

beenmergdepressie door dit middel in de literatuur vermeld, noch gemeld bij het Bureau Bijwerkingen te Rijswijk. Fenazon (antipyrine) is een vrij zwak werkzaam analgeticum,<sup>1</sup> 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 Kalow<sup>2</sup> 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.<sup>3-9</sup> Er bestaat vooralsnog geen doorslaggevende reden om het gebruik van dit pharmacum als „research tool” te ontraden of te verbieden.

#### LITERATUUR

- Skjelbred P, Løkken P. Phenazone versus placebo: Effects on post-operative course. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 327-32.
- Kadar D, Kalow W. Acute and latent leukopenic reaction to antipyrine. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 820-2.
- Breckenridge AM. Antipyrine half-life and drug elimination. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 201-3.
- 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.
- Fraser HS. The effects of age and smoking upon antipyrine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9: 613.
- 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.
- 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.
- Døssing M, Poulsen HE, Andreasen PB, et al. A simple method for determination of antipyrine clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 392-6.
- 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.<sup>1</sup>

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 insulsen.

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.<sup>2 3</sup>

#### LITERATUUR

- 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.
- 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.
- 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-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>-virus*

De epidemiologische mededeling betreffende influenza in de winter 1982-1983<sup>1</sup> 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?

In vorige jaren is het subtype H1N1 opgedoken. Blijkens gegevens van de Wereldgezondheidsorganisatie komt dit subtype deze winter nog wel elders in West-Europa voor, vooral in februari 1983. Enkele zinnen gewijd aan het mondiale opkomen en verdwijnen (?) van dit virus hadden onze lezers op de hoogte kunnen brengen.

In de tekst wordt een diagnostische immunofluorescentietest genoemd op sputum van een patiënt. Met deze vorm van snelle diagnostiek krijgt men echter geen analyseerbaar virus in handen. Ik vermoed dat het A/Nederland/239/82-virus van tabel 2 later uit de besproken patiënt is gekweekt.

Voor de gewone, maar ook voor de virologisch geschoolde lezer is tabel 2 uiterst verwarrend. Het is internationaal gebruikelijk de virusnamen voluit in de eerste verticale kolom te plaatsen en de antisera afgekort horizontaal (zie als voorbeeld De Jong e.a.<sup>2</sup>). Titers plegen daarbij te berusten op gewoonlijk tweevoudige verdunningsreeksen van het serum, te beginnen bij 1:2, 1:3 of 1:10. De titers van tabel 2 zijn niet herkenbaar als veelvoud van de gesuggereerde beginverdunding 1:9. Ze zijn ook hoger dan gewoonlijk wordt gevonden, met als maximum 30966. Door deze hier niet gedocumenteerde manier van titerbepaling is vergelijking met internationale influenza-publikaties onmogelijk.

Ook tabel 3 lijdt aan onduidelijkheid op basis van ongebruikelijke titers. De wellicht niet bedoelde indruk wordt gewekt dat antistoftiters tussen 9 en 99 (hoeveel is dat bij een gewone titerbepaling?) na vaccinatie een beschermende werking tegen de epidemische virusstammen uit de winter 1982-1983 hebben. Is daarover iets bekend?

#### LITERATUUR

- 1 Masurel N, Beyer WEP. Influenza in de winter 1982-1983, veroorzaakt door het A-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>-virus. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 487-8.
- 2 Jong JC de, Bijkerk H, Ronde-Verloop FM de. Influenza 1977-1978. Ned Tijdschr Geneesk 1978; 122: 347-8.

Bilthoven, maart 1983

J.G. KAPSENBERG

De onderhavige epidemiologische mededeling had onder andere tot doel de gang van het geïdentificeerde influenza A-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>-virus door Nederland te beschrijven en de antigenetische relatie vast te stellen tussen de nieuwe isolaten en vorige epidemische virussen, waaronder het vaccinvirus A/Bangkok/1/79 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>).

Natuurlijk eisen andere respiratoire virussen, waaronder RSV, een aandeel op als veroorzakers van influenza-achtige ziektebeelden. Dat dit een beperkte omvang heeft, valt af te lezen uit de incidentiecurven geregistreerd in winters waarin zich geen influenza-epidemie heeft voorgedaan.

Het mondiale „opkomen” van het subtype A-H1N1-influenzavirus is uitvoerig in de internationale en nationale pers beschreven. Het „verdwijnen?” van dit virus is momenteel niet aan de orde. Na onze verslagperiode is dit laatste bevestigd doordat in de tweede helft van februari 1983 in het Nationaal Influenza Centrum te Rotterdam en in de tweede helft van maart in het RIV te Bilthoven het A-H1N1-virus is geïsoleerd. Indien hiertoe aanleiding bestaat zal ook hierover onzerzijds een epidemiologische mededeling aan het tijdschrift worden aangeboden.

Inderdaad is het vermoeden van collega Kapsenberg juist dat de diagnose influenza A in de immunofluorescentietest (IF) drie dagen eerder gemaakt kan worden dan de nadere identificatie influenza A-H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>-virus op kweekmateriaal. Onze routine-diagnostiek omvat indien mogelijk de IF in een vroeg stadium en de eventuele nadere identificatie op kweekmateriaal.

De tabellen zijn onzes inziens voor de „gewone” lezer niet verwarrend, maar dienen zoals elke tabel met veel cijfermatige gegevens naast de tekst te worden bestudeerd. Deze wijze van presentatie wordt sinds jaar en dag in de internationale en nationale literatuur gebruikt en de buitenlandse collega's hebben hier geen enkele moeite mee. Ons laboratorium hanteert een wat meer gedetailleerde afleesteknik van de hemagglutinatiepatronen en ook dit wordt internationaal erkend sinds 1947. Wij zouden collega Kapsenberg willen uitnodigen voor een bezoek aan ons laboratorium om haar tot in de details alle facetten van ons werk te kunnen uitleggen.

Rotterdam, april 1983

N. MASUREL  
W.E.P. BEYER

## *Haar-onderzoek ter bepaling van gehalten van spoorelementen in het menselijke lichaam*

Naar aanleiding van het artikel van prof. J.P.W. Houtman<sup>1</sup> wil ik het volgende opmerken:

1. T.a.v. het onderzoek van Th.M. Aalbers: Cadmium en lood hebben geen functie in het lichaam. Koper en zink zijn daarentegen onderdelen van enzymsystemen. De vijf genoemde organen hebben een zeer verschillende functie en dus samenstelling. Daardoor zullen de aanwezige enzymen sterk verschillen, hetgeen ook geldt voor de affiniteit om zware metalen op te nemen. De afwezigheid van correlatie is derhalve voorspelbaar.

2. Het is niet bekend hoelang een mineraal nodig heeft om in een enzym ingebouwd te worden. Het is derhalve heel goed mogelijk dat men daags na een zinkrijke maaltijd een goede of hoge zinkspiegel in het bloed aantreft, terwijl in feite een tekort bestaat. Dit bezwaar kleeft niet aan een haaranalyse.

3. We moeten ons dus „behelpen” met de haaranalyse. Deze werkt met relatieve en niet met absolute waarden. Vergeleken worden de cijfers van materiaal verkregen uit duizenden haaranalyses van gezonde Amerikanen uit alle rassen levend zowel op het land als in de stad en ingedeeld naar geslacht en leeftijd. Van de bij deze mensen gevonden waarden wordt een Gausse-kromme gemaakt en hiermede worden de verkregen cijfers vergeleken. Hierbij vallen een aantal bezwaren van de haaranalyse weg, daar deze voor alle onderzochte gevallen gelden.

4. We eten in Nederland met 14 miljoen mensen van een uitgeputte bodem, waaraan uitsluitend datgene wordt toegevoegd wat de planten nodig hebben. Onderzoekingen o.a. in Wageningen hebben er derhalve al toe geleid dat aan het veevoer extra mineralen worden toegevoegd en wel Ca, Ph, Na, Mg, Cu, S, Mn, Zn, Co, J, Si en Fe.

#### LITERATUUR

- 1 Houtman JPW. Haar-onderzoek ter bepaling van gehalten van spoorelementen in het menselijke lichaam. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 513-5.

Wassenaar, april 1983

M. SICKESZ

1. Onder een correlatie wordt niet verstaan dat gehalten in verschillende organen identiek zijn, maar in verband tot