

Glafenine: bijwerking en intoxicatie

Aan de ingezonden mededeling van collega CANTA (1976) over nefrotoxiciteit van glafenine zouden wij het volgende willen toevoegen. Bij bestudering van de Franse literatuur (GAULTIER e.a. 1972; GRAND e.a. 1973; CHEVET e.a. 1974; DUPLAY e.a. 1974; GAULTIER e.a. 1974; MIROUZE e.a. 1974; POURAT e.a. 1974; BARRAL e.a. 1975) blijkt duidelijk dat er zich bij glafeninegebruik of -misbruik twee soorten schadelijke werkingen kunnen voordoen:

1. Anafylactische verschijnselen, een bijwerking die — zij het zelden — bij therapeutische dosering voorkomt; hierbij is er steeds eerder gebruik van glafenine geweest. Een voorbeeld van een dergelijke bijwerking is onlangs door BURGERS e.a. (1976) beschreven.

2. Acute nefrotoxiciteit na overdosering, waarbij de te hoge dosis meestal ineens ingenomen wordt, maar soms ook bereikt kan worden door overschrijding van de therapeutische dosering gedurende een aantal dagen, zoals beschreven is door STORK (1976). Pre-existent nierlijden predisponereet niet voor deze acute nefrotoxische reactie; van meer belang is de piekhoogte van de bloedspiegel, die zeer sterk individueel kan wisselen, afhankelijk van de opname- en eliminatiesnelheid (MALLEIN e.a. 1966). In opdracht van ROUSSEL werd in 1969 bij een researchinstituut in Schotland onderzoek verricht naar de toxicologie van glafenine bij proefdieren. Hier werd waargenomen dat er nierafwijkingen ontstonden (tubulo-interstitiële nephritis), afhankelijk van de dosis en de wijze van toedienen: bij een bepaalde dosis ineens toegediend ontstonden afwijkingen, die uitbleven wanneer dezelfde dosis over de dag verdeeld werd.

De in 1972 voor het eerst door GAULTIER e.a. beschreven acute nefrotoxiciteit na overdosering bij de mens sluit geheel aan bij dit dier-experiment en kwam derhalve niet onverwacht. Dat deze beide ongewenste werkingen in causale relatie staan met glafeninegebruik blijkt door talrijke Franse publikaties na 1972 te worden bevestigd; behalve mededelingen over gemengde intoxicaties vindt men ook beschrijvingen van patiënten die alleen glafenine hadden gebruikt. De kritiek van collega CANTA op de klinische waarneming van collega STORK gaat voorbij aan deze literatuurgegevens. Dat zijn geval niet alleen staat, bewijst de mededeling van MAESEN en MOL (1976). Wij kunnen hieraan een recente observatie toevoegen:

In december 1975 zagen wij een geval van acute voorbijgaande nefrotoxiciteit bij een tevoren gezonde 29-jarige man, die zich vier dagen na gelijktijdige inneming van 7 tabletten glafenine, 150 mg chloordiazepoxide en twee liter bier presenteerde met klachten over pijn in de lendenen; er werden een serumcreatininegehalte van 855 $\mu\text{mol/l}$ en een ureumwaarde van 19,2 mmol/l gevonden met slechts geringe afwijkingen bij urine-onderzoek (0,58 g eiwit per liter). Alle verschijnselen verdwenen zonder therapie binnen twee weken. Dehydratie, hypotensie of afwijkingen aan de urinewegen waren niet voor deze acute nierinsufficiëntie aansprakelijk.

Zonder afbreuk te willen doen aan de therapeutische waarde van glafenine menen wij uit deze waarneming te moeten concluderen, dat de therapeutische breedte van glafenine in sommige gevallen kennelijk gering is. Dat bovengenoemde bijwerking en intoxicatie reeds bij normale, respectievelijk

geringe overdosering kunnen ontstaan, hetgeen reeds sedert 1972 bekend is, dient ook buiten het Franse taalgebied bekendheid te krijgen en als zodanig in de bijsluitertekst van glafenine (Glifanan) vermeld te worden.

Literatuur: BARRAL, C. en M. FAIVRE (1975) *Nouv. Presse méd.* 4, 2797. — BURGERS, G. J. A., G. SMEENK e.a. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 528. — CANTA, L. R. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 719. — CHEVET, D., M.-P. RAMÉE e.a. (1974) *Thérapie* 29, 575. — DUPLAY, H., M. MATTEI e.a. (1974) *Thérapie* 29, 593. — GAULTIER, M., C. BISMUTH e.a. (1972) *Nouv. Presse méd.* 1, 3125. — GAULTIER, M., C. BISMUTH e.a. (1974) *Thérapie* 29, 579. — GRAND, A. en P. DESPRET (1973) *Nouv. Presse méd.* 2, 1075. — MAESEN, FR. en M. J. MOL (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 593. — MALLEIN, R., J. RONDELET e.a. (1966) *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 160, 122. MIROUZE, J., P. BARJON e.a. (1974) *Thérapie* 29, 587. — POURAT, O., A. TALIN d'EYZAC e.a. (1974) *Nouv. Presse méd.* 3, 1726. — STORK, J. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 338.

Velsen, april 1976

A. J. F. A. KERST
G. D. C. VOSMAER

Het artikel van STORK (1976) maakte melding van een door de auteur gedane klinische waarneming. Een tekortkoming in diens beoordeling van dit geval, met als gevolg een discutabele conclusie, gaf mij aanleiding tot enkele kanttekeningen (CANTA 1976). Niet direct relevante dier-experimentele en humaan-farmacologische gegevens die ontleend kunnen worden aan de literatuur, werden daarbij onvermeld gelaten, omdat de waardeschatting van de oorzakelijke relatie tussen geneesmiddel en ongewenste verschijnselen in een individueel geval aan de orde was gesteld. De vermelding van dergelijke gegevens zou een op analogie grond oordeel over de in het geding zijnde causale relatie onvermijdelijk in de hand werken. Een ieder die zich met deze materie bezighoudt is zich bewust van de voetangels en klemmen van een oordeelsvorming die is terug te brengen tot een zg. analogie-redenering (BOCHEŃSKI 1971).

Strikt genomen kan in een individueel geval op grond van eigen ervaringen of die van anderen slechts sprake zijn van een vermoedelijke relatie tussen verschijnselen en het gebruik van een bepaald geneesmiddel. Dit vermoeden is belangrijk omdat het richting geeft aan het verdere onderzoek naar de nog ontbrekende relevante gegevens. In feite wordt aldus getracht ten aanzien van de verschijnselen die de betrokken patiënt vertoont, met een zo groot mogelijke waarschijnlijkheid een diagnose te stellen. Dit begrip waarschijnlijkheid, anders dan de gebruikelijke mathematische waarschijnlijkheid, waardeert de geloofwaardigheid van de gestelde diagnose met termen als vermoedelijk, waarschijnlijk of zelfs zeer waarschijnlijk. Dit geldt ook voor conclusies uit de registratie van relaties tussen bepaalde geneesmiddelen en waargenomen verschijnselen, zoals die door de behandelende artsen worden vermoed (WADE 1970). Daarbij kunnen eveneens beoordelingsfouten worden gemaakt, indien aan de betrokken individuele gevallen onvoldoende gegevens kunnen worden ontleend.

Ik ben de collegae KERST en VOSMAER erkentelijk voor hun aanvullingen. Ook deze geven aanleiding tot een enkele op-

merking, daar tevens een ziektegeschiedenis wordt beschreven.

Als zij stellen dat pre-existent nierlijden niet predisponeert voor een acute nefrotoxiciteit na overdosering, dan lijkt dit vooralsnog een te verstrekkende bewering. Naar mijn weten is hiervoor nimmer een sluitend bewijs aangevoerd. Wel is bekend dat een reeds bestaand nierlijden dat gepaard gaat met vermindering van renale functies, de oorzaak kan zijn van een relatieve overdosering. De verhoogde bloedspiegel van een medicament, als gevolg van de verminderde nierfunctie, kan de daarvoor gevoelige weefsels beschadigen, ook het nierweefsel, vooral als het geneesmiddel zogenaamd nefrotoxische eigenschappen heeft.

Wat de passagère nierbeschadiging van de beschreven patiënt betreft, moet tenslotte worden opgemerkt, dat, gezien de aanzienlijke overdosering, hier geen sprake kan zijn van

een ongewenste werking in de zin van een bijwerking. Daar de aanbevolen aanvangsdosis voor glafenine maximaal 400 mg, dus 2 tabletten bedraagt, is het de vraag of op grond van een dergelijk voorbeeld, waarbij gelijktijdig 7 tabletten werden ingenomen, een uitspraak mogelijk is over de therapeutische breedte van het in het geding zijnde analgeticum.

Literatuur: BOCHEŃSKI, I. M. (1971) *Die Zeitgenössischen Denkmethode*. 5e druk. Francke Verlag, München. — CANTA, L. R. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 719. — STORK, J. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 338. — WADE, O. L. (1970) *Adverse reactions to drugs*. Heinemann Medical Books, Londen.

Voorthuizen, juni 1976

L. R. CANTA

BERICHTEN

Buitenland

ALGEMEEN

Alcohol en de hersenen. Veel vaker dan men veelal denkt, ondervinden de hersenen schade door alcoholmisbruik. Reeds in 1957 meende LEMERE dat „for each alcoholic with demonstrable pathology, there must be thousands in intermediate stages of danger”. Irreversibele alcoholische beschadiging van de hersenen blijkt het duidelijkst uit de geheugestoornissen. In ernstige gevallen ontwikkelt zich het Korsakoff-fenomeen, gekenmerkt door geheugenverlies voor recente gebeurtenissen bij behouden herinnering van het verre verleden. Er zijn echter veel meer functiestoornissen die aan alcoholgebruik kunnen worden toegeschreven. Visueel-motore en visueel-ruimtelijke functies raken gestoord en blijven gestoord, ook na weken van onthouding. Paradoxaal is daarbij de verbale gladheid van de drinker, die kan leiden tot overschatting van zijn intellectuele functies. In een editorial van het *British medical Journal* (15 mei bl. 1168) wordt gewezen op de gevaren die de alcoholist door zijn visueel-ruimtelijke en visueel-motore stoornissen in het verkeer doet ontstaan. Uit een onderzoek van CLARE en COONEY in Ierland is gebleken dat ook daar, evenals overal ter wereld, de alcoholconsumptie het aantal verkeersongelukken doet toenemen: alcoholdrinkers veroorzaken méér ongelukken en worden vaker strafrechtelijk vervolgd dan niet-drinkers.

AUSTRALIË

Huidexcisie bij postherpetische pijn. Het zijn vooral oudere mensen die na het doorstaan van herpes zoster nog lange tijd kunnen blijven lijden aan neuralgie. In sommige gevallen houdt de pijn jaren aan en een enkele maal drijft ze de patiënt tot een wanhoopsdaad: suicidium. Men heeft verschillende medische en chirurgische therapieën toegepast, met beperkt succes, en zonder afdoende resultaat. Ten onzent heeft VERBIEST in 1963 in een klein aantal gevallen met redelijk gevolg huidexcisie toegepast, na vier mislukkingen met huidondermijning. Thans publiceert WEIDMANN in het *Medical Journal of Australia* (3 april bl. 472) zijn resultaten met huidexcisie, die hij heeft uitgevoerd bij zestien patiënten. Tien van de zestien konen worden bereikt voor een monde-

linge ondervraging. In het kort weergegeven waren de resultaten bij deze tien als volgt: drie waren genezen; drie waren aanmerkelijk verbeterd, één weinig; bij twee was de pijn ongewijzigd blijven bestaan; bij één was de pijn erger geworden. Van de tien patiënten spraken zeven als hun mening uit, dat de behandeling „worthwhile” was geweest.

MEXICO

„Turista”, reizigersdiarree. In oktober 1974 heeft het Vijfde Wereldcongres voor Gastro-enterologie plaatsgevonden in Mexico City. Bij deze gelegenheid hebben MERSON en medewerkers (*New Engl. J. Med.*, 10 juni bl. 1299) een prospectief onderzoek gedaan naar de incidentie van reizigersdiarree, een plaag voor alle toeristen, vooral voor die welke Mexico bezoeken. Deze „travelers: diarrhea” is onder allerlei namen bekend, zoals „turista”, „Delhi belly”, en speciaal met betrekking tot Mexico als „Montezuma's revenge”. Van reizigers die Mexico bezoeken, worden 25 à 50 pct erdoor overvallen. Omtrent de oorzaak is weinig bekend; wel weet men sinds kort dat bepaalde stammen van *Escherichia coli* een thermo-labiele enterotoxine produceren die voor de pathogenese een grote betekenis heeft. Nu zou men verwachten dat gastro-enterologen zich beter dan anderen kunnen beschermen tegen de „turista”; MERSON en medewerkers hebben geconstateerd dat dit niet het geval is, en dat de „attack rate” bij hen niet verschilt van die van andere stervelingen: 49 pct van de gastro-enterologen die het congres bezochten, en hun begeleidende familieleden (in totaal zijn 121 personen onderzocht) hebben eraan geleden.

Bij het speuren naar verwekkers hebben MERSON en medewerkers allerlei micro-organismen in de ontlasting gevonden, het meest (45 pct) bepaalde enterotoxigene stammen van *Escherichia coli*; verder werden aangetroffen salmonella's, shigella's, invasieve stammen van *E. coli*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* en „human reovirus-like agent”. Bij 37 pct van de patiënten werd in het geheel geen pathogeen agens geïsoleerd. MERSON is van mening dat „turista” niet een enkelvoudige ziekte is, maar meer een syndroom dat door een reeks van darmpathogenen wordt teweeggebracht.

De omstandigheid dat men tot dusverre geen oorzaak van „turista” heeft kunnen vaststellen, brengt mee dat de behandeling ervan op losse schroeven staat. Volgens een editorial