

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. 18

23 november 1967.

DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN DE STATUS EPILEPTICUS*

Status epilepticus (gekenmerkt door kort op elkaar volgende insulten, waarbij het bewustzijn zich tussen de aanvallen niet of onvolledig herstelt) kan door een plotselinge verandering in de anti-epileptische therapie, door intercurrente infecties, schedeltrauma of hersenoedeem ontstaan. Het is een ernstige, levensbedreigende en soms fataal verloopende toestand, die tot langdurige anoxemie met hersen- en myocardbeschadiging kan leiden en het risico van uitwendig lichamelijk letsel inhoudt. Zo snel mogelijk moet een adequate behandeling worden ingesteld, die gericht is op het voorkómen van verdere aanvallen, het verzekeren van de zuurstofvoorziening, het handhaven van de normale stofwisseling en tenslotte op het doen terugkeren van het bewustzijn. De arts, die als eerste de patiënt ziet, moet onmiddellijk met de behandeling beginnen en niet op het vervoer naar een ziekenhuis wachten (voor het vervoer verdient een met een zuurstofapparaat uitgeruste ziekenauto de voorkeur). De luchtwegen moeten door een adequate houding van de patiënt vrij blijven; soms zijn kunstmatige ademhaling en de toediening van zuurstof nodig. In de kliniek dient in de eerste plaats de oorzaak van het ontstaan van de status epilepticus te worden behandeld; later moet de patiënt zo nodig op een anticonvulsieve therapie worden ingesteld.

Geneesmiddelen. Gewoonlijk worden voor de behandeling van een status epilepticus barbituraten, fenytoïne, chloralhydraat, diazepam en paraldehyde gebruikt. Gecontroleerde vergelijkende onderzoeken over de werkzaamheid van deze geneesmiddelen zijn niet bekend. Voor de bepaling van de juiste behandelingswijze kunnen bijzonderheden over de behandeling van een vroeger opgetreden status epilepticus van nut zijn. Barbituraten. Fenobarbital (-natrium) kan in een dosis van 100 tot 150 mg intramusculair worden gegeven. Dit kan, vooral wanneer de patiënt voordien reeds barbituraten heeft gebruikt, ademhalingsdepressie tot gevolg hebben; de bewusteloosheid kan langer aanhouden. Een combinatie van 200 mg barbital en 200 mg aprobarbital in 2 ml oplosmiddel¹ kan intraveneus worden ingespoten. De gebruikelijke dosis voor volwassenen is één ampul van 2 ml; deze injectie kan eventueel worden herhaald. Fenytoïne-natrium veroorzaakt relatief minder ademhalingsstoornissen dan fenobarbital. Het wordt in een dosis, variërende van 250 mg tot

* Gedeeltelijk ontleend aan: Drug Therap. Bull., 4, (1966), 1-2.

1500 mg per 24 uur, intramusculair toegediend, maar is waarschijnlijk bij intraveneuze toediening werkzaam (1)². Bij volwassenen (2) is de dosering 50 mg per minuut tot een totale hoeveelheid van 500 mg; de toediening mag worden herhaald, wanneer de insulten voortduren. De sterk alkalische oplossing moet langzaam worden ingespoten. Unger (3) en Gellerman (4) beschrijven hartstilstand en dodelijk verlopende ventrikel-fibrillatie na intraveneuze toediening van fenytoïne-natrium in doseringen van 125 resp. 50 mg per minuut. Hoewel de beschreven patiënten ernstige hartafwijkingen hadden (fenytoïne werd ter bestrijding van aritmieën toegediend) en het ziektebeeld door diabetes, sepsis of longoedeem werd gecompliceerd, kan een samenhang tussen de intraveneuze injectie van fenytoïne-natrium en de fatale verstoring van de hartfunctie niet worden uitgesloten, hetgeen tot voorzichtigheid maant. Mc William (5) paste deze techniek toe bij 11 kinderen en bracht de insulten hiermee binnen 10 minuten onder controle.

Paraldehyde (6) is een relatief veilig geneesmiddel; wordt het als enig geneesmiddel gebruikt, dan kan aan volwassenen intramusculair 8-10 ml per uur worden gegeven (of 5 ml per half uur). Een dergelijke dosering kan eveneens in een druppelinfuus - bevattende 18 ml paraldehyde op 540 ml isotonische zoutoplossing of een 5% glucoseoplossing - worden gegeven. Whitty en Taylor (7) gaven een overzicht van 25 gevallen van status epilepticus en bevelen op grond van de goede resultaten paraldehyde sterk aan; dit onderzoek vond plaats vóórdat het fenytoïne algemeen intraveneus werd gebruikt. Paraldehyde heeft slechts een geringe invloed op de ademhaling. Het kan steriele abcessen veroorzaken, zodat één dosis beter over 2 of 3 verschillende injectieplaatsen kan worden verdeeld. Blootgesteld aan de lucht gaat paraldehyde snel over in azijnzuur, zodat er steeds een anti-oxydans aan wordt toegevoegd (8); het kan plastic spuiten en rubberstoppen aantasten. Paraldehyde moet daarom in ampullen worden afgeleverd en met een glazen spuit worden toegediend. Er zijn enkele gevallen met dodelijke afloop na het gebruik van paraldehyde beschreven, die echter niet duidelijk kunnen worden verklaard (9). Overdosering met paraldehyde kan tot ernstige metabole acidose leiden. De combinatie van paraldehyde met alcoholgebruik kan dodelijke gevolgen hebben (10).

Chloralhydraat kan bij kinderen in een dosis van $\frac{1}{2}$ tot 1 gram rectaal als clysmā worden toegediend.

Diazepam (Valium^(R)) kan in doses van 10 tot 20 mg intraveneus worden gegeven (11), zonodig gevolgd door 20 mg intramusculair of in een i.v. druppelinfuus; bij kinderen tot de leeftijd van een jaar 6 mg en bij oudere kinderen 10 mg i.v. of i.m. (12).

Anderen geneesmiddelen. Wanneer de status epilepticus blijft voortduren en met hersenoedeem gepaard gaat, kan dehydratie nuttig zijn. Carter (13) gebruikte bij 57 patiënten met status epilepticus met succes intraveneus ureum; bij drie van hen recideerden de aanvallen evenwel 4-18 uur na de behandeling. Ureum wordt meestal - afhankelijk van de toestand - in een oplossing gegeven waarvan de sterkte varieert van 4% tot 30%; als oplosmiddel dient 5-30% dextrose of invertsuiker. De sterke ureumoplossing van 30% mag niet sneller dan met 60 druppels per minuut worden toegediend (14). Ureum diffundeert snel door de celwand zodat de osmotische werking in de bloedbaan slechts van korte duur is. Infusie van 20% mannitoloplossing ontplooit een langer durende werking (15). In zeer ernstige gevallen kunnen pentothiobarbital (-natrium) (16) of speerrelaxantia, zoals tubocurarine, intraveneus worden gebruikt, maar een dergelijke behandeling is gecontraïndiceerd, wanneer de mogelijkheid voor continue kunstmatige ademhaling ontbreekt. Het intraveneus toedienen van lidocaine, van 95% zuurstof met 5% koolzuur en van bromiden geeft minder goede resultaten, dan de reeds genoemde wijzen van behandeling. Soms kan het afnemen van 10-20 ml liquor door een lumbaalpunctie een status epilepticus beëindigen.

Conclusie. Status epilepticus is een kritieke toestand, die derhalve onmiddellijk moet worden behandeld, indien mogelijk voordat de patiënt naar het ziekenhuis wordt overgebracht. Fenobarbital kan i.m. worden toegediend, maar intraveneus toegediende fenytoïne is waarschijnlijk effectiever. Een zo hoog mogelijke dosering is van essentieel belang. Ampullen met fenytoïne zouden altijd bij de gebruikelijke "eerste hulp" benodigdheden aanwezig moeten zijn. Paraldehyde is goed werkzaam, maar vertoont soms min of meer ernstige bijwerkingen.

1. Injectio barbamini: een oplossing van 10% barbital (allylisopropylbarbituurzuur) en van 10% aprobarbital (diethylbarbituurzuur).
2. Fenytoïne-natrium pro injectione: Epanutin(R), flacons à 250 mg difenylhydantoïne en 5 ml oplosmiddel.

LITERATUUR:

- (1) Neurology, 16, (1966), 288.
- (2) Ziegler, D.K. 'Drugs of choice', (1964), 299, Ed. W. Modell, C. V. Mosby, St. Louis, 1964.
- (3) Unger, A. H. en H. J. Sklaroff. J. A. M. A., 200, (1967), 335.
- (4) Gellerman, G. L. en C. Martinez. J. A. M. A., 200, (1967), 337.
- (5) Mc William, P. K. A. Lancet, II, (1958), 1147.
- (6) Williams, D. Brit. med. J., I, (1965), 532.
- (7) Whitty, C. W. M. en M. Taylor. Lancet, II, (1949), 591.
- (8) Brit. med. J. Annotation, I, (1956), 622.
- (9) Hayward, J. N. en B. R. Boshell. Amer. J. Med., 23, (1957), 965.
- (10) Meyler, L. 'Side effects of drugs', vol. V, Excerpta Medica Foundation/Amsterdam, (1966), 44.
- (11) Prensky, A. L., M. C. Raff, M. J. Moore en R. S. Schwab. New Engl. J. Med., 276, (1967), 779-784.
- (12) Gastaut, H. e.a. Epilepsia, 6, (1965), 167.
- (13) Carter, C. H. Epilepsia, 3, (1962), 198.
- (14) Martindale, Extra Pharmacopoeia, 25th ed., (1967), 1470.
- (15) Barry, K. G. en A. R. Berman. New Engl. J. Med., 264, (1961), 1085.
- (16) James, J. L. en C. W. M. Whitty. Lancet, II, (1961), 239.

OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES VAN DE HUID DOOR NEOMYCINE *

Uit de toename van het aantal meldingen van contactdermatitis na het uitwendig gebruik van neomycine, kan men opmaken dat de overgevoeligheid voor dit veel gebruikte antibioticum een groter probleem is dan tot dusverre werd vermoed. Neomycine is een bestanddeel van talloze combinatiepreparaten voor uitwendig gebruik bij huid-, oor- en ooginfecties. Hoewel adviseurs van de Medical Letter slechts een enkele maal allergische reacties tengevolge van uitwendig gebruik van neomycine zagen, zijn de meeste klinici en onderzoekers, die door de Medical Letter hierover speciaal werden geraadpleegd, van mening, dat de door dergelijke preparaten veroorzaakte reacties frequent voorkomen.

D. Munro-Ashman (1) berichtte, dat bij 10% van de patiënten met contactdermatitis van overgevoeligheidsreacties door neomycine sprake is; bij 38 van de 78 patiënten met allergische reacties op uitwendig toegediende geneesmiddelen werd neomycine-overgevoeligheid aangetoond (2).

O. C. Jensen e.a. (3) namen 12 gevallen van contactdermatitis waar bij patiënten, die voor otitis externa met neomycinepreparaten waren behandeld. Deze auteurs nemen aan, dat het uitwendig gebruik van neomycine voor dergelijke infecties zelfs een van de meest voorkomende oorzaken van contactdermatitis van de uitwendige gehoorgang is.

Sensibilisering blijkt bijzonder vaak verband te houden met het langdurig gebruik van neomycine bij de behandeling van ulcera cruris (4). N. Hjorth en K. Thomsen (5) vermelden, dat bij 10% van alle eczeempatiënten en bij 26% van de patiënten met eczema varicosum, overgevoeligheid voor neomycine door middel van lapjesproeven kon worden aangetoond. (Een werkwijze voor het uitvoeren van lapjesproeven voor neomycine-overgevoeligheid wordt door E. Epstein beschreven (6).) Overgevoeligheidsreacties werden ook waargenomen na behandeling van blepharitis met ophthalmologische preparaten voor uitwendig gebruik (4). De corticosteroiden in de corticosteroid-neomycine mengsels,

* Ontleend aan: The Medical Letter, 9, (1967), 71-72.

die voor de behandeling van dergelijke infecties vaak worden gebruikt, kunnen het ontstaan van overgevoeligheid en het optreden van allergische reacties door neomycine niet verhouden. De lokaal toegepaste corticosteroiden kunnen het klinische beeld van een neomycinesensibilisatie dusdanig wijzigen, dat de werkelijke toestand niet wordt onderkend en de therapie - zélf oorzaak van de verschijnselen - wordt voortgezet.

Reacties op neomycine kunnen een specifieke dermatitis in een allergische contactdermatitis doen omslaan, waarbij het ziektebeeld nauwelijks verandert. Hardnekkige dermatitis en otitis externa zullen eerder door het staken van de neomycinetoediening, dan door een voortgaande behandeling verbeteren. Wanneer er eenmaal overgevoeligheid voor neomycine is ontstaan, kan lokale, parenterale of orale toediening van streptomycine, kanamycine of viomycine - die groepsovergevoeligheid met neomycine kunnen vertonen - tot overgevoeligheidsreacties aanleiding geven. Dit geldt eveneens voor framycetine, dat grotendeels bestaat uit het, in de meeste neomycinepreparaten voorkomende, neomycine-B (Red.).

Indicaties voor het uitwendig gebruik van antibiotica. Hoewel er tegen neomycine resistente stafylokokken zijn waargenomen (7), acht men neomycine over het algemeen werkzaam tegen stafylokokken en tegen de meeste Gramnegatieve micro-organismen. Het is tegen streptokokken minder werkzaam dan tegen stafylokokken en het wordt gewoonlijk in preparaten voor uitwendig gebruik met bacitracine, tyrothricine of andere, tegen streptokokken meer actieve geneesmiddelen gecombineerd (8). In bepaalde gevallen moet het daarbij werkzame antibioticum peroraal of parenteraal worden toegediend, zoals bij huidinfecties door bèta-hemolytische streptokokken (vooral wanneer daarbij ook koorts, glomerulonefritis of algemene symptomen optreden), in alle gevallen van erysipelas en ook bij minder ernstige of uitgebreide, door infectie gecompliceerde huidaandoeningen.

Tetracycline bevattende huidpreparaten hebben een breed werkingsspectrum en veroorzaken zelden allergische reacties. Oxychinolinen, zoals joodchlooroxychinoline (Vioform^(R)) en chloorquinaldol (Sterosan^(R)) hebben eveneens een breed werkingsspectrum en veroorzaken zelden overgevoeligheidsreacties. Wanneer, zoals vaak bij otitis externa, Pseudomonas het pathogene agens is, moeten polymyxine B bevattende preparaten worden gebruikt. De chemische structuur, de werkzaamheid en het werkingsspectrum van gentamycinesulfaat gelijken op die van neomycine, maar gentamycinesulfaat veroorzaakt voor zover bekend minder allergie; groepsovergevoeligheid voor gentamycine is niet bekend. Het is eveneens actief tegen vele Pseudomonas aeruginosa stammen (9).

Conclusie. Het uitwendig gebruik van neomycine moet in het algemeen worden beperkt. Bij lichtere huidinfecties, die over het algemeen vanzelf genezen, is het uitwendig gebruik van antimicrobiële preparaten niet nodig en waarschijnlijk ook weinig zinvol. Bij ernstige en uitgebreide infecties is veelal een orale of parenterale therapie vereist. Wanneer een uitwendig preparaat noodzakelijk wordt geacht, moet neomycine alleen dan worden gebruikt, wanneer men de risico's van de overgevoeligheid veroorzakende eigenschappen tegen de te verwachten therapeutische voordelen heeft afgewogen; met het oog op het sensibiliserend vermogen van neomycine zijn andere uitwendig te gebruiken geneesmiddelen, zoals tetracycline te verkiezen (10).

LITERATUUR:

- (1) Munro-Ashman, D. Brit. J. Clin. Pract., 17, (1963), 537.
- (2) Epstein, E. J. A. M. A., 198, (1966), 517.
- (3) Jensen, O. C. e.a. J. A. M. A., 195, (1966), 131.
- (4) Kirton, V. en D. Munro-Ashman. Lancet, I, (1965), 138.
- (5) Hjorth, N. en K. Thomsen. Acta Allerg., 21, (1966), 487.
- (6) Epstein, E. Arch. Derm., 91, (1965), 50.

- (7) Anthony, B. F. e.a. Amer. J. Dis. Child., 113, (1967), 664.
- (8) Medical Letter, 9, (1967), 15.
- (9) Medical Letter, 9, (1967), 33.
- (10) "Contactovergevoeligheid voor neomycine en het patroon van de daarbij voorkomende groepsovergevoeligheid", Boonen, W. en J. W. v. Waveren Hogervorst. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 108, (1964), 300.