

# GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337

Jaargang 13, nr 7

8 juni 1979

IN DIT NUMMER

Problemen met glafenine  
Interacties met 'beta-blokkers'

## PROBLEMEN MET GLAFENINE \*

Glafenine (Glifanan®) is een geneesmiddel ter bestrijding van acute en chronische pijn, zoals hoofdpijn, kiespijn gewrichtspijn en pijn door luxaties en fracturen.

Het is een 4-amino-7-chloorchinoline-derivaat en in structuur verwant aan antimalariamiddelen zoals chloroquine. Naar de opgave van de fabrikant dient per keer niet meer dan 2 tabletten en per dag niet meer dan 4-5 tabletten van 200 mg te worden gebruikt.

Glafenine is sinds 13 jaren in de handel. Aanvankelijk leek het geen bijwerkingen van betekenis te hebben, maar in de loop der jaren is toch een aantal schadelijke effecten aan het licht gekomen.

De meldingen aan het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen hebben er in belangrijke mate toe bijgedragen dat deze bijwerkingen in de bekendheid zijn gekomen.

### *Anafylaxie*

In 1976 is in een mededeling van het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen erop gewezen, dat glafenine anafylactische reacties kan veroorzaken<sup>1</sup>.

Het aantal patiënten na het innemen van glafenine dat aan dit bureau is gemeld bedraagt thans totaal 116. Bij

ongeveer de helft van deze patiënten traden ernstige verschijnselen op zoals bronchospasme, tensiedaling, shock en bewustzijnsverlies. Eén patiënt, een 45-jarige man met coronaire sclerose en hypertensie, is tijdens de reactie overleden.

Een meer uitvoerige beschrijving van anafylaxie door glafenine werd gegeven door Maesen e.a.<sup>2</sup>

### *Nefritis*

In de literatuur en uit meldingen aan het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen is gebleken dat overdosering van glafenine acute interstitiële nefritis kan veroorzaken, met anurie en uremie als gevolg<sup>3-8</sup>. Deze nierafwijking, die vermoedelijk op een toxisch effect berust, is gewoonlijk reversibel; soms is dialysebehandeling vereist.

Hoewel in de meeste gevallen grove overdosering had plaatsgevonden (b.v. tentamen suicidi), was bij enkele patiënten de hoeveelheid glafenine niet veel hoger dan de aanbevolen maximale dagdosis<sup>3-9</sup>. De bloedspiegels van glafenine blijken, vermoedelijk door verschillen in resorptie en eliminatie, van individu tot individu aanzienlijk uiteen te lopen. Dit zou de verklaring

\*Deze tekst werd samengesteld in samenwerking met het BUREAU BIJWERKINGEN GENEESMIDDELEN (hoofd: R.H.B. Meyboom, arts), Dokter Reijersstraat 10 te Leidschendam, tel. 070-279986. Formulieren voor het melden van bijwerkingen worden op verzoek toegezonden.

kunnen zijn voor individuele verschillen in gevoeligheid voor glafenine.

Gegevens over de eliminatie van glafenine bij nierfunctiestoornissen zijn schaars. Over de dosering van glafenine bij een gestoorde nierfunctie valt daarom weinig te zeggen.

### *Hepatitis*

Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen heeft vijf meldingen ontvangen betreffende hepatitis die vermoedelijk door glafenine (in de gebruikelijke dosering) was veroorzaakt. Twee van deze patiënten werden eerder beschreven door Ypma e.a.<sup>10</sup>

De hepatitis ging gepaard met misselijkheid, anorexie en icterus en met een stijging van transaminasen en alkalische fosfatase in het serum; de diagnose werd in alle gevallen bevestigd door een biopsie. Herstel trad steeds op na verloop van enkele maanden na het staken van het gebruik van glafenine; bij drie patiënten was meer dan éénmaal een behandeling met glafenine door een aanval van hepatitis gevolgd. In alle gevallen werd glafenine als

meest waarschijnlijke oorzaak van de hepatitis aangewezen.

### *Overige bijwerkingen*

De bijsluiter van Glifanan® vermeldt dat tijdens het gebruik duizeligheid en slaperigheid kunnen vóórkomen. Over de aard en de incidentie van dergelijke bijverschijnselen is weinig bekend.

Glafenine kan bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie hemolyse veroorzaken.

Hoewel incidenteel gebruik van glafenine geen invloed van betekenis op de werking van coumarinederivaten heeft, kan bij langdurig gebruik vermindering van de dosering coumarine nodig zijn<sup>11</sup>.

### *Verzoek*

Hoe vaak bijwerkingen van glafenine vóórkomen is nog moeilijk te schatten. Ten einde meer inzicht te verkrijgen in deze bijwerkingen is het wenselijk dat verschijnselen die mogelijk in verband staan met het gebruik van glafenine worden gemeld aan het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen.

### Literatuur

1. Meyboom, R.H.B. Ned. T. Geneesk. 120 (1976) 926  
Mededelingen van het B.B.G. Anafylaxie na het gebruik van glafenine.
2. Maesen, Fr. et al. Ned. T. Geneesk. 120 (1976) 1300-1303  
Anafylactische shock na gebruik van glafenine (Glifanan).
3. Gaultier, M. et al. Nouv. Presse Méd. 1 (1972) 3125-3128  
Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë. Au cours d'une intoxication par la glafénine.
4. Chevet, D. et al. Thérapie 29 (1974) 575-578  
Néphropathie aiguë tubulo interstitielle anurique due à une intoxication par la glafénine.
5. Duplay, H. et al. Thérapie 29 (1974) 593-597  
Néphrite tubulo-interstitielle aiguë par intoxication à la glafenine.
6. Gaultier, M. et al. Thérapie 29 (1974) 579-585  
Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë au cours d'intoxications par la glafénine. A propos de 5 cas.
7. Mirouze, J. et al. Thérapie 29 (1974) 587-592  
Insuffisance rénale aiguë consécutive à l'absorption de glafénine.
8. Stork, J. Ned. T. Geneesk. 120 (1976) 338-340  
Glafenine en nefrotoxiciteit.
9. Kerst, A.J.F.A. & G.D.C. Vosmaer Ned. T. Geneesk. 120 (1976) 1224  
Glafenine: bijwerking en intoxicatie.
10. Ypma, R.Th.J.M. et al. Lancet II (1978) 480-481  
Hepatotoxicity of glafenine.
11. Boeijsinga, J.K. et al. Ned. T. Geneesk. 118 (1974) 1895-1898  
De invloed van glafenine (Glifanan®) op antistollingsbehandeling met coumarinederivaten.  
Boeijsinga, J.K. Ned. Tijdschr. Tandheelkunde 86 (1979) 12-15  
Enige aspecten van het analgeticum glafenine (Glifanan®).  
Michaud, J.L. & L. Doublet Nouv. Presse Méd. 5 (1976)  
Choc induit par la glafénine. Six nouveaux cas.

# INTERACTIES MET 'BETA-BLOKKERS'

De beta-adrenerge blokkerende stoffen - de term 'beta-blokker' is een gemakkelijk maar verwerpelijk anglicisme - gelden terecht als betrekkelijk veilige geneesmiddelen. Bij de patiënt die eenmaal op een langdurige behandeling met een dergelijk preparaat is ingesteld zullen slechts zeer zelden op langere termijn ernstige complicaties optreden. Moeilijkheden die zich in de praktijk voordoen zijn vaker te wijten aan interacties met andere geneesmiddelen. De voornaamste hiervan, voor zover zij met in Nederland gangbare geneesmiddelen optreden, worden hieronder samengevat<sup>1</sup>.

## ANTIHYPERTENSIVA

Wanneer een beta-adrenerge blokkerende stof naast een (ander) hypertensivum of bloeddrukverlagend diureticum wordt toegepast zal bij het instellen van de gecombineerde behandeling de dosis van elk middel aangepast moeten worden in verband met additieve en potentiërende effecten. De volgende specifieke problemen verdienen de aandacht:

*Guanidederivaten*<sup>2</sup> o.m. guanethidine, debrisoquine.

De cardiale contractiekracht kan onevenredig worden gedempt; dosering zeer zorgvuldig instellen onder nauwkeurige bewaking, wegens mogelijke decompensatieverschijnselen.

*Clonidine*<sup>3</sup>. Indien de behandeling met clonidine plotseling wordt onderbroken kan hypertensie optreden met versterking van het clonidine-onthoudingssyndroom door beta-blokkade.

*Reserpine*<sup>4</sup>. Sterke bradycardie kan optreden.

*Diazoxide*<sup>5</sup>. Combinatie ongewenst; zeer sterke en aanhoudende bloeddrukdaling kan plaatsvinden.

*Metyldopa*<sup>6</sup>. Een enkele keer kan een hypertensieve reactie optreden.

## ANTI-ARITMICA

Ook bij de bestrijding van aritmieën zal het effect van een beta-adrenerge blokkerende stof gewoonlijk moeten worden opgeteld bij die van een gelijktijdig toegediend anti-aritmicum, b.v. kinidine. Voor sommige anti-aritmica geldt, dat de additieve of synergistische effecten zo uitgesproken zijn dat het aanbeveling verdient de combinatie te vermijden. Dit is het geval met verapamil<sup>7</sup> en amiodarone<sup>8</sup>.

## DIVERSE GENEESMIDDELEN

*Antidiabetica*<sup>6</sup>. Hypoglykemie kan optreden, zowel tijdens gebruik van insuline als bij toepassing van *orale* bloedsuikerverlagende stoffen.

(*Cave*: Vanwege de adrenerge blokkade kunnen de verschijnselen van hypoglykemie worden gemaskeerd!)

*Barbituraten*<sup>9</sup>. De bloeddrukverlagende effecten van de barbituraten kunnen door beta-adrenerge blokkerende stoffen worden versterkt. Vooral van belang bij narcose.

*Catecholamines*<sup>6</sup>: o.a. efedrine, isoproterenol. De bloeddrukverlagende effecten van de beta-adrenerge blokkerende stof kunnen teniet worden gedaan.

(*Cave*: Neusdruppels of verkoudheids-tabletten, dus zelfmedicatiepreparaten!).

*Halothaan*<sup>9</sup> en andere anesthetica. De bloeddrukverlagende en negatief inotropie effecten van het anestheticum kunnen aanzienlijk door de beta-adrenerge blokkerende stof worden versterkt. (*Cave*: De toediening van beta-blokkers mag niet plotseling vóór de operatie worden gestaakt!)

*Hartglycosiden*<sup>6</sup>. Versterkte bradycardie kan optreden.

*Indometacine*<sup>10</sup>. Het bloeddrukverlagende effect kan door indometacine worden verminderd, mogelijk wegens water- en zoutretentie. (Soortgelijke effecten

zijn met andere sterkwerkende anti-inflammatoire stoffen te verwachten.)

*Fenytoïne*. De cardiale functie kan sterk worden onderdrukt (bradycardie, asystole).

*Spijerrelaxantia*<sup>6, 11</sup>. Bij toepassing van niet-depolariserende stoffen (mo-

gelijk ook depolariserende!) kan versterkte neuromusculaire blokkade optreden.

#### ALCOHOL

De invloed van alcohol op het gedrag (autobesturen) kan worden versterkt.

#### Literatuur

1. Avery, G.S. *Drugs* 14 (1977) 132-146  
Drug interactions that really matter: A guide to major importance drug interactions.
2. Wollam, G.L. et al. *Drugs* 14 (1977) 420-460  
Antihypertensive drugs: Clinical pharmacology and therapeutic use.
3. Crook J.E. & A.S. Nies *Drugs* 15 (1978) 72-79  
Drug interactions with antihypertensive drugs.
4. Rossignol, B. *Rev. Méd. Alpes franc.* 6 (1977) 27  
Traitement de l'HTA essentielle.
5. Page, L.B. et al. *Amer. Heart J.* 92 (1976) 252  
Drugs in the management of hypertension, Part III.
6. Lipman, A.G. *Modern Medicine*, 15-30 september 1978, 83-84  
Drug interactions involving propranolol.
7. Aronson, J.K. in: *Side effects of drugs annual* 3 (1979) 157  
Cardiac glycosides and drugs used in dysrhythmias.
8. Derrida, J.P. et al. *Nouv. Presse Med.* 8 (1979) 1429  
Amiodarone et propranolol: une association dangereuse?
9. Robinson, B.F. in: *Side effects of drugs annual* 2 (1978) 172  
Anti-anginal and beta adrenoceptor blocking drugs.
10. Durao, V. et al. *Lancet* 2 (1977) 1005-1007  
Modification of antihypertensive effect of beta adrenoceptor-blocking agents by inhibition of endogenous prostaglandin synthesis.
11. Avery, G.S. *Drug treatment*, Sydney 1976, 928.

#### Geneesmiddelenbulletin

---

##### Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam	Dr. A.J. Dunning, Amsterdam	Dr. H. Mattie, Leiden
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam	S. Flikweert, Nijkerk	Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J. Bijlmer, Deventer	Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam	Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. E. van der Does, Rotterdam	Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen	Dr. P. Siderius, Leidschendam
	Dr. W. de Jong, Utrecht	Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
	Dr. I.Ph.L. Koperberg, Utrecht	R.W. Zaadnoordijk, Warmond

*Redactiecommissie:* Mw Th.J. Bouwman, Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, Dr. A.J. Dunning,  
Prof. Dr. T. Huizinga, Dr. I.Ph.L. Koperberg, Mw H.H. Kortland-Brinkman

*Copyright:* Geneesmiddelenbulletin

*Uitgave:* Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

*Verschijnt eenmaal per veertien dagen*