

geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Prof. Dr. J. G. G. Borst, Amsterdam; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Jhr. Prof. Dr. J. de Graeff, Leiden; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. J. W. H. Mali, Nijmegen; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Groningen; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam en W. M. Rosinga, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-814701 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm. Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 1, nr. 12

31 augustus 1967.

ANALGETICA VOOR ALGEMEEN GEBRUIK *

Over de gehele wereld is gedurende de laatste tien jaar een toename in het gebruik van analgetica waarneembaar. Zo werd in de Verenigde Staten, Australië en Denemarken over een periode van 6 - 8 jaar een verdubbeling geconstateerd (1, 2, 3) en steeg in Zwitserland de consumptie van b. v. fenacetine met 60% (4). In Engeland werd in vier jaar tijds een toename van 24% in het gebruik van "populaire" analgetica geconstateerd; tevens zijn er aanwijzingen voor een gelijktijdig toegenomen zelfmedicatie. De samenstelling van de gebruikte combinaties varieert sterk van land tot land (5).

Hoewel sommige van de meest gebruikte analgetica - zoals bijvoorbeeld acetylsalicylzuur (acetosal) - tevens antiflogistisch werken, verdient het aanbeveling een onderscheid te maken tussen primair analgetische geneesmiddelen (b. v. codeïne) en die, welke in de eerste plaats de ontstekingsreacties bij reumatische ziekten remmen (b. v. de fenylbutazongroep). De in dit overzicht genoemde stoffen worden naar hun bruikbaarheid als algemeen analgeticum beoordeeld.

Acetylsalicylzuur geniet een wijdverbreide populariteit. In de afgelopen jaren zijn de gevaren van acetosalvergiftiging door overdosering en de (zelden ernstige) allergische reacties¹ op salicylaten op de achtergrond geraakt door het ondubbelzinnig aantonen van lokale erosieve lesies in het maagdarmkanaal door het gebruik van acetosal. Hoewel bloeding uit het darmkanaal gewoonlijk het gevolg is van langdurig gebruik van aanzienlijke hoeveelheden van geneesmiddelen, die deze stof bevatten, zijn zelfs catastrofale maagbloedingen beschreven na het gebruik van één of twee tabletten. Deze bloedingen, die ook dikwijls zonder duidelijke ulceraties optreden, kunnen zowel abundant als occult zijn. Velen gebruiken 0,5 tot 1 gram acetosal ter leniging van hun nu en dan optredende pijn of vage klachten, meestal zonder dat zij hiervan subjectieve of objectieve nadelen ondervinden.

* Gedeeltelijk ontleend aan: L. Lasagna. Prescribers' Journal, 6, (1966), 33-37.

Acetylsalicylzuur is werkzaam bij bijna alle vormen van pijn, het toepassingsgebied is niet alleen tot een met het bewegingsapparaat samenhangende pijn beperkt.

De door acetosal veroorzaakte gastro-intestinale bijwerkingen heeft men op verschillende wijzen trachten te vermijden, b. v. door zouten te maken, zoals het calcium- of het aluminiumzout, dan wel door het met alkali te combineren (6). Een zgn. gebufferd acetosalpreparaat dient een voldoende hoeveelheid alkali te bevatten en het dient in opgeloste vorm te worden ingenomen; hierdoor wordt het gevaar voor gastro-intestinale beschadigingen verminderd, maar niet geheel opgeheven (7, 8). Omhulling van het tablet met een celluloseverbinding wordt eveneens tot de verbeteringen gerekend (8).

Leonards en Levy (9) wijzen erop, dat de mate van gastro-intestinaal bloedverlies door acetosal kan afhangen van de toedieningsvorm, van chemische veranderingen of van de toevoeging van bufferende stoffen. Deze factoren kunnen van invloed zijn op de concentratie van het opgeloste acetylsalicylzuur in het maagsap dat met de mucosa in contact is, op de grootte van het oppervlak van het slijmvlies dat met deeltjes acetosal in aanraking komt en op de duur van het contact. Leonards e. a. toonden in een proef bij 12 gezonde proefpersonen aan, dat tabletten met fijne deeltjes acetosal weliswaar sneller worden geresorbeerd dan tabletten met grove deeltjes, maar sterkere bloeding geven.

Davidson toonde bij honden de invloed van de bovengenoemde variabele factoren aan (10).

De invloed van de verschillende afleveringsvormen van acetylsalicylzuur op het optreden van bijwerkingen, de resorptiegraad en de werkzaamheid, is nog geenszins duidelijk en derhalve zijn de voordelen van een bepaalde vorm discutabel.

De acetylsalicylzuurgroep is waarschijnlijk als zodanig voor de analgetische werking belangrijk; natrium salicylaat is als analgeticum minder effectief dan acetosal (7).

Salicylamide, chemisch nauw verwant aan acetosal, is een zwak analgeticum. Er zijn nog weinig vergelijkende onderzoeken van de therapeutische werking met die van acetosal beschikbaar (6). Sommigen menen geen werking te zien (Red.).

Fenacetine en zijn metaboliët paracetamol worden veelvuldig als analgeticum gebruikt. Fenacetine genoot als bestanddeel van een groot aantal pijnbestrijdende combinaties sedert jaren grote populariteit en werd als een veilig geneesmiddel beschouwd. Als bijwerking werd soms een schadelijk effect op de rode bloedcellen waargenomen (met-hemoglobinemie, anemie).

Sedert publikaties van Spühler en Zollinger (11) in 1953 wordt er verband gelegd tussen het langdurig gebruik van aanzienlijke hoeveelheden fenacetine bevattende preparaten en het optreden van ernstige nierafwijkingen (interstitiële nefritis, papilnecrose).

Lasagna (7) prefereert als vervangingsmiddel voor acetosal paracetamol boven fenacetine, in het bijzonder, wanneer een antiflogistische werking kan worden gemist.

In een recent overzicht komt Shelley (5) tot de conclusie, dat de tot nu toe beschikbare klinische en experimentele onderzoeken geen basis vormen voor een ziektebeeld, dat men als "fenacetine-nefropathie" zou kunnen aanduiden. De meeste gegevens betreffen analgetische combinaties, die, naast fenacetine of derivaten daarvan, een antiphlogisticum bevatten. Bij de pogingen om fenacetine als een gemeenschappelijke oorzakelijke factor voor het ontstaan van nierafwijkingen aan te merken is geen aandacht besteed aan de andere stoffen in de combinaties en evenmin aan de verontreiniging met 4-chloor-

acetanilide (aanwezig bij de bereiding van fenacetine uit 4-nitro-chloorbenzeen).

Verdere onderzoeken kunnen misschien de veronderstelling bevestigen, dat acetosal, aminofenazon (Amidopyrine^(R)) of fenazon (antipyrine) afzonderlijk dan wel in combinaties, de nieren kunnen beschadigen, wanneer zij in grote hoeveelheden gedurende lange tijd worden gebruikt. Ook erfelijkheid, individuele verschillen in ontgiftingssnelheid, alsmede interactie van de componenten in analgetica-mengsels, worden als oorzakelijke factoren aangewezen. Als mechanismen voor het ontstaan van de nierafwijkingen worden lokale anoxemie ten gevolge van abnormale pigmenten, vaatspasmen, chronische algemene anoxemie, directe toxische werking, allergische reacties en verhoogde infectiegevoeligheid verondersteld. Voor geen dezer veronderstellingen bestaat voldoende bewijsgrond; noch het pathologisch-anatomische, noch het klinische beeld vertoont kenmerken, die het bestaan van een specifieke "analgetica-nefritis" aannemelijk maken.

Haley (12) wijst er in verband met het misbruik van analgetica op, dat de combinaties van land tot land verschillend zijn samengesteld. Behalve acetosal, fenacetine en coffeine kunnen zij o. a. antihistaminica, sympathicomimetica, fenazon (antipyrine), propyfenazon (isopropylantipyrine), codeïne, barbitalen, amfetaminen, dextro-propoxyfeen en fenaglycodol bevatten. Hij komt tot de conclusie, dat de chronische interstitiële nefritis niet alleen aan fenacetine kan worden toegeschreven, maar dat ook de andere componenten van de combinaties bij overmatig gebruik hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn.

Shelley (5) concludeert uit de beschikbare gegevens, dat fenacetine en paracetamol beide de levensduur van de erythrocyten verkorten (hemolyse), hetgeen bij patiënten met een normale hematopoëse geen nadelige gevolgen heeft. Het is niet bekend, hoe fenacetine en paracetamol aanleiding geven tot de vorming van abnormaal hemoglobine (methemoglobine, sulfhemoglobine); bij normale dosering treedt dit effect niet op. De verontreiniging 4-chlooracetanilide veroorzaakt in sterke mate deze bloedafwijkingen. Kinderen beneden de leeftijd van drie jaar zijn bijzonder gevoelig voor hemotoxische invloeden; alleen al om deze reden moet aan hen geen fenacetine of paracetamol worden gegeven. De aan fenacetine toegeschreven effecten op het centraal zenuwstelsel, zoals hardnekkige hoofdpijn, psychische stoornissen, afwijkingen in het EEG en convulsies, zijn uit onderzoeken afkomstig die het misbruik van analgetica-combinaties door veelal psychisch afwijkende patiënten betroffen en voor een oordeel over de bijwerkingen van fenacetine van weinig waarde zijn.

Door een - waarschijnlijk relatief kleine - groep mensen (5) met een bepaalde psychische structuur worden fenacetine bevattende analgetica voor andere dan de erkende therapeutische doeleinden gebruikt; dit misbruik kan extreme vormen aannemen (100-150 tabletten per week gedurende 15-20 jaar). Wilson (13) meent, dat fenacetine eigenschappen van een verslavende stof vertoont.

Gastro-intestinale bijwerkingen van fenacetine en paracetamol worden niet beschreven (5).

Hoewel het toeschrijven van nierbeschadiging aan een bepaald analgeticum op grond van de thans beschikbare gegevens prematuur moet worden geacht (5), wordt men toch geconfronteerd met het probleem dat men of beperking van de verkrijgbaarheid, of het risico van misbruik van analgetica moet accepteren. In verschillende landen zijn maatregelen genomen om het gebruik van fenacetine te beperken. In Zwitserland waarschuwen de autoriteiten tegen het langdurig gebruik van analgetica; de Amerikaanse Food and Drug Administration stelde nieuwe instructies voor fenacetine bevattende preparaten op. Enge-

land volgde dezelfde lijn. Een redactioneel artikel in de Brit. med. Journal raadt het gebruik van fenacetine bevattende farmaca bij diabetes en nierlijden af. In Nederland werd door de Overheid een waarschuwing op de verpakking van fenacetine bevattende analgetica verplicht gesteld².

Door fenacetine als oorzaak van (nier-)afwijkingen te brandmerken, ontstaat het gevaar, dat andere analgetica, ten onrechte, als veilig worden beschouwd.

Het overmatig gebruik, niet de mogelijke schadelijke bijwerkingen van een bepaalde analgetische stof of van een combinatie van analgetica, is hier het centrale probleem (5).

Aminofenazon (Amidopyrine^(R), Pyramidon^(R)) heeft een minstens even goede analgetische, antipyretische en antiflogistische werking als acetosal, doch de toepassing als algemeen analgeticum wordt ont-raden. Omdat het agranulocytose kan veroorzaken, wordt het gebruik sedert 1930 sterk beperkt. Toepassing is alleen verantwoord in die gevallen, waarbij men met andere, veiliger geneesmiddelen het doel niet bereikt (6).

Codeïne en dihydrocodeïne³ worden, waarschijnlijk alleen al om de verdoovende eigenschappen, door velen beschouwd als krachtige analgetica, die effectiever zouden zijn dan de hierboven genoemde stoffen. Codeïne heeft in de gebruikelijke klinische dosering van 20 - 30 mg, gemiddeld geen groter pijnstillend effect dan acetosal. Het gebruik van codeïne gaat vaak gepaard met bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid en bezwaren van de kant van het maagdarmkanaal. Het gevaar voor verslaving door codeïne is theoretisch aanwezig, uit de praktijk is een klein aantal gevallen bekend. Aangezien codeïne niet antipyretisch werkt en geen ulcera van het maagdarmkanaal veroorzaakt, komt het voor pijnbestrijding in aanmerking in die gevallen, waarin men het risico van gastro-intestinale bloedingen en het maskeren van klinische verschijnselen (invloed op het temperatuurverloop) wil vermijden. Dihydrocodeïne werkt bij vergelijking op gewichtsbasis misschien iets krachtiger dan codeïne, maar dit verschil is niet groot. In doses van 30 mg werkt dihydrocodeïne goed analgetisch; het veroorzaakt vaker verslaving dan codeïne (14) en de bijwerkingen zijn dezelfde (15).

Dextropropoxyfeen (-HCl = Dolorphen^(R)) is een derivaat van methadon (methadon en morfine hebben klinisch dezelfde werkingen en bijwerkingen) (16), dat in vergelijking met codeïne per milligram minder werkzaam blijkt maar wel codeïne-achtige bijwerkingen vertoont. Evenals bij codeïne treedt verslaving praktisch niet op. Dextropropoxyfeen kan worden gebruikt, indien acetylsalicylzuur, paracetamol en codeïne gecontra-indiceerd of niet voorhanden zijn. Zelden worden echter resultaten gezien wanneer de pijnstillende werking van andere geneesmiddelen ontoereikend bleek (7).

Ethoheptazine, een van pethidine afgeleide verbinding, heeft wel analgetische, maar geen antipyretische, antiflogistische of sederende eigenschappen. Het zou geen verslaving veroorzaken. In een gecontroleerd dubbelblind onderzoek bleek het pijnstillend effect van een combinatie van 150 mg ethoheptazine en 650 mg acetosal equivalent te zijn aan dat van de combinatie van 32 mg codeïne en 650 mg acetosal. Ethoheptazine is ter bestrijding van niet ernstige pijn bruikbaar (17). Doses boven 3 - 4 maal daags 150 mg worden afgeraden, omdat er aanwijzingen voor cumulatieve toxiciteit bestaan, die o. a. in hoofdpijn, duizeligheid en visusstoornissen tot uiting komen (18). In Nederland is ethoheptazine alleen gecombineerd met acetosal ver-

krijgbaar (Zamintol^(R)).

Indometacine is, evenals acetosal, zowel een analgeticum als een antiphlogisticum. Het analgetisch effect van indometacine komt vooral bij spondylitis ankylopoietica en arthrosis deformans tot uiting en in het bijzonder ook bij jicht. De bijwerkingen zijn duidelijk van de dosis en van de toedieningsvorm (capsules of dragees) afhankelijk en kunnen in enkele tientallen procenten van de behandelde gevallen optreden. De meest voorkomende bijwerking is een (soms zeer hevige) hoofdpijn; verder komen voor gastro-intestinale klachten (diarree), duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd. Ook na toediening in capsules wordt het ontstaan van peptische ulcera gemeld; het blijft onverstandig dit geneesmiddel aan patiënten met een ulcuslijden voor te schrijven of de therapie voort te zetten wanneer de patiënt maagklachten krijgt.

De genoemde eigenschappen maken indometacine ongeschikt als analgeticum voor algemeen gebruik.

Fenylbutazon en de daarmee verwante stoffen dienen niet ter bestrijding van pijn in het algemeen gebruikt te worden omdat zij vaak tot maagdarfstoornissen en soms tot agranulocytose aanleiding geven. De antiflogistische en antipyretische eigenschappen kenmerken deze stoffen in de eerste plaats als antirheumatica.

In het algemeen dienen combinaties van analgetica vermeden te worden. Acetosal met codeïne of paracetamol met codeïne kunnen echter bij sommige patiënten een verlichting van pijn veroorzaken, die met de toediening van de enkelvoudige stoffen alléén niet kan worden bereikt. De combinatie van acetosal (of paracetamol) met een barbitaal - met als doel tevens sedering - kan voor sommige patiënten geïndiceerd zijn. Bij sommige, aan dysmenorrhoea lijdende patiënten, zijn mengsels van acetosal en fenacetine met of codeïne of dextro-amfetamine populair, vermoedelijk omdat de pijnstillende werking met een stemming en prestatie beïnvloedend effect op het centrale zenuwstelsel samengaat.

De mogelijkheid van verslaving en gewenning blijft bij toepassing van combinaties bestaan. Dit geldt zeker niet alleen voor codeïne of amfetamine bevattende combinaties.

De toxiciteit van combinaties berust waarschijnlijk op een summatie van die der componenten; klinisch ontstaat een gemengd beeld van bijwerkingen (19).

Rest de vraag of door het gebruik van een combinatie van subnormale hoeveelheden van de werkzame stoffen een betere therapeutische werking wordt verkregen en het risico ten aanzien van ongewenste bijwerkingen wordt verminderd. Het eerste is waarschijnlijk bij sommige combinaties het geval, het laatste is niet bewezen (6).

Conclusie

In de meeste gevallen is het verstandig te trachten pijn met enkelvoudige geneesmiddelen te bestrijden. Indien deze enkelvoudige medicatie onvoldoende resultaat heeft, kan op combinaties worden overgegaan. Het overmatige, ongecontroleerde gebruik van samengestelde analgetica wordt niet alleen met ernstige nierafwijkingen, maar bovendien ook met afwijkingen in het maagdarmkanaal (bloedingen) in verband gebracht.

Zoals bekend, kan de kleur of vorm van tabletten of capsules sommige patiënten suggestief beïnvloeden. Soms kan de arts - vooropgesteld natuurlijk dat hij bekend is met de aard van deze effecten - van het placebo-effect een gerechtvaardigd gebruik maken.

Literatuur

- (1) Schreiner, G.E. Ann.Int.Med., 57, (1962), 1047.
- (2) Ross, P. J.College Radiol.Australia, 7, (1963), 28.
- (3) Harvald, B. en E. Clausen. Lancet, II, (1960), 767.
- (4) Pletscher, A. Bull.Schweiz.Acad.med.Wissensch., 14, (1958), 100.
- (5) Shelley, J.H. Clin.Pharmacol.& Therap., 8, (1967), 427.
- (6) Gaarenstroom, J.H. Ned.T.v.Geneesk., 109, (1965), 641.
- (7) Lasagna, L. Prescr. J., 8, (1966), 33.
- (8) Stubbé, L.T.F.L. Drug induced diseases (1962), 145, v.Gorkum, Assen.
- (9) Leonards, J.R. en G. Levy. Clin.Pharmacol.& Therap., 8, (1967), 400.
- (10) Davidson, C.e.a. Clin.Pharmacol.& Therap., 7, (1966), 239.
- (11) Spühler, D. en K.U. Zollinger. Zeitschr.klin.Med., 151, (1953), 1.
- (12) Haley, J. J.of New Drugs, 6, (1966), 193.
- (13) Wilson, C.W.M. Proc.Roy.Soc.Med., 58, (1965), 405.
- (14) Pharm.Rev., 10, (1964), 47.
- (15) Lancet, II, (1966), 620.
- (16) Beaver, W.T.e.a. Clin.Pharmacol.& Therap., 8, (1967), 415.
- (17) Modell, W. Drugs of choice (1965), 224, Mosby Cy., St.Louis.
- (18) New Drugs (1966), 175, Amer.med.Ass., Chicago.
- (19) Boyd, E.M. Toxicol.Appl.Pharmacol., I, (1959), 258.
- (20) Acta med.Scand., 174, (1963), suppl. 405.

Opmerkingen van de Redactieraad:

1. Bouma beschrijft trombocytopenie na het gebruik van acetosal.
(Bouma, H.G.D., Diss. Groningen 1966)
2. Grimlund beschreef het misbruik van uitsluitend fenacetine door bewoners van Huskvarna-Zweden (20). Het onderzoek van het verloop van de bij deze mensen voorkomende nierziekten kan wellicht belangrijke resultaten opleveren.
In Zweden is fenacetine thans slechts op recept verkrijgbaar. De gegevens, die Bengtsson op het nefrologencongres te Washington in 1966 naar voren bracht en die wijzen zowel op een teruggang van het aantal nieuwe gevallen van nierafwijkingen, als op een minder ernstig verloop daarvan, zijn in dit verband belangwekkend.
3. In Nederland wordt zelden dihydrocodeïne, doch veelal hydrocodon gebruikt.