikpijn de voornaamste, maar ernstige moeilijkheden deden zich niet voor. Er werden zowel klinische als poliklinische patiënten (in de satellietklinieken) behandeld.

In de laatste maanden werd echter bij drie kinderen (allen Zoeloes) een ernstige complicatie waargenomen, die ons noopte de toepassing van het middel ondanks de voordelen te staken. Het lijkt nuttig deze gevallen kort te beschrijven, ondanks het feit dat de onderzoeksmogelijkheden in een missieziekenhuis als het onze beperkt zijn.

De eerste patiënte was een meisje van 11 jaar, dat 10 november 1974 opgenomen werd met een abces in de rechterdij, amoebendysenterie en schistosomiasis haematobium. Het abces werd onder plaatselijke verdoving geïncideerd; zij kreeg 4 dd 200 mg metronidazol (Flagyl) en 5 dagen later, nadat de koorts gezakt

was, een intramusculaire injectie van 90 mg base hycanthon. Anderhalve dag later werd zij opgewonden. Zij begon te gillen en was buiten bewustzijn. Zij geraakte snel in een diep coma en stierf 20 uur later. Neurologische afwijkingen werden niet waargenomen, behalve zeer wijde, doch reagerende pupillen. Er ontstond geen icterus, al was de urine die ze liet lopen, kennelijk donker. Leververgroting werd niet vastgesteld. Bij opname was de urine niet icterisch; er bestond behalve lichte leukocytose (11.900 leukocyten/mm³ bloed) geen bloedafwijking. De BSE bedroeg 98/108.

De tweede patiënte was 11 jaar oud. Wegens scabies kreeg zij op 1 mei 1975 benzylbenzoaat (Ascabiol) voorgeschreven en wegens schistosomiasis haematobium kreeg zij een intramusculaire injectie van 90 mg base hycanthon. Het meisje was niet icterisch of anemisch en zij had geen koorts. Haar algemene toestand was goed. Anderhalve dag later werd zij opgenomen. Zij was ernstig ziek, subcomateus en onrustig. Zij klaagde over pijn in de bovenbuik en braakte dikwijls. Er waren geen neurologische afwijkingen; er was geen icterus en de lever was niet vergroot. Ook verder bracht lichamelijk onderzoek geen afwijking aan het licht. De behandeling bestond uit een hepatitisdieet, intraveneuze glucose-oplossing, hoge dosis corticosteroiden (Venacorten, daarna prednisolon) en daarnaast ampicilline (Penbritin). Wegens de toenemende onrust werd diazepam (Valium) gegeven. Het beloop was wisselend. De bewustzijnsstoornis nam toe, de temperatuur wisselde. Er ontstond leukocytose (33.000 leukocyten/mm³ bloed). De BSE daalde tot 2/5 op de 8e dag.

Patiënte werd licht icterisch, doch er kon geen leververgroting worden vastgesteld. De leverfunctietests werden gedaan op de 2e en 8e dag van het ziekenhuisverblijf met de volgende waarden: Alkalische fosfatase 22 resp. 22 Bodansky E. Bilirubine 4,8 en 8,8 mg/100 ml en op de 10e dag 12,6 mg/100 ml. Hijmans van den Bergh neg. en zwak-pos.; op de 10e dag sterk-pos. Cholesterol 220 resp. 245 mg/100 ml. TTT 5,5 resp. 7,0 MacLagan E. Bloedureum 32,1 resp. 38,0 mg/100 ml.

Mineralenspectrum en alkaliereserve waren de 10e dag vrijwel normaal. De toestand ging de laatste vier dagen steeds meer achteruit en patiënte overleed 13 dagen na opnemings.

De derde patiënt was een jongen van 15 jaar, die op 3 mei 1975 op de polikliniek wegens schistosomiasis haematobium 115 mg base hycanthon intramusculair kreeg. Behalve de urineweg-bilharziosis had hij naar het leek een lichte urineweginfectie (geen koorts, veel

leukocyten in het sediment, leukocytose 17.000 leukocyten/mm³ bloed) en anemie (Hb 9,8 mg/100 ml), waarvoor hij 4 dd 1 tablet Trisulfa kreeg. Hij was in goede conditie. Anderhalve dag later werd hij opgenomen wegens duizeligheid, krachtverlies en misselijkheid. Bij lichamelijk onderzoek werden geen belangrijke afwijkingen vastgesteld. Hij leek niet ernstig ziek, was niet icterisch en was geestelijk normaal. Toch vertrouwden wij de zaak niet en patiënt werd op een leverdieet gezet. De conditie ging achteruit en op de 3e dag van het ziekenhuisverblijf trad een subcomateuze toestand in. Er was geen icterus, de lever was niet vergroot en de urine niet donker. Wij gaven hoge doses Venacorten en daarna prednisolon, gecombineerd met ampicilline en intraveneus glucose. De leverfuncties op de vijfde dag van het ziekenhuisverblijf waren: Alkalische fosfatase 22 Bodansky E. Bilirubine 8,6 mg/100 ml met directe Hijmans van den Bergh zwak-pos. Cholesterol 230 mg/100 ml. TTT 3,2 MacLagan E. Bloedsuiker normaal.

Op de 6e dag was patiënt duidelijk icterisch. De toestand ging achteruit en op de 9e dag overleed hij zonder bij bewustzijn te zijn gekomen. De temperatuur was al die tijd vrijwel normaal geweest, op een kleine piek op de 8e dag na. Vergroting van de lever werd niet vastgesteld en er waren geen neurologische uitvalverschijnselen behalve het coma. De eerste dagen was patiënt wat onrustig, wat met diazepam werd bestreden.

Bij geen van deze patiënten werd obductie of een leverpunctie verricht, maar voor mij bestaat er geen twijfel dat hycanthon de oorzaak van het dodelijke verloop was bij deze voor de rest normaal gezonde kinderen. Het ziektebeloop, vooral van de laatste twee patiënten, menen wij te moeten verklaren door een ernstig leverlijden, wellicht een acute massieve levernecrose met hepatogeen cerebraal lijden. Het beloop bij de eerste patiënte was zo foudroyant dat het wellicht niet tot manifest worden van de icterus is gekomen. Het was overigens vrijwel identiek aan dat van de beide andere patiënten. Wij hebben ook gedacht aan een massief toxisch effect op de hersenen van de dode wormen door de eenmalige injectie hycanthon.

De fabrikant vermeldt dat het middel wat onaangename bijverschijnselen kan geven, maar dat het verder betrekkelijk ongevaarlijk is. Men moet niet combineren met fenothiazines en voorzichtigheid is geboden bij graviditeit, tuberculose en leverbeschadiging. Het zou bij alle leeftijden kunnen worden toegepast, mits men zich houdt aan de dosering van 3 mg base per kg lichaamsgewicht.

ZUIDEMA (1973) waarschuwde tegen de gevaren van hycanthon en haalde enige gevallen aan van leverbeschadiging na het gebruik ervan. Hij bleef voorlopig de voorkeur geven aan niridazol (Ambilhar), hoewel dat middel soms psychose veroorzaakt en 7 dagen achtereen moet worden gegeven. In november 1974 publiceerde de *Central African Journal of Medicine* een supplement met veel gegevens over bilharziosis. Ettelijke van de in dit supplement opgenomen mededelingen (ROBERT, LEROUX, HANSFORD, DENNIS, GANE, RUAS, BIJL) beschrijven gunstige ervaringen met de behandeling van hycanthon. DENNIS vermeldt echter 17 zekere gevallen van dood aan acute levernecrose (op 400.000 behandelingen). Hij wijst er op dat ettelijke van deze gevallen patiënten betroffen bij wie de contra-indicaties niet in acht waren genomen. Bij proefdieren bleek het bijna onmogelijk met het middel belangrijke leverbeschadiging te veroorzaken. In onze gevallen waren geen van de contra-indicaties aanwezig. Het betroffen allen patiënten die in een goede conditie waren, ook het eerste patiëntje met het abces aan de dij. Geen van de drie had een longinfectie, naar de mening van GANE een contra-indicatie. De derde patiënt kreeg een sulfapreparaat, iets waartegen GANE waarschuwt.

Het komt mij voor dat de drie beschreven gevallen de mening van ZUIDEMA ondersteunen. Hycanthon is een riskant geneesmiddel.

LITERATUUR

Centr. Afr. J. Med. (1974) Suppl. november.

ZUIDEMA, P. J. (1973) Hycanthon, een nieuw schistosomicide geneesmiddel. *Ned. T. Geneesk.* 117, 1950.

Zoeloeland, Zuid-Afrika, september 1975

Mbongolwane Mission Hospital J. B. M. STOLTE

BOEKAANKONDIGINGEN

L. M. RAYMONDS, *Pour une politique de l'urgence. L'expérience lyonnaise.* (Collection de médecine légale et de toxicologie médicale.) 277 bl., fig. Masson, Parijs 1975. Prijs: ingen. Fr.fr. 120,—.

Deze studie bestaat uit twee delen. In het eerste deel wordt getracht het begrip „urgentie” in de geneeskunde te analyseren en te definiëren, vooral in verband met de ziekenhuis-economie. Het tweede deel is een statistische beschrijving

van de ontwikkeling en werkwijze van de „service de porte” en „service d'urgence médicale et chirurgicale” in Lyon.

In het laatste hoofdstuk worden voorstellen gedaan voor een efficiënte oplossing in Lyon. Hoewel men de indruk krijgt dat men in Lyon in vele opzichten met dezelfde problemen te kampen heeft als hier, is het geheel zeer duidelijk gebonden aan de plaatselijke verhoudingen in de stad Lyon.

A. A. HOLSCHER