

(Mededeeling uit het Stedelijk Ziekenhuis te Utrecht).

## DRIE GEVALLEN VAN VERGIFTIGING DOOR NEOSALVARSAAN,

DOOR

J. VAN ASSELT, te Rotterdam,

*destijds assistent aan de kliniek voor huid- en geslachtsziekten der Rijksuniversiteit.*

Den 2den October 1920 meldde zich op de polikliniek een 20-jarige juffrouw aan voor onderzoek, klagende over hoofdpijn en een uitslag over het geheele lichaam, dat bij onderzoek bleek te zijn een luetisch exantheem in den vorm van acnei-forme papels.

Den 9den October werd zij in het Stedelijk Ziekenhuis te Utrecht opgenomen; de WASSERMANN-reactie bleek + 4 te zijn.

Den 15den October werd een smeerkuur begonnen met 5 gram ung. ciner. per dag en werden haar 4 gr. KJ. per dag gegeven:

De urine bevatte een spoortje eiwit, geen cylinders.

16 October werd een neosalvarsaaninspuiting gegeven van 300 mgr.

20 October opnieuw een neosalvarsaaninspuiting van 300 mgr.

23 October opnieuw een neosalvarsaaninspuiting van 450 mgr.

27 October opnieuw een neosalvarsaaninspuiting van 600 mgr..

De urine vertoonde toen een positieve eiwit-reactie; in het sediment werden gevonden vele leucocyten, vele roode bloedlichaampjes en eenige staartcellen.

Tweemaal per week werden de neosalvarsaaninspuitingen herhaald in stijgende giften tot 900 mgr., zoodat bij patiënte van 16 October tot 20 November, dus in 35 dagen tijdsverloop, 7.8 gram neosalvarsaan was ingespoten.

Den 17den November werden voor het eerst eenige korrelcylinders in de urine gevonden en den 23sten eenige nierepitheliumcellen.

Den 26sten November ontstond een op urticaria gelijkend, hevig jeukend, exantheem over het geheele lichaam.

Den 29sten was de temperatuur 39.2° en vertoonden zich oedemen aan de oogleden en het verdere gelaat, die den 1sten December weer waren afgenomen.

Den 2den December was de temperatuur weer lager en begon de huid te schilferen. De urine bevatte 0.250 mgr. As. per Liter.

Sindsdien trad verbetering van den toestand in. Op 8 Januari was er geen As. meer in de urine aantoonbaar.

Eenige maanden later, na nog een rechtszijdige pleuritis te hebben door-gemaakt, kon patiënte hersteld worden ontslagen.

Ongeveer terzelfder tijd werd een tweede patiënte met neosalvarsaan behandeld.

Zij was een 32-jarige vrouw, bij wie de rechter nier was geëxstirpeerd. In 1910 was zij voor een albuminurie in het ziekenhuis behandeld, waarvan de herkomst niet vast te stellen was.

Den 25sten October 1920 werd zij in het Stedelijk Ziekenhuis opgenomen voor een autiluetische behandeling. De diagnose werd gesteld op recidiveerende roscolae; in Juni van hetzelfde jaar had zij daarvoor poliklinisch al een smeerkuur door-gemaakt. De reactie van WASSERMANN van het bloed was + 6.

Den 5den November werd de urine onderzocht; zij bevatte in het sediment enkele leucocyten, roode bloedcellen en korrelcilindrs.

Den 6den November werd haar de eerste neosalvarsaaninspuiting gegeven van 150 mgr., welke inspuitingen 2 maal per week in stijgende giften werden herhaald, als volgt: 6 November 150 mgr.; 10 November 300 mgr.; 13 November 450 mgr.; 15 November 600 mgr.; 20 November 750 mgr.; 24 November 900 mgr.; 27 November 900 mgr.; 1 December 900 mgr., zoodat bij patiënte in 26 dagen tijds 4.950 gram neosalvarsaan was ingespoten.

Den 5den November werden in de urine eenige korrelcilindrs gevonden, den 15den November eveneens.

Den 20sten November klaagde patiënte over pijn in de leverstreek. Het aantal leucocyten was toen 9400.

Den 23sten November was de buikpijn weer verdwenen. De urine bevatte geen eiwit, in het sediment zaten nog enkele nierepitheelcellen.

Den 6den December vertoonde zich voor het eerst een papuleus exantheem over den geheelen romp, armen, beenen en gelaat. Het gelaat zag er oedemateus uit en patiënte voelde zich niet prettig.

Den 7den was de toestand ongeveer dezelfde; in den hals en submaxillair bestond klierzwellling; lever en hart waren niet vergroot.

9 December. Op neus en kin heeft etterafscheiding plaats; de urine bevat 0.250 mgr. arsenicum per Liter.

10 December. Het exantheem is veel verminderd.

12 December. De huid van de armen begint te schilferen; uit de ooren, die dik zijn, wordt vocht afgescheiden en op het gelaat meer etter-afscheiding. Temperatuur tot 16 December ongeveer 37°, 16 December 38.3°.

17 December. Lever een weinig vergroot, voelbaar. Temperatuur 39.5°.

21 December. Sterke afscheiding op het gelaat; armen en beene vochtig uitslag; temperatuur 39.5°—40.4°.

24 December. Lever bij percussie niet meer vergroot, niet meer voelbaar.

7 Januari 1921. De temperatuur daalt wat, tot ongeveer 39°; aan de beenen komt hier en daar de normale huidkleur weer te voorschijn. Aan het rechter bovenbeen is een klein absces ontstaan, in de liesstreek en om den anus fijne fistelopeningetjes, waaruit etter te voorschijn komt, op het heiligbeen een decubitusplek.

9 Januari. De urine bevat nog ongeveer 0.001 mgr. arsenicum per Liter.

11 Januari. De exsudatie is afgenomen; de huid wordt droger, sterk schilferend en het gelaat wordt dunner. De diurese is goed. Ook in de rechter fossa cubitalis is een fistelopening ontstaan.

16 Januari. Patiënte heeft diarrhae, waarvoor haar tannigeen gegeven wordt; de diarrhae houdt aan.

28 Januari. Incontinentie voor urine en ontlasting. Pols week en klein. Twee maal daags 2 cM<sup>3</sup> digaleen. De temperatuur daalt plotseling tot 36.4°. Slechte eetlust, nu en dan braken.

29 Januari. Algemeene toestand sterk achteruitgaande; patiënte is veel suf; pils als 28 Januari. Sterke decubitis aan de trochanteren en het heiligbeen. Oedeem aan de onderbeenen en voeten. De huid van romp en gelaat is droog; aan de onderbeenen nog vochtig evenals op de benedenarmen en op het behaarde hoofd. De huidkleur is weer normaal. Een handbreedte boven de symphysis is de huid blauw verkleurd met scherpe begrenzing. 's Nachts overleed patiënte.

Verslag der lijkopening:

a. Uitwendig: De huid is van het hoofd tot de hielen bedekt met grootere en kleinere, schilferende, epidernieslapjes; op het voorhoofd, neus, handen, knieën en voetruggen is het tot korstvorming gekomen. De omgeving van de symphybis en vulva zijn paars en groen verkleurd met talrijke grootere en kleinere ronde openingetjes, waarin etter zit. Op de linker helft van het heiligbeen groote decubitusplek. Ter hoogte van den rechter trochanter en in de omgeving van de knieën beginnende decubitus. Geen uterus.

b. Inwendig: Geen bloedingen in de substantie van de groote hersenen; de hersenen zijn matig bloedrijk, goed van consistentie, wat droog.

De huid van de borst is wat dun, van het onderste gedeelte van den buik, van de symphysis tot den navel, gezwollen en etterig geïnfiltreerd. De spieren zijn hier oedemateus, bleek; de borstspieren zijn bleek. De etterige ontsteking in het rechter bovenbeen blijkt zich bij insnijden aan de vóórzijde uit te breiden tot ongeveer halverwege het bovenbeen; het weefsel is daar etterig geïnfiltreerd. De omgeving van de rechter spina anterior superior, de rechter gluteaalspiëren en de streek van het heiligbeen is veranderd in een op weg van versterf zijnde, vuile, wankleurige massa; dit breidt zich uit tot in de rechter lumbaalstreek.

Onder de huid van de onderbeenen bevindt zich nergens etter, ook niet aan de voetruigen; wel is het weefsel daar oedemateus, vooral rechts. In het uitstrijkpraeparaat voor den etter van de buikhuid bevindt zich een detritusmassa, waarin vele cokken en rottingsstaafjes.

De liesklieren zijn sterk gezwollen, donker en bloedrijk. In de arteria pulmonalis bevindt zich een groot; spekkig sto sel; in het rechter hart spekkige, met roode gemengde, stoelsels.

Linker long: Voorrand emphysemateus, geen subpleurale bloedingen. Bovenste gedeelte bovenkwab zeer oedemateus, overal komt schuimende vloeistof te voorschijn.

Rechter long: Onderkwab en bovenste gedeelte bovenkwab oedemateus.

Lever: Vrij groot, bleekgele, gladde oppervlakte; voelt deegachtig aan, randen stomp. Niet zeer bloedrijk, gemarmerd uiterlijk, grijsgeel en bruingeel.

Linker nier: bleek, breede schors, hier en daar wat geel van kleur.

Het slijmvlies van den dunnen darm vertoont enkele bloedrijke gedeelten, geen ulceraties, geen etter. In het ileum worden die hypernaemische plekken talrijker, hie meer men het coecum nadert. Geen duidelijke follikelzwellung. De dikke darm ziet er ongedeerd uit; het onderste gedeelte is bloedrijker.

In het kort dus: Hyperaemie van het darmslijmvlies. Vetricke lever. Decubitus: Etterige infiltratie van de huid, die tot abscesvorming en door sepsis tot den dood heeft geleid.

Een derde geval deed zich op de polikliniek voor.

Een 33-jarige man kwam den 8sten Maart 1921 voor een primair affect in behandeling, 3 weken post coitum. De reactie van WASSERMANN was + 5. Urine: eiwit niet aanwezig. De behandeling bestond in:

Van 9 Maart—13 April. 6 neosalvarsaaninspuitingen; 3.150 gram.

20 April—3 Juni 7 intramusculaire inspuitingen van slicyylkwik.

7 Juli—10 Augustus 6 neosalvarsaaninspuitingen; samen weer 3.150 gram.

18 Augustus—19 September, 7 intramusculaire salicylkwik inspuitingen.

De urine bevatte nooit eiwit.

Den 2den November werd begonnen een nieuwe reeks neosalvarsaan-inspuitingen te geven; de urine bevatte geen eiwit.

Van 2 November tot 23 November 4 inspuitingen, samen 1.500 gram; 23 November bevatte de urine geen eiwit.

30 November: Urine vertoont positieve eiwitreactie; oogleden gezwollen, conjunctivitis.

2 December: Algemeen exantheem. Temperatuur 37.8°. Urine: spoor eiwit, geen cylinders.

9 December: Algemeene vochtige dermatitis; temperatuur onder 38°. Dit vochtige exantheem nam na eenige dagen af, de huid ging toen sterk schilferen.

3 Januari 1921 bevatte de urine geen arsenicum 1).

1) Inmiddels (Juli 1922) is de dermatitis na Röntgenbehandeling geheel genezen. Voor korten tijd vertoonde zich weer een papulo-squamens recidief van de syphilis.

Vragen wij ons naar aanleiding van deze drie gevallen af, wat als oorzaak voor dit ernstig verloop moet worden aangemerkt, dan is het antwoord daarop niet aanstonds te geven.

In de beide eerste gevallen is er stellig een flinke gift neosalvarsaan gegeven, heowel in verscheidene gevallen dezelfde en ook grootere giften ongestraft zijn verdragen. WEIGELDT bijv. noemt een geval, waarin door een vergissing een gift van 3 gram neosalvarsaan, opgelost in 10 cM<sup>3</sup> water, werd toegediend. Behoudens wat braken en een temperatuursverhooging tot 38.3°, welke temperatuursverhooging wellicht ook aan de beiderzijdsche longtuberculose, waaraan de patiënt leed, was toe te schrijven, werd deze inspuiting zonder nadeelige gevolgen verdragen.

EHRlich gaf als dosis tolerata op 50 mgr. neosalvarsaan per K.g. lichaamsgewicht. In dit laatste geval was het lichaamsgewicht 45 K.g., zoodat per K.G. was gegeven ongeveer 66 mgr., d.i. ongeveer 1<sup>1</sup>/<sub>3</sub> maal de dosis tolerata.

Het lichaamsgewicht voor het tweede geval was: 26 October 1920 51.5 K.G.; 16 December 1920 56.7 K.G.; 12 Januari 1921 50.8 K.G., zoodat in dit geval de dosis tolerata geweest zou zijn ongeveer 2500 mgr.

FISCHER en HOPPE vonden bij intraveneuse toediening op den 4en dag na de inspuiting in de urine geen As. meer en in de ontlasting in den regel den 6en dag niet meer. Waarschijnlijk is de uitscheiding door de ontlasting grooter dan door middel van de urine, terwijl wellicht ook nog langs de huid, door middel van het zweet, uitscheiding plaats heeft. TENDRON vond ook in de eerste dagen na de inspuiting de grootste hoeveelheid uitgescheiden worden, daarna nog sporen.

ULLMANN vond in de urine na intraveneuse inspuiting:

	Geval I	Geval II	Geval III	Geval IV
1ste dag	3.9 mgr. As.	2.3-3.8 mgr. As.		8.2 mgr. As.
2de dag	3.1 mgr.	2.4 mgr.	3.5 mgr.	2.7 mgr.
3de dag	1.4 mgr.			
4de dag	sporen	2.1 mgr.		
5de dag	„	0.2 mgr.		

Op grond van zijn proeven komt ULLMANN tot de slotsom, dat bij intraveneuse inspuiting de hoofdzaak op den 1en dag door urine en ontlasting wordt uitgescheiden; de volgende 3 of 4 dagen neemt het snel af en wordt op den 5en, 6en en 7en dag gering.

ABELIN vond een nauwkeurige chemische reactie om salvarsaan aan te toonen en stelde daarmede vast, dat de uitscheiding van salvarsaan in de urine korten tijd (5, 10, 15 min.) na de intraveneuse inspuiting begint en dat het bij deze wijze van toediening gedeeltelijk onveranderd met de urine het lichaam verlaat.

Op 6, 10, 13, 15 en 20 November werden bij de tweede patiënt tezamen 2250 mgr. neosalvarsaan ingespoten, dat is dus voor de vrouw, die ongeveer 50 K.G. woog, de dosis tolerata op 50 mgr. per K.G. lichaamsgewicht gesteld, minder dan deze dosis. Daarna werd nog driemaal 900 mgr. ingespoten en wel de eerste maal 4 dagen later, de tweede maal 3 dagen hierna en de laatste

maal 4 dagen daarna. Daar ULLMANN vond, dat de hoofdzaak bij intraveneuse inspuiting door urine en ontlasting den 1en dag na de inspuiting wordt uitgescheiden, mogen wij wel aannemen, dat, bij ongeschonden uitscheidingsorganen, den 4en dag na een inspuiting de helft is uitgescheiden. Als dit het geval was, dan zou dus toen de 6e inspuiting was gegeven, in het lichaam aanwezig geweest zijn

minder dan  $\frac{2250}{2} + 900$  d.i. minder dan 2025 mgr., d.i. minder dan de dosis tolerata. Na de 7e inspuiting minder dan  $\frac{2025}{2} + 900$

d.i. minder dan 1912, 50 mgr., en na de 8ste inspuiting minder dan 1856.25 mgr. d.i. in beide gevallen dus weer minder dan de dosis tolerata. Deze is dus nimmer overschreden en dus moeten de onaangename gevolgen berust hebben op een anderen grond.

Talrijke neosalvarsaan-inspuitingen werden onder gelijke omstandigheden toegediend, zoodat ook een fout in de techniek of zondigen tegen de aseptiek niet als oorzaak mag worden aangenomen. Ook het aangewende water was op geheel dezelfde wijze als gewoonlijk bereid, zoodat wij ook daarin de oorzaak niet mogen zoeken. Andere patiënten werden met neosalvarsaan van dezelfde serie behandeld; wij mogen deze gevallen dus ook niet toeschrijven aan ondeugdelijkheid van het praeparat zelf.

Van de gewoonlijk als tegenaanwijzingen opgesomde aandoeeningen was er in deze gevallen geen aanwezig, behoudens in de beide eerste gevallen een niet als zoodanig opgevat nierlijden. Dat in dit nierlijden de oorzaak moet worden gezocht, is niet waarschijnlijk; herhaaldelijk toch werden onder dergelijke omstandigheden op de polikliniek neosalvarsaan-inspuitingen ongestraft gegeven, zij het ook, dat wij juist met het oog op deze mogelijkheid, den tusschentijd tusschen twee inspuitingen nooit korter dan een week kozen. DREYFUS wees er ook op, dat de tusschenpoozen bij neosalvarsaan-inspuitingen liefst wat grooter moeten worden gekozen dan bij die van salvarsaan. In dit opzicht is dus bij de beide eerstgenoemde gevallen afgeweken van onze gewoonte, echter niet alleen bij deze gevallen. Meer dan eens werd ook vóór dien tijd klinisch met dezelfde tusschenpoozen een neosalvarsaankuur toegediend en altijd zonder nadeelige gevolgen ervan te zien.

Schrijven wij deze dus ook niet aan de nierafwijkingen of aan te korte tusschenpoozen toe, dan staan wij voor het onaangename feit, dat dit drietal patiënten plotseling vergiftigingsverschijnselen gingen vertoonen, zonder dat zij vóór het intreden daarvan te voren door klinische verschijnselen hadden gewaarschuwd.

Dat neosalvarsaan vergiftig kan werken is trouwens wel bewezen. Deze giftigheid kan zich openbaren onder allerlei verschijnselen, die meestal samengevat worden onder den verzamelnaam van bijwerkingen van het neosalvarsaan. SCHUMACHER noemt als de meest voorkomende:

1. Een temperatuursverhooging. Bij een floride secundaire lues ontstaat deze echter korten tijd na de inspuiting bijna steeds, ook bij kleine giften. Zij begint bij neosalvarsaan ongeveer één uur na de inspuiting en duurt van  $\frac{1}{2}$  tot 1 uur. Later beginnende tem-

peratuursverhooging wijst op giftige werking en moet een aansporing zijn tot voorzichtigheid bij de verdere behandeling.

2. Langen tijd aanhoudende hoofdpijn na de salvarsaan-inspuiting is een belangrijke aanwijzing voor schadelijken invloed op het centrale zenuwstelsel.

3. De zoogenaamde crises nitroides: misselijkheid, braken en hartkloppingen, gedurende of korten tijd na de inspuiting.

4. Een aetherreuk of een niet nader aan te duiden onaangename smaak tijdens de inspuiting.

5. Aandoeningen van verschillende organen: huid, nieren, maag- en darmkanaal (met de daartoe behoorende klieren en wel voornamelijk de lever), vaatstelsel en zenuwstelsel.

De meest bekende huidreactie is de zoogenaamde reactie van JARISCH-HERXHEIMER, een door de salvarsaan-inspuiting duidelijker worden van huidverschijnselen van lues, meestal het exantheem in het tweede tijdperk, dat soms hierdoor geprovoceerd wordt. Verder kan de huid op allerlei manieren op de salvarsaan-inspuitingen reageeren: van de lichtste roodheid af, tot de ernstigste exfoliatieve dermatitides en necrosen toe. In dergelijke, ernstig verloopende gevallen ontstaan bijna steeds furunkels en ten slotte septico-pyaemieën. Zoolang necrosen niet zijn ontstaan, is de prognose meestal gunstig te stellen. Als het vochtige tijdperk voorbij is, gaat de huid sterk afschilferen — in het derde geval waren geheele epidermislapen te verwijderen —; de huid ziet dan nog rood, welke roodheid langzamerhand overgaat in de normale huidkleur. Vaak is hierbij koorts aanwezig, maar niet altijd. De menigvuldigheid ervan is niet groot; op naar schatting ongeveer 2500 inspuitingen op de polikliniek zagen wij het, en wel telkens bij dezelfde patiënte, 3 maal, en wel in den vorm van een lichte roodheid na elke inspuiting. NATHAN zag een spontaan-recidief van een toxisch exantheem 4 maanden na de laatste salvarsaan-inspuiting ontstaan.

Bij te voren gezonde nieren zijn schadelijke invloeden van salvarsaan op deze organen uiterst zeldzaam. Veel vaker ziet men een luetische nephritis in het secundaire tijdperk van de ziekte, gekenmerkt door een betrekkelijk hoog eiwitgehalte van de urine. Deze heeft met toxische werking van salvarsaan niets te maken; integendeel, door salvarsaan-behandeling treedt meestal verbetering in.

De lever speelt een groote rol bij de ophooping en het onschadelijk maken van het salvarsaan en kan er dan ook de toxische werking van ondervinden. De lichtste vorm hiervoor is een voorbijgaande haematoporphyrinurie of urobilinurie, kort na de inspuiting en 1—2 dagen durende. Later ontstaan is zij volgens ZIMMER een voorbode van icterus; deze kan zelfs tot 4 maanden na de inspuiting ontstaan. In zoo'n geval spreekt men van „Späticterus”.

Hart en bloedvaten ondervinden meestal geen schadelijke gevolgen van neosalvarsaan-inspuitingen, behoudens een voorbijgaande verlaging van den bloeddruk.

De zoogenaamde neurorecidieven zijn vaak gehouden voor gevolgen van de salvarsaan-behandeling. Het mag wel als vaststaand worden aangenomen, dat dit niet juist is, maar dat zij van luetischen aard zijn; men ziet ze immers in den regel door een salvarsaan-

behandeling weer verdwijnen. Meestal doen zij zich voor als aandoeningen van facialis of acusticus in het begin van het tweede tijdperk der ziekte.

In de eerste plaats hebben wij ons dus de vraag te stellen bij deze drie gevallen, of de dermatitis mag worden toegeschreven aan de behandeling met neosalvarsaan. In het eerste geval is dit niet geheel zeker; patiënte was nl. tegelijk met kwik behandeld en in een uitzonderingsgeval kan een kwikvergiftiging verlopen onder het beeld van een dermatitis. Vandaar, dat wij op de polikliniek nooit tegelijk neosalvarsaan- en kwikinspuitingen geven. In het tweede geval wèl; daar bestond de behandeling uitsluitend in het geven van neosalvarsaan-inspuitingen. In het derde geval zeer waarschijnlijk. De laatste kwikkuur met solicylkwik toch was al 5 weken geleden en de nierfunctie vertoonde geen afwijkingen.

Een tweede vraag is, of er omstandigheden waren, die het ontstaan van de vergiftiging kunnen verklaren. Zooals gezegd werd, is de dosis tolerata waarschijnlijk in geen der drie gevallen overschreden, zelfs niet bij de tusschenpoos van 3 en 4 dagen der beide eerste gevallen. Zonder meer de intoxicatie op rekening schrijven van het nierlijden gaat ook niet; in het derde geval immers bestond geen nierlijden.

Ook op de derde vraag, of de intoxicatie te voorzien was uit geringere verschijnselen bij vorige inspuitingen, moet het antwoord ontkennend luiden.

Wij staan dus voor het feit, dat neosalvarsaan giftig kan werken, o.m. ook op de huid. De menigvuldigheid hiervan is niet groot. Deze giftige werking kan plotseling voor den dag treden; soms echter gaan lichtere verschijnselen vooraf, waarop men dus zorgvuldig dient te letten, o.a. de crises nitroides, de aetherreuk of de onaangename smaak tijdens de inspuiting en erythemen, die eenige (5—7) dagen na de inspuiting ontstaan; met het oog hierop spotten wij poliklinisch dan ook steeds éénmaal per week in.

Daar neosalvarsaan dus geenszins als een volstrekt onschadelijk geneesmiddel mag worden aangezien, heeft men zich bij de toediening de vraag te stellen, of de voordeelen opwegen tegen het gevaar, dat het schadelijke bijwerkingen zal ontvouwen, waartegen men met goede techniek, goede doseering, met inachtnemen der tegenaanwijzingen, geen zekere waarborgen heeft.

Vergelijkt men het aantal gevallen met doodelijken afloop met het geheele aantal met salvarsaan behandelde gevallen, dan is het gering te noemen, kleiner dan bijv. dit aantal is bij de chloroformnarcose. Houdt men daarenboven in het oog, dat, ook al doet zich een vergiftiging voor, men daartegenover niet geheel machteloos staat, sedert men gezien heeft, dat in dergelijke gevallen intramusculaire adrenaline-inspuitingen, eventueel tezamen met een venae-functie, gunstig werken, zoodat een doodelijk verloopend geval een groote uitzondering is, dan meen ik, dat men naast en in combinatie met het kwik in neosalvarsaan een belangrijk geneesmiddel tegen de syphilis heeft.

Juli 1922.