

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 2, nr. 7

29 maart 1968.

PENTAZOCINE *

Pentazocine (Fortral^(R)) is een nieuw, van de "morfine-antagonist" nalorfine afgeleid analgeticum, dat niet onder de Opiumwet valt. Het kan - mits voldoende hoog gedoseerd - in dezelfde mate als morfine en morfine-vervangende stoffen pijnstillend werken. Het geneesmiddel heeft, hoewel in zwakkere mate, tevens eenzelfde antagonistische werking als nalorfine¹. Pentazocine (Fortral^(R)) is alleen voor parenteraal gebruik beschikbaar.

Door talrijke klinische onderzoeken, waaronder een aantal, waarbij van controlegroepen gebruik werd gemaakt, is de analgetische werkzaamheid van pentazocine aangetoond; de daarbij gebruikte doses waren echter vaak hoger dan die, welke door de fabrikant worden aanbevolen. Men was van oordeel, dat pentazocine bij pijnen van verschillende genese even werkzaam was als morfine en pethidine (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Als regel wordt met 10-15 mg morfine of met 60-70 mg pethidine maximale pijnstilling bereikt. Bij hogere doses stijgt de kans op bijwerkingen maar wordt de analgetische werking niet sterker. Hoewel sommige patiënten niet meer dan 30 mg pentazocine nodig zullen hebben, maken zowel de gepubliceerde onderzoeken als de ervaringen van adviseurs van The Medical Letter het aannemelijk, dat om de maximale pijnstillende werking van morfine of pethidine te kunnen evenaren, pentazocine in doses van 40 tot 60 mg moet worden toegediend.

Gevolgen van voortgezet gebruik.

Gezien de relatief geringe klinische ervaring kan men slechts spreken van de indruk, dat gewenning voor pentazocine langzamer ontstaat dan voor morfine en de morfine-vervangingsmiddelen, maar er zijn nog geen gecontroleerde onderzoeken gepubliceerd, die deze indruk kunnen bevestigen. Bij onderzoeken met eertijds aan opiaten verslaafde personen bleek pentazocine geen verslaving zoals door morfine te veroorzaken, hoewel in één geval lichte abstinentieverschijnselen werden opgemerkt (8); in Amerika is het geneesmiddel evenmin

* Ontleend aan: The Medical Letter, 9, (1967), 95-96.

De inhoud van het Geneesmiddelenbulletin geeft niet noodzakelijkerwijze de persoonlijke mening van ieder Redactielid weer.

als elders in de wereld aan de voor verdovende c.q. verslavende far-
maca geldende restricties gebonden. In Nederland valt pentazocine
niet onder de Opiumwet. Hoewel pentazocine in Amerika als "non-
addicting" geneesmiddel wordt beschreven (9, 10, 11) kan men dit
slechts met grote terughoudendheid aanvaarden. Pentazocine is che-
misch nauw aan morfine verwant; het is denkbaar, dat bij een gebruik
op uitgebreide schaal een verslavende werking aan het licht zou kun-
nen treden.

Bijwerkingen.

Pentazocine is volgens gegevens, verkregen uit adequate onderzoe-
kingen niet vrij van de overige ongewenste werkingen, zoals die bij
het gebruik van morfine voorkomen. Wanneer morfine en pentazocine
in doses worden gegeven, die een gelijke mate van analgesie veroor-
zaken, veroorzaakt pentazocine in minstens dezelfde mate als morfine
en vervangingsmiddelen van morfine sedering, duizeligheid, onzekere
gang, misselijkheid, braken en zweten (12, 13). Wellicht treden maag-
darmstoornissen, spasmen van de galwegen en urineretentie bij kli-
nisch gebruik van pentazocine minder vaak op dan bij de toepassing
van morfine; dit vermoeden dient echter nog door adequate onder-
zoekingen te worden bevestigd.

Depressie van het ademhalingscentrum.

Pentazocine veroorzaakt een even sterke ademhalingsdepressie als
de voor eenzelfde mate van pijnstilling benodigde dosis van morfine
of de synthetische vervangingsmiddelen daarvan². Uit enkele onder-
zoekingen bleek, dat 20 mg pentazocine een gemiddeld even sterke
ademhalingsdepressie veroorzaakt als 10 mg morfine; de remming
is aanvankelijk sterker, doch neemt sneller af dan die door morfine
(14). Deze dosering van 20 mg pentazocine is veel lager dan de dosis
pentazocine (40-60 mg), die nodig is om een pijnstilling te bereiken,
zoals met 10 mg morfine wordt verkregen (1, 14).

De invloed van tijdens de partus toegediende pentazocine op de foetus
is niet zeker; met name zijn er nog onvoldoende gegevens over de
mate waarin pentazocine de placenta passeert (15). Bij een onderzoek
over de werking van pentazocine tijdens de partus (5) werden geen
veranderingen van het foetale electrocardiogram en van de foetale
hartfrequentie waargenomen; de aard van dit onderzoek liet evenwel
geen conclusies toe ten aanzien van de mogelijkheid van ademhalings-
depressie.

Antagonisten van morfine en morfinederivaten, zoals nalorfine hydro-
chloride (Nalorphine HCl, N.C.F. (R)) en levallorfan (16) zijn niet in
staat de door pentazocine veroorzaakte ademhalingsdepressie op te
heffen, hetgeen voor bepaalde patiënten een ernstig nadeel betekent.
De werkzaamheid van analeptica ter bestrijding van de door pentazo-
cine veroorzaakte ademhalingsdepressie wordt nog onderzocht.

Pentazocine veroorzaakt niet die ernstige orthostatische hypotensie,
die door andere, als analgeticum gebruikte, stoffen zoals levomepro-
mazine (Nozinan^(R)) kan ontstaan; pentazocine veroorzaakt integen-
deel vaak een verhoging van de bloeddruk.

Pentazocine geeft in doses kleiner dan 40 mg niet die onaangename
dysforische psychische effecten (angst, hallucinaties, misselijkheid,
duizeligheid en slaapstoornissen), die het gebruik van nalorfine als
analgeticum uitsluiten (17, 18). Eénmalige doses van 60 mg of meer
hebben nu en dan psychotomimetische reacties tengevolge, die als
"vreemde" of onheilspellende gevoelens worden ondervonden en door
ontstemmingstoestanden, onzinnige gedachteninhouden of zinsbegoo-
chelingen en hallucinaties worden gekenmerkt. Deze reacties ver-

dwijnen spontaan en reageren meestal goed op het geruststellen van de patiënt. Pentazocine kan, evenals andere "morfine-antagonisten", zoals nalorfine, bij een aan verdovende middelen verslaafde patiënt een acuut abstinentie- of onthoudingssyndroom provoceren. Of en in welke mate deze reacties optreden hangt zowel af van de omvang van het voorafgaande gebruik van verdovende middelen als van de toegediende doses pentazocine. Pentazocine is geen sterke "morfine-antagonist" en kan als zodanig niet therapeutisch worden gebruikt.

Wijze van toediening en dosering.

Pentazocine is verkrijgbaar als oplossing, bevattende 30 mg/ml voor subcutane, intramusculaire of intraveneuze injectie. De fabrikant beveelt als gemiddelde dosis 30 mg aan, om de 3 of 4 uur toe te dienen. Hoewel wordt aangegeven, dat voor de meeste patiënten voor het bereiken van de gewenste pijnstilling niet meer dan 3 x 30 mg per dag nodig is, waren in enkele gevallen doses van 60 mg vereist. De dosis van 30 mg kan dus onvoldoende zijn. Voor vrouwen tijdens de partus wordt door de fabrikant 30 mg intramusculair of 20 mg intraveneus aanbevolen. De invloed, die pentazocine op kinderen beneden de leeftijd van 12 jaar uitoefent, is nog niet voldoende bekend.

Conclusie.

In het algemeen kan men met pentazocine, mits voldoende hoog gedoseerd, een even goede pijnstilling bereiken als met morfine en de ter vervanging van morfine gebruikte analgetica. Herhaalde toepassing veroorzaakte tot dusverre geen verslaving, waardoor het geneesmiddel vooral bij de behandeling van chronische pijn bruikbaar is. Door pentazocine kunnen een sterkere ademhalingsdepressie en meer bijwerkingen worden veroorzaakt, dan door de voor een gelijkwaardige pijnstilling benodigde doses morfine en pethidine. Vooralsnog is er geen reden, om voor de behandeling van acute, hevige pijn pentazocine boven morfine of pethidine te prefereren. Pentazocine is in Nederland niet aan de voor verdovende middelen geldende bepalingen onderworpen.

Opmerkingen van de Redactiestaf:

1. Nalorfine is een "morfine-antagonist", d.w.z. een dosis van ongeveer 10 mg kan de meeste effecten (zoals analgesie, euforie, ademhalingsdepressie, emetische werking, remming van de darmmotiliteit, hypothermie en miosis) van morfine en morfinederivaten doen verdwijnen; bij personen, die aan opiaten of aan (semi) synthetische morfine-ervangingsmiddelen zijn verslaafd, kan de toediening van 1-3 mg in zeer korte tijd een onthoudingssyndroom veroorzaken (19).
2. Er zij opgemerkt dat de morfine-ervangingsmiddelen niet alle in dezelfde mate de ademhaling beïnvloeden.

Literatuur:

- (1) Keats, A. S. en J. Telford. J. Pharmacol. Exp. Ther., 143, (1964), 157.
- (2) Sadove, M. S. en R. C. Balagot. J. A. M. A., 193, (1965), 887.
- (3) Beaver, W. T. e. a. Clin. Pharmacol. Ther., 7, (1966), 740.
- (4) Freedman, H. e. a. New York State J. Med., 67, (1967), 2849.
- (5) Filler Jr., W. W. en N. W. Filler. Obs. & Gyn., 28, (1966), 224.
- (6) Ende, M. J. Amer. Geriat. Soc., 13, (1965), 775.
- (7) Hinshaw, J. R. e. a. Amer. J. Med. Sci., 251, (1966), 57.
- (8) Fraser, H. F. en D. E. Rosenberg. J. Pharmacol. Exp. Ther., 143, (1964), 149.
- (9) De Kornfeld, T. J. Clinical Med., 73, (1966), 21.
- (10) Lasagna, L. Pharmacol. Rev., 16, (1964), 47.
- (11) Harris, L. S. en A. K. Pierson. J. Pharmacol. Exp. Ther., 143, (1964), 141.

- (12) Dobkin, A. B. en J. P. G. Su. Clin. Pharmacol. Ther., 7, (1966), 648.
- (13) Scott, R. e.a. Clin. Trials J., 3, (1966), 395.
- (14) Bellville, J. W. en J. Green. Clin. Pharmacol. Ther., 6, (1965), 152.
- (15) Beckett, A. H. en J. F. Taylor. J. Pharm. Pharmac., 19, (1967), 50 S.
- (16) The Medical Letter, 5, (1963), 51.
- (17) Lister, R. E. J. Pharm. Pharmac., 18, (1966), 364.
- (18) Lasagna, L. e.a. J. Pharmacol. Exp. Ther., 144, (1964), 12.
- (19) Goodman & Gilman, 3th ed. (1967), 275. Macmillan Cy, New York.

CORRECTIE *

In de onlangs verschenen beschouwingen over anemie in de graviditeit (Geneesmiddelenbulletin, 1, (1967), 71-73) is vermeld: "Wanneer de patiënt geen anti-anemie preparaten heeft gebruikt en een macrocytaire anemie of een megaloblastaire verandering in het beenmerg blijkt te hebben, kan men aannemen dat dit aan foliumzuurdeficiëntie moet worden toegeschreven".

Deze stelling, die in de Angelsaksische literatuur is te vinden, heeft betrekking op groepen van patiënten, die in enkele grote steden van Noord-Amerika en Groot Brittanië zijn onderzocht. Voor Nederland en voor tropische gebieden bleek deze stelling evenwel niet te gelden. Megaloblastaire zwangerschapsanemie blijkt in Curaçao zowel op een vitamine B₁₂- als op een foliumzuurtekort te kunnen berusten. In Nederland kan men bij vrouwen in de zwangerschap eveneens beide deficiënties aantreffen. Daarbij kunnen, naast een inadequate voeding en de in de zwangerschap verhoogde behoefte aan vitamine B₁₂ en foliumzuur, ook afwijkingen, zoals een gestoorde resorptie, een rol spelen. Genuïne pernicieuze anemie kan in de graviditeit voor het eerst manifest worden; patiënten met spruw lopen tijdens de graviditeit grote kans anemisch te worden.

Het is van belang zich dit alles te realiseren, omdat toediening van foliumzuur aan patiënten met een vitamine B₁₂-deficiëntie ernstige neuropathie (polyneuritis, gecombineerde strengziekte) kan provoceren, onafhankelijk van de oorzaak van het tekort aan vitamine B₁₂ (slechte voeding, pernicieuze anemie of aandoeningen van de dunne darm).

Het is dan ook een kunstfout foliumzuur toe te dienen, alvorens men zich ervan vergewist heeft, dat er geen tekort aan vitamine B₁₂ bestaat. Hiertoe is een bepaling van het vitamine B₁₂-gehalte van het serum essentieel; een bepaling van het foliumzuurgehalte alléén is beslist niet voldoende.

Indien de bepaling van het vitamine B₁₂-gehalte onverhoopt niet kan worden uitgevoerd, kan men een proefdosis vitamine B₁₂ geven. Het bij de patiënt meestal verhoogde serumijzergehalte blijkt na toediening van de proefdosis vitamine B₁₂ reeds na 48 uur sterk te dalen; blijft een dergelijke daling uit, dan kan men zonder bezwaren foliumzuur toedienen.

* Gebaseerd op gegevens van Prof. Dr. H. O. Nieweg te Groningen.