

Fellowship Merck Company Foundation

De Merck Company Foundation stelt – evenals vorige jaren – een toelage beschikbaar voor enige kandidaten uit de gehele wereld, met uitzondering van de Verenigde Staten. Deze toelage stelt hen in staat een tweejarige studie in de klinische farmacologie te volgen aan een willekeurige, door de kandidaat zelf te bepalen universiteit of instituut in de V.S. Deze beurs wordt verleend aan artsen, die bereid zijn de opgedane kennis na hun studietijd in hun eigen land in praktijk te brengen.

Het Fellowship-programma, begonnen in 1964, beoogt hiermee het grote tekort dat aan klinische farmacologen en onderzoekers bestaat, te helpen lenigen.

De Fellowships worden bekostigd door de Merck Company Foundation en worden toegekend door een Selection Committee, in meerderheid bestaande uit onafhankelijke klinici en onderzoekers. Reis- en verblijfkosten voor degenen die de beurs krijgen toegewezen, alsook voor hun gezinnen, worden vergoed.

De aanmeldingsformulieren + voorwaarden dienen vóór 1 juli 1983 in de Verenigde Staten te zijn. (The Merck Company Foundation, P.O. Box 2000, Rahway, New Jersey 07065, U.S.A.) Nadere inlichtingen worden gaarne verstrekt door Merck Sharp & Dohme B.V., Afdeling Public Affairs, Waarderweg 39, 2003 PC Haarlem; telefoon: 023-319330.

Subsidie van de Dr. Saal van Zwanenbergstichting

De Dr. Saal van Zwanenbergstichting brengt ter kennis van belanghebbenden dat tot 1 oktober 1983 gelegenheid

bestaat aanvragen in te dienen voor subsidies ten behoeve van activiteiten die op enigerlei wijze bijdragen tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen of nieuwe vormen van farmacotherapie. De aanvragen kunnen betreffen: Een eenmalige bijdrage in de kosten van onderzoeken die van waarde zijn voor de farmacotherapie bij mens of dier; de voorkeur gaat hierbij uit naar klinische en veterinaire klinische onderzoeken, maar ook aan andere projecten zal door de jury aandacht worden besteed. – Het subsidiëren van jonge onderzoekers (tot 35 jaar) ten behoeve van een verblijf in een ander instituut. – Het subsidiëren van omschreven kosten (bijv. reis- en verblijfkosten van prominente sprekers) ten behoeve van hier te lande te houden congressen, conferenties en workshops.

Financiering van personeel en van congresbezoek komt in het algemeen niet voor subsidiëring in aanmerking. Aanvragen voor apparatuur zullen niet in behandeling worden genomen, tenzij de voorgenomen toepassing duidelijk binnen de doelstellingen van de Stichting valt.

Voor het verkrijgen van een subsidie dient men een schriftelijk verzoek, mede ondertekend door het hoofd van de afdeling waar gegadigde werkzaam is, te richten aan de voorzitter van de jury, prof.dr. E.L. Noach, Farmacologisch Laboratorium, Sylvius Laboratoria, Wassenaarseweg 72, 2333 AL Leiden, onder vermelding van voor de beoordeling noodzakelijke gegevens, zoals: (a) persoonlijke gegevens; (b) een omschrijving van het te subsidiëren onderzoek en de daarbij toe te passen methoden, alsmede de benodigde financiële middelen; (c) het doel van een verblijf aan een ander instituut; (d) het programma van de wetenschappelijke bijeenkomst waarvoor een bijdrage wordt gevraagd; (e) argumenten op grond waarvan wordt verwacht dat de subsidie zal kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen of nieuwe vormen van farmacotherapie.

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking)

De Russische roulette van de pyrazolonen

In zijn dringend pleidooi tegen het voorschrijven van pyrazolonen als pijnstillers gaat Offerhaus zijdelings in op vermeende verschillen in toxiciteit tussen verschillende verbindingen.¹ Op b. 641, t.a.v. amidopyrine en noramidopyrine, suggereert hij, m.i. terecht, dat dergelijke verschillen meestal slechts vermeend zijn. Op bl. 639 wordt echter de indruk gewekt, m.b.t. propyfenazon en fenazon (antipyryne), dat er toch verschillen zijn in toxiciteit tussen verschillende stoffen. Zonder vergelijking met verbruikscijfers kan de incidentie van bijwerkingen echter geen indicatie geven over het relatieve risico. Het is daarbij opmerkelijk dat het genoemde fenazon, mede om redenen van toxiciteit, als geneesmiddel in onbruik is geraakt² en slechts op beperkte schaal nog gebruikt wordt in humaan farmacokinetisch onderzoek. De door Offerhaus vermelde patiënt met een leukopenie werd dan ook pas patiënt door fenazon; daarvoor was hij nl. een gezonde vrijwilliger in een

onderzoek.³ Daarmee komt men tot de vraag of, indien het therapeutische gebruik van pyrazolonen bij onbetekenende aandoeningen ten krachtigste wordt ontraden, het niet-therapeutische gebruik bij gezonden voor wetenschappelijke doeleinden wel verantwoord is.

¹ Offerhaus L. De Russische roulette van de pyrazolonen. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 638-42.

² Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic- antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of pain. In: Goodman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York; Macmillan Publishing Co., 1980.

³ Kadar D, Kalow W. Acute and latent leukopenic reaction to antipyryne. Clin Pharmacol Therap 1980; 28: 820-2.

Leiden, april 1983

H. MATTIE

Propyfenazon is een bestanddeel van talrijke populaire analgetica, zowel in Nederland als elders. In alle jaren dat het in gebruik is, is nog nooit één bewezen geval van

beenmergdepressie door dit middel in de literatuur vermeld, noch gemeld bij het Bureau Bijwerkingen te Rijswijk. Fenazon (antipyrine) is een vrij zwak werkzaam analgeticum,¹ dat in Nederland vrijwel niet als zodanig wordt gebruikt, doch dat een grote populariteit heeft genoten en nog geniet in de Franssprekende landen. De patiënt (proefpersoon) van Kadar en Kalow² was door zijn afkomst (Bengalen) mogelijk gesensibiliseerd voor amidopyrine. Fenazon is nog steeds een waardevol klinisch-farmacologisch hulpmiddel voor het vaststellen van het enzym-inducerende vermogen van andere pharmaca, en het is voor dit doel ook in het recente verleden regelmatig toegepast zonder dat ooit ernstige complicaties zijn waargenomen.³⁻⁹ Er bestaat vooralsnog geen doorslaggevende reden om het gebruik van dit pharmacon als „research tool” te ontraden of te verbieden.

LITERATUUR

- ¹ Skjelbred P, Løkken P. Phenazone versus placebo: Effects on post-operative course. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 327-32.
- ² Kadar D, Kalow W. Acute and latent leukopenic reaction to antipyrine. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 820-2.
- ³ Breckenridge AM. Antipyrine half-life and drug elimination. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 201-3.
- ⁴ Sultatos LG, Dvorchik BH, Vesell ES, et al. Further observations on relationships between antipyrine half-life, clearance and volume of distribution: An appraisal of alternative kinetic parameters used to assess the elimination of antipyrine. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 263-73.
- ⁵ Fraser HS. The effects of age and smoking upon antipyrine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9: 613.
- ⁶ Bach B, Hansen JM, Kampmann JP, et al. Disposition of antipyrine and phenytoin correlated with age and liver volume. *Clin Pharmacokinet* 1981; 6: 389-96.
- ⁷ Danhof M, Zuilen A van, Boeijinga JK, et al. Studies of the different metabolic pathways of antipyrine in man. Oral versus i.v. administration and the influence of urinary collection time. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 21: 433-41.
- ⁸ Døssing M, Poulsen HE, Andreasen PB, et al. A simple method for determination of antipyrine clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 392-6.
- ⁹ Blain PG, Mucklow JC, Wood P, et al. Family study of antipyrine clearance. *Br Med J* 1982; i: 150-1.

Amsterdam, april 1983

L. OFFERHAUS

Dodelijke levercelnecrose na kort durende toediening van isoniazide en rifampicine aan een patiënt die reeds werd behandeld met anti-epileptica

Naar aanleiding van de mededeling van J.W.M. Lenders et al. willen wij over een overeenkomstige tragische ziekte-geschiedenis berichten.¹

Een 31-jarige vrouw had enkele jaren voor opname via een uitzendbureau als ziekenverzorger in diverse ziekenhuizen gewerkt, o.a. op een afdeling waar ook tuberculosepatiënten werden behandeld. Waarschijnlijk heeft ze hier een tuberculeuze infectie doorgemaakt. Wegens tewerkstelling via een uitzendbureau was ze niet opgenomen in een schema voor periodiek onderzoek van verpleegkundigen. Evenmin was ze met BCG ingeënt, terwijl ook geen controle van de Mantoux-reactie had plaatsgevonden. Uit de anamnese komt naar voren, dat waarschijnlijk tijdens of na een zwangerschap een reactivering van het tuberculeuze proces heeft plaatsgevonden. Een half jaar later werd de vrouw verwezen naar de polikliniek, waar infiltratieve afwijkingen in de linker long werden vastgesteld. Het Ziehl-Neelsenpreparaat van het sputum was positief.

Patiënte leed vanaf haar elfde jaar aan epilepsie en werd behandeld met valproïnezuur (Depakine) en carbamazepine (Tegretol). Na uitvoerig onderzoek, waaronder bronchoscopie onder narcose door middel van Alfatesin, werd begonnen met behandeling van de tuberculose door dagelijkse toediening van 1000 mg streptomycine, 600 mg rifampicine en 300 mg isoniazide. De leverfunctie was bij opname normaal. Na 6 dagen ontstond leverfunctiestoornis. Ondanks staken van de tuberculostatika nam de leverbeschadiging snel toe, waarbij de patiënte suf werd, in coma geraakte, wijde lichtstijve pupillen kreeg, gepaard gaande met ademhalingsmoeilijkheden, overgaande in apnoe. Ze was inmiddels overgeplaatst naar een beademingscentrum. Vlak voor haar overlijden had ze verscheidene epileptische insulpen.

De gedachten gingen uit naar een encefalopathie, samenhangend met de ernstig gestoorde leverfunctie. Bij obductie waren er tekenen van inklemming; de hersencellen toonden een wat gezwollen aspect, terwijl er acute gele leveratrofie bestond. Evenals de patiënt van collega Lenders et al. gebruikte deze patiënte carbamazepine. Uit bovengenoemd artikel blijkt, dat valproïnezuur in combinatie met isoniazide deze bijwerking mogelijk niet heeft, zodat waarschijnlijk de combinatie carbamazepine en isoniazide aanleiding heeft gegeven tot deze dodelijke levercelnecrose. Wij onderschrijven dan ook volledig de conclusie van Lenders et al. dat „het voorschrijven van isoniazide, zeker in combinatie met rifampicine met klem ontraden dient te worden, indien de patiënt ook andere enzyminducerende medicamenten gebruikt”, waaronder dus behalve fenobarbital ook carbamazepine gerekend moet worden.^{2 3}

LITERATUUR

- ¹ Lenders JWM, Bartelink AKM, Herwaarden CLA van, Haelst UJGM van, Tongeren JHM van. Dodelijke levercelnecrose na kort durende toediening van isoniazide en rifampicine aan een patiënt die reeds werd behandeld met anti-epileptica. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 420-3.
- ² Wright JM, Stokes EF, Sweeney VP. Isoniazid-induced carbamazepine toxicity and vice versa: A double drug interaction. *N Engl J Med* 1983; 307: 1325-7.
- ³ Jané F, Bastús JB. Carbamazepine-isoniazid interaction and on-line information retrieval. *N Engl J Med* 1983; 308: 658.

Delfzijl, maart 1983

A.J. VAN DER GRIENT
C.S. KELDERMAN

Influenza in de winter 1982-1983, veroorzaakt door het A-H₃N₂-virus

De epidemiologische mededeling betreffende influenza in de winter 1982-1983¹ biedt de geïnteresseerde lezer minder informatie dan verwacht mocht worden. Enkele aanvullingen zijn mijns inziens gewenst. In de tweede zin lijkt het alsof de diagnose influenza alleen door virusisolatie wordt bevestigd. Maar zoals gebruikelijk werd in de genoemde periode (februari, maart, april 1982) de virologische diagnose vier maal zo vaak door serologisch onderzoek gesteld. De huisartsen van de peilstations registreren influenza-achtige ziektebeelden. In de wintermaanden is er altijd een epidemische toeneming van luchtweeginfecties door het RS(respiratoir syncytiaal)-virus. De meeste van deze ziekten worden niet virologisch onderzocht. Is bekend in hoeverre RSV-infecties de registratie van deze kleine epidemie van influenza hebben kunnen beïnvloeden?