

gelegen in de vrijzetting van prostaglandinen in het ureterweefsel tijdens een nierkoliek.<sup>5</sup> Novaminsulfon heeft echter slechts een betrekkelijk geringe prostaglandine-synthetaseremmende werking.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Dukes MNG, red. *Meyler's side effects of drugs*. IX. Amsterdam; Excerpta Medica, 1980.
- <sup>2</sup> Hart FD. Which antirheumatic drug? *drugs* 1976; 11: 451-60.
- <sup>3</sup> Evens RP. Antirheumatic agents. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36: 622-33.
- <sup>4</sup> Bochner F, Carruthers G, Kampmann J, Steiner J. *Klinisch-farmacologisch handboek*. Utrecht: Bohn Scheltema & Holkema, 1980.
- <sup>5</sup> Lundstam SOA, Leissner KH, Wahlander LA, Kral JG. Prostaglandine-synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: Comparison with use of a narcotic analgesic. *Lancet* 1982; i: 1096-7.

Amsterdam, mei 1983

L. OFFERHAUS

Of het gebruik van pyrazolonen tot een roulettespel leidt,<sup>1</sup> hangt ervan af of het optreden van agranulocytose vroegtijdig kan worden ontdekt en of dit van invloed is op het verloop en de ernst van het klinische beeld van de agranulocytose. Veelal werd aangenomen dat controle van het witte bloedbeeld (leukocyten en differentiële telling) zinloos was. Met mijn onderzoek is aan de hand van klinische gegevens daarover meer duidelijkheid ontstaan. Ik wil hier slechts zeer kort samenvatten:<sup>2</sup>

1. Tijdens een eerste behandelperiode treedt een agranulocytose pas op zijn vroegst na enkele weken op. Het optreden is dan nooit acuut en nooit op een minimale dosis. Dit is als immunologisch gebeuren ook heel logisch. Er is tijd nodig om voldoende antistoffen te vormen.

2. Is er een sensibilisatie ontstaan door voorafgaand gebruik, dan zal de granulocytopenie c.q. agranulocytose versneld optreden. Pas na vaker gesensibiliseerd te zijn, kan na een éénmalige, „minimale” dosis een acuut kortdurend ziektebeeld ontstaan. De granulocytopenie wordt dan soms begeleid door shock, cyanose en benauwdheid.

3. De „eerste symptomen” van agranulocytose (koorts en angina) zijn in feite *late* symptomen. Met controle van het witte bloedbeeld vinden we tijdens een eerste gebruikperiode eerst leukopenie en (of) granulocytopenie. Na het volledig verdwijnen van de granulocyten is er nog een klinisch stille periode van één of twee dagen voor er koorts ontstaat en nog weer één of enkele dagen voor de angina optreedt. Van wezenlijk belang voor het verloop is het moment waarop de toediening van het oorzakelijk medicament is gestaakt.

Slechts in het kort zijn verder de volgende punten te noemen: Invloed van dosis, o.a. van belang bij vergelijking van aminofenazon (amidopyrine) en fenybutazone, bijv. resp. 1,5 g tegenover 0,4 g per dag. – Afstemming laboratoriumcontrole op voorgaand gebruik en op de gebruikte dosering. – Gevaar van herhaald incidenteel gebruik, wat oncontroleerbaar is. – Pyrazolonen niet bij goedaardige kwalen met tijdelijke pijn. – Geen combinatiepreparaten gebruiken waarin pyrazolonen zijn opgenomen. – Voor thyreostatica gelden naar mijn mening dezelfde richtlijnen als voor de pyrazolonen. – Kruissensibilisatie binnen een geneesmiddelengroep is mogelijk.

Door mij wordt het „obsoleet” middel aminofenazon nog steeds met veel succes gebruikt o.a. bij de behandeling van polymyalgia rheumatica. Ook in de tijd verstreken sinds mijn publikatie in het Tijdschrift heeft mijn controlesysteem niet gefaald.<sup>2</sup> Sensibilisaties zijn niet te voorkomen. Ernstige ziektebeelden wel! Sterfgevallen zijn er géén bij goede controle. Naar mijn mening is het voorschrijven van de in de reumatologie waardevolle pyrazolonen alleen toe te vertrouwen aan artsen, die de kennis en de ervaring hebben met

het risico van de agranulocytose en eventuele andere complicaties.

Tot slot wil ik mijn teleurstelling uitspreken over het feit dat schrijver kennelijk niet de gehele Nederlandstalige literatuur heeft bestudeerd.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Offerhaus L. De Russische roulette van de pyrazolonen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 638-42.
- <sup>2</sup> Boersma JW. Preventie van agranulocytose tijdens het gebruik van pyrazolon-derivaten, in het bijzonder van aminofenazon (Pyramidon). *Ned Tijdschr Geneesk* 1973; 117: 376-83.

Arnhem, mei 1983

W. BOERSMA

Zoals ik in mijn artikel heb gesteld, zijn er sedert 1925 ruim 400 publikaties over agranulocytose ten gevolge van het gebruik van amidopyrine verschenen,<sup>1</sup> die ik daarom niet allemaal heb kunnen aanhalen. Uit het genoemde uitputtende overzicht van Hartl blijkt duidelijk, dat de door collega Boersma opgestelde gedragsregels bij het hanteren van amidopyrine in het algemeen niet tot het door hem gewenste resultaat leiden, en dat het ziektebeeld van de agranulocytose in de overgrote meerderheid van de gevallen een allergische genese heeft en niet dosis-afhankelijk is. De Nederlandse geneesmiddelwetgeving biedt niet de door hem genoemde mogelijkheid om het gebruik van bepaalde, potentieel gevaarlijke, geneesmiddelen te beperken tot bepaalde categorieën specialisten. In het geval van amidopyrine, dat uitsluitend nog als farmaceutisch preparaat kan worden afgeleverd, en waarvoor dus geen bijsluiterteksten bestaan, ontbreekt de mogelijkheid om in een tekst van Aanhangsel IB schriftelijk op de gevaren te wijzen. De vergelijking met de thyreostatica gaat niet op, omdat deze pharmaca uit de aard van hun werking vrijwel uitsluitend door specialisten (internisten en endocrinologen) worden toegepast. Datzelfde kan moeilijk gezegd worden voor amidopyrine en noramidopyrine.

Met enige ontsteltenis heb ik kennis genomen van de mededeling, dat collega Boersma amidopyrine nog steeds met succes gebruikt, o.a. bij de behandeling van polymyalgia rheumatica. Als men accepteert, dat polymyalgia rheumatica en polymyalgia arteritica, c.q. arteriitis temporalis, in wezen identieke ziektebeelden zijn, loopt men bij toepassing van dergelijke middelen het risico voor het ontstaan van blindheid, omdat de arteriitis van de arteria ophthalmica onvoldoende of niet reageert op een behandeling met niet-steroidale anti-inflammatoire middelen, doch wel op een snel ingestelde behandeling met hoge doses corticosteroiden. Sommige buitenlandse bijsluiterteksten van pyrazolonen noemen de arteriitis temporalis dan ook expliciet als contra-indicatie. Tenslotte is mij niet duidelijk, waarom de claim op de onmisbaarheid van deze middelen, die collega Boersma op zo'n niet mis te verstane wijze in zijn brief verwoordt, dan nooit sedert 1963 door Scandinavische, Britse, Canadese en Amerikaanse artsen in de wereldliteratuur is geuit. Het is nauwelijks vol te houden, dat in deze landen een slechtere reumatologische farmacotherapie wordt bedreven dan in ons land, alleen omdat amidopyrine daar niet verkrijgbaar is. Wel is vermoedelijk aan enige honderden patiënten een vroegtijdige dood door beenmergdepressie bepaald.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Hartl PW. Drug induced agranulocytosis. In: Girdwood RH. *Blood disorders due to drugs and other agents*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1974: 151-2.

Amsterdam, juni 1983

L. OFFERHAUS