

# 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; Dr. J. Bijlmer, Deventer; Prof. Dr. R. H. Cormane, Amsterdam; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, Leidschendam; 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; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

**Redactiestaf:** H. Olthuis, Leidschendam; Dr. J. van der Meer, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-694211 tst. 2337. Telex: 32362 Soza-Lsdm.  
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 3, nr. 19

10 oktober 1969.

## ANALGETICA (3) \*

Het pijnstillend effect berust bij de thans te bespreken heterogene groepering van analgetica - hier genoemd perifeer en centraal aangrijpende analgetica - waarschijnlijk grotendeels op een werking op de perifere organen. Dit in tegenstelling tot de zogenaamde "verdovende analgetica", waarbij de pijnstilling voornamelijk door een invloed op het centrale zenuwstelsel tot stand komt (1).

Een aantal van de te bespreken stoffen bezit ook een "antipyretische werking", d.w.z. zij kunnen een verhoogde lichaamstemperatuur doen dalen. Aan sommige wordt een invloed op ontstekingsreacties toegeschreven; het bestaan van dit "ontstekingsremmende (antiflogistische) effect" is afgeleid uit de bevindingen bij dierproeven, doch de consequenties voor ontstekingsprocessen bij de mens zijn niet duidelijk. Omdat sommige stoffen slechts bij gewrichtsafwijkingen een pijnstillend effect hebben, kan men zich afvragen of dit effect niet meer op b.v. een perifere remming van ontstekingsreacties dan op een analgetische werking zal berusten.

Zoals reeds is opgemerkt (2) kan de pijnstillende werking van een stof moeilijk exact worden bepaald. Bij de hier besproken analgetica doet zich bovendien de moeilijkheid voor dat er slechts op zeer beperkte schaal adequate onderzoeken zijn verricht; niet alleen kan de mate van analgetische werking van de diverse stoffen slechts bij benadering worden vergeleken, bij sommige stoffen en combinaties is het zelfs niet zeker, of zij ook werkelijk analgetisch werken.

Het pijnstillend effect van de perifeer en centraal aangrijpende analgetica ("antipyretische analgetica") varieert van matig tot gering, al naar gelang het toepassingsgebied. In het algemeen is het effect minder sterk dan bij de centraal aangrijpende ("verdovende") analgetica.

Bij het bepalen van de keuze uit de perifeer en centraal aangrijpende analgetica kan niet alleen van het analgetisch effect worden uitgegaan, maar moet vooral ook de aard van de bijwerkingen in aanmerking worden genomen.

Aan het aansluitende artikel "Analgetica (4)" wordt een tabel toegevoegd, waarin aan de hand van een indeling in stofgroepen de verschillende aspecten van de werkingen en bijwerkingen worden samengevat.

### *Salicylzuur-derivaten*

#### Analgetische werking

Salicylzuurverbindingen worden snel en doorgaans goed geresorbeerd; de mate van resorptie wordt o.m. bepaald door de vulling van de maag en

door de toedieningsvorm. Maximale bloedspiegels worden gemiddeld twee uur na de toediening bereikt. Acetylsalicylzuur (acetosal) wordt snel omgezet in salicylzuur en andere metabolieten. De analgetische werking is vnl. te danken aan het resterende ongehydroliseerde acetosal; natriumsalicylaat heeft een aanmerkelijk geringer analgetisch effect dan acetosal.

Salicylzuurverbindingen worden vrijwel uitsluitend door de nier uitgescheiden; 60% als salicylzuur, de rest als geconjugeerde metabolieten. De halfwaardetijd van het verdwijnen uit het bloed bedraagt zes uur.

In de gebruikelijke dosering hebben de salicylzuurverbindingen een ongeveer vier uur durende matig pijnstillende werking; bij doses groter dan 500-600 mg neemt het analgetisch effect niet meer toe, maar houdt het wel iets langer aan.

Door individuele verschillen in de resorptie en de uitscheidingsnelheid kunnen de maxima van de bloedspiegels sterk uiteenlopen. Ook is de resorptie van de diverse toedieningsvormen niet altijd gelijk. Door het toepassen van modificaties van acetosal en andere salicylzuurverbindingen heeft men niet alleen getracht een gunstiger resorptie, distributie en uitscheiding te bereiken, maar bovenal het risico van bepaalde bijwerkingen getracht te verkleinen. Bij incidenteel gebruik gaat het vooral om het bereiken van een snel intredende werking en het tegengaan van maagklachten. Hiertoe worden zouten zoals calciumacetylsalicylaat, microkristalvormen, en bruistabletten die gebufferde oplossingen opleveren, toegepast. De oplosbaarheid en de resorptiesnelheid worden overigens ook reeds vergroot door het innemen met een warme vloeistof.

Gaat het om een langdurig gebruik, dan zal men er naar streven de kans op maagafwijkingen te verkleinen, een gelijkmatige bloedspiegel te bereiken en bovendien het aantal toedieningen per dag te beperken. Hiertoe worden manteltabletten of ommantelde microkristalvormen toegepast. Bij de laatste zijn slechts lage bloedspiegels te verwachten (3,4,5,6,7,8,9,10).

### Bijwerkingen

Maagdarmverschijnselen. Het gebruik van salicylzuurverbindingen, met name van acetosal, geeft bij ongeveer 40% van de patienten aanleiding tot hemorrhagische erosies van het maagslijmvlies en occult bloedverlies. Ongeveer 70% van hen die dagelijks 3 g acetosal gebruiken, verliest 2-6 ml bloed per 24 uur (11,12,13,14); ongeveer 10% meer dan 100 ml per 24 uur (14). Manifeste gastro-intestinale bloedingen (haematemesis, melaena) kunnen ook optreden, niet alleen bij patienten met een acuut of chronisch maagulcus (15,16,17,18), doch eveneens bij patienten die geen "ulcusanammese" hebben. Met cytologische en biochemische methoden kon worden aangetoond, dat na het gebruik van (calcium-)acetosal de exfoliatie van maagepitheelcellen wordt versterkt (19).

Het bloedverlies kan reeds na een enkele dosis optreden en is niet gecorreleerd aan de leeftijd, het geslacht of de bloedgroep van de patient (14,15). Door acetosal op een gevulde maag in te nemen worden weliswaar de dyspeptische klachten geringer, doch het risico van bloedverlies vermindert niet. Het bloedverlies is geringer indien acetosal niet in water doch in melk wordt ingenomen (20). Het bloedverlies is aanzienlijk geringer na het gebruik van gebufferd acetosal, zoals Alka-Seltzer<sup>(R)</sup>, Instantine<sup>(R)</sup> of Treo<sup>(R)</sup> (12). De frequentie en de ernst van het bloedverlies worden door een gelijktijdig gebruik van alcohol versterkt (21); dit is niet het geval indien een gebufferd acetosal-preparaat wordt gebruikt (22,23).

Hematologische afwijkingen. De bloedingstijd kan onder de invloed van acetosal toenemen. Na gebruik van 3 g per dag gedurende één week werd een bloedingstijd gemeten, die tweemaal langer was dan normaal; de aggregatie van de trombocyten nam af (18,24,25).

De trombocytopathie door het gebruik van acetosal kan leiden tot een versterkt bloedverlies bij de mens, tot sterke nabloedingen na tandextracties en tot het optreden van "spontane" hematomen (26,27). Bij kinderen

kunnen na tonsilectomie ernstige nabloedingen ontstaan, indien tevoren (b.v. buiten de arts om) een acetosaltabiet is toegediend. Incidenteel zijn ook andere hematologische afwijkingen waargenomen, zoals pancytopenie, leukopenie, trombocytopenie en agranulocytose (14,28,29); een "onverklaarbare" hardnekkige ferriprive anemie moet soms aan acetosalgebruik worden toegeschreven.

Bij hen, die anticoagulantia gebruiken, zijn salicylzuurverbindingen gecontra-indiceerd (30), omdat deze de hypocoagulabiliteit sterk verhogen.

Nierafwijkingen. De nefrotoxiciteit van een geneesmiddel zoals die tot uiting komt in beschadiging van de niertubuli, kan onder meer worden nagegaan door het meten van de hoeveelheid tubuluscellen die per tijdseenheid met de urine wordt uitgescheiden. Bij een onderzoek bleek dat de uitscheiding van tubuluscellen niet toenam na het gebruik van een placebo of van paracetamol, doch met 37% toenam na het gebruik van coffeine, met 75% na fenacetine, met 90% na het gebruik van een combinatie van acetosal, fenacetine en coffeine, en met 94½% na het gebruik van uitsluitend acetosal (31). Na het gebruik van een combinatie van acetosal, fenacetine en coffeine kan "microscopische" hematurie optreden; dit is eveneens het geval wanneer uitsluitend coffeine of uitsluitend acetosal wordt toegediend.

De verhoogde uitscheiding van cellen met de urine werd geringer indien het gebruik van de diverse stoffen gedurende een week werd voortgezet.

Langdurig gebruik van salicylzuurverbindingen zou ook aanleiding kunnen geven tot hematurie, albuminurie, verminderde nierfunctie, vocht- en zoutretentie, oligurie, anurie en papilnecrose. Gerekend naar de grote consumptie van salicylzuurverbindingen, komt de nefrotoxiciteit verhoudingsgewijs zelden aan het licht; meestal slechts na overmatig gebruik (31).

#### Overige bijwerkingen

Salicylzuurverbindingen kunnen aanleiding geven tot overgevoelighedsreacties; niet alleen kunnen huidreacties optreden zoals urticaria of dermatitis, maar ook is het optreden van astma beschreven; de toediening van salicylaten aan astmapatienten kan ernstige gevolgen hebben (14). Na het gebruik van hoge doses kunnen stoornissen van het gehoor (tinnitus) en van het evenwichtsorgaan ontstaan; bovendien kunnen visusstoornissen voorkomen.

#### Intoxicatie door salicylzuurverbindingen

Door herhaald gebruik van hoge doses salicylaten kan "salicylisme" optreden, een syndroom dat door hoofdpijn, duizeligheid, oorsuizen, doofheid, visusstoornissen, misselijkheid, braken en dorst is gekenmerkt. De prikkeling van het centrale zenuwstelsel kan hyperventilatie, agitatie, verwardheid en tremoren ten gevolge hebben.

Bij ernstige salicylaat-intoxicatie wordt het ademhalingscentrum sterk geprikkeld, waardoor o.m. overmatige ventilatie plaatsvindt; de stofwisseling is verhoogd en het mineralen-evenwicht raakt ernstig verstoord. Bij excessief hoge doses treedt centrale remming op, met coma, cardiovasculaire- en respiratoire insufficiëntie.

De diagnostisch belangrijke eerste waarschuwing voor een intoxicatie - de hyperventilatie - kan bij jonge kinderen van zo korte duur zijn, dat het aan de aandacht ontsnapt (32). De acute dodelijke dosis bij volwassenen is 25-30 g acetosal; bij overgevoelighed, bij dehydratie of bij een onvoldoende nierfunctie kan echter een aanmerkelijk lagere dosis reeds dodelijk zijn. Er bestaat een duidelijke correlatie tussen de hoogte van de bloedspiegel en de ernst van de toxische verschijnselen. De salicylaatspiegel in het bloed wordt niet alleen door de dosis bepaald, doch tevens door de vochtbalans en de pH van de urine; bij alkalische urine wordt het salicylaat gemakkelijker uitgescheiden dan bij zure urine (32). De ernst en de frequentie van salicylaat-vergiftigingen mogen niet worden onderschat; dit geldt in het bijzonder voor de toepassing bij kinderen. Over de periode 1954-1967 bleken in Nederland de salicylzuurverbindingen ruim 30% van het totale aantal geneesmidelenintoxicaties bij kinderen te hebben veroorzaakt.

Van deze vergiftigingen was 78% veroorzaakt door de speciaal voor kinderen aanbevolen acetosal-preparaten (33). Dezelfde ervaringen deed men in Engeland op; hier waren vooral kinderen onder de leeftijd van twee jaar het slachtoffer (34). Bij kinderen onder zes jaar zijn acetosal-vergiftigingen met fatale afloop vaker het gevolg van een therapeutische toepassing (buiten de arts om), dan van een accidentele intoxicatie (32,35).

Acetosal wordt niet alleen als therapeuticum gebruikt, doch door sommigen aangewend om een gevoel van ontspannenheid te ervaren of een bepaalde salicyloes op te wekken. Soms is de gebruiker zo onwillig of onmachtig het gebruik te staken, dat de toestand aan verslaving doet denken (32).

### *Acetanilide-derivaten*

De analgetische werking. Fenacetine en paracetamol hebben een analgetische werking vergelijkbaar met die van acetosal. Het is niet bekend of de analgetische werking bij verhoging van de dosis toeneemt. De acetanilide-verbindingen grijpen waarschijnlijk overwegend perifeer aan. Fenacetine en paracetamol (Panadol(R), Panasorb(R)) worden vrijwel volledig in het maagdarmkanaal geresorbeerd; na één uur worden maximale bloedspiegels bereikt. In het lichaam wordt fenacetine snel omgezet in o.a. paracetamol; deze metaboliet wordt voor 5% onveranderd en voor de rest geconjugeerd met de urine uitgescheiden. De metaboliet paracetamol heeft dezelfde pijnstillende werking als fenacetine. Fenacetine en paracetamol werken enigermate remmend op de functie van het centrale zenuwstelsel, hetgeen zich kan uiten in ontspannenheid en het verdwijnen van angstgevoelens en rusteloosheid; wellicht daardoor vertonen sommige gebruikers de neiging de dosis geleidelijk te verhogen.

### Bijwerkingen

Maagdarmverschijnselen. In tegenstelling tot de salicylaten komen bij het gebruik van fenacetine of paracetamol geen maagdarmverschijnselen voor.

Hematologische afwijkingen. Fenacetine en paracetamol veroorzaken geen afwijkingen in de bloedstolling en evenmin hemorrhagieën. Zowel bij acute intoxicatie als bij het langdurig dagelijks gebruik van ongeveer één gram fenacetine kan methemoglobinemie optreden. Dit geldt niet voor paracetamol; zelfs bij gebruik van 2 g per 24 uur gedurende een week trad methemoglobinemie niet op (36). Fenacetine kan, bij patienten met nierinsufficiëntie of deficientie van het enzym glucose-6-fosfaatdehydrogenase, acute hemolyse veroorzaken; chronische hemolyse wordt aan de toxische werking van bepaalde verontreinigingen van fenacetine toegeschreven.

Nierafwijkingen. Langdurig gebruik van grote hoeveelheden (kilogrammen per jaar) analgetica-combinaties die fenacetine bevatten, leidt tot nierfunctiestoornissen; waarschijnlijk berusten deze op een vasculaire beschadiging in de nier, die tot papilnecrose leidt (37). Hoewel in talrijke publicaties is geconcludeerd, dat in de genoemde combinaties fenacetine het beschadigende agens is, ontbreekt het bewijs dat er een oorzakelijk verband tussen fenacetinegebruik en nierafwijkingen bestaat (14,37,38,39,40,41).

Paracetamol is waarschijnlijk bij de mens niet nefrotoxisch (31,42,43); de uitkomsten van dierproeven geven hierover geen uitsluitel (44,45).

Overige bijwerkingen. Gehoor- en evenwichtsstoornissen treden bij het gebruik van fenacetine en paracetamol niet op; huidverschijnselen zijn niet beschreven. Fenacetine-gebruik kan tot een vaste gewoonte worden, er zijn aanwijzingen dat zich tolerantie kan ontwikkelen.

Intoxicatie. Bij intoxicaties door fenacetine kunnen methemoglobinemie en hemolytische anemie optreden. Door sterke centrale prikkeling kan opwindend en delier optreden; de prikkeling wordt gevolgd door centrale remming met stupor, collaps en coma, hetgeen tot de dood kan leiden.

Paracetamol kan hepatotoxisch zijn; bij éénmalige overdosering (25-75 g) is acute lever-necrose opgetreden (46,47); het is echter onwaarschijnlijk dat paracetamol in de gebruikelijke dosering schade aan een voordien normale lever kan berokkenen (47).