

A.A.A.M. BRINKMAN, *De alchemist in de prentkunst*. (Nieuwe Nederlandse bijdragen tot de geschiedenis der geneeskunde en der natuurwetenschappen, no. 5.) 69 bl., fig. Rodopi, Amsterdam 1982. Prijs: ingen. f 25,-.

In dit boekwerkje zijn een reeks artikelen van dr. Brinkman (1938-1977) gebundeld. Deze artikelen zijn alle eerder gepubliceerd, voor het merendeel in *Chemie en Techniek*. Twee ervan zijn verschenen in *Janus* en één in

Ambix. Deze postume bundel is verzorgd door prof.dr. H.A.M. SNELDERS en vormt een voortzetting van de bundel *Chemie en Techniek*, Cahier 1, die door de schrijver zelf in 1975 is uitgegeven. Anders dan de titel van de bundel zou doen vermoeden, bevat het ook een artikel over heruitgaven van alchemistische teksten. Helaas komen niet alle reproducties in deze uitgave tot hun recht.

J.K. VAN DER KORST

REFERATEN

Inwendige geneeskunde

Alcohol en niet-steroïde ontstekingsremmers: een riskante combinatie

Wanneer een gezonde 375 mg acetosal inneemt ontstaat er een matige verlenging van de bloedingstijd, die na 12 uur maximaal en na 24 uur verdwenen is. Omdat er aanwijzingen zijn dat alcohol dit effect kan versterken, hebben DEYKIN en medewerkers (1982) hiernaar een stelselmatig onderzoek gedaan bij vrijwilligers. Bij 9 gezonde mensen van 21 tot 36 jaar met een normaal stollingsmechanisme maten zij het effect op de bloedingstijd van het innemen van 375 mg acetosal en 50 g alcohol (100 ml wodka) afzonderlijk en gecombineerd. Tussen de proeven werd steeds een pauze van 5 dagen ingelast.

Acetosal veroorzaakte na 12 uren gemiddeld bijna een verdubbeling van de bloedingstijd die na 48 uren weer verdwenen was. Alcohol alleen had geen effect, maar alcohol mét acetosal bracht gemiddeld ruim een verdrievoudiging van de bloedingstijd teweeg; deze was pas na 5 dagen weer normaal. Er waren grote individuele verschillen. Bij één proefpersoon nam de bloedingstijd zelfs toe van 3,3 tot 23 minuten. Daarentegen had bij 4 personen noch acetosal noch de combinatie met alcohol enige invloed op de bloedingstijd. Bij 6 personen werd het effect onderzocht van alcoholgebruik 12 uur vóór, tegelijk mét alsmede 12 en 36 uur na het innemen van acetosal. Alcoholgebruik 12 uur vóór het innemen van acetosal had geen invloed maar 12 en 36 uren erna veroorzaakte het een secundaire stijging van de bloedingstijd tot een peil, overeenkomstig dat na gelijktijdig innemen. Over het mechanisme tasten de schrijvers nog in het duister. Alcohol had geen invloed op het aantal plaatjes en veranderde de aggregatie zonder of mét acetosal niet.

Ibuprofen en indometacine werden eveneens onderzocht. Op zichzelf veranderden deze middelen de bloedingstijd niet maar na inneming tegelijk met alcohol bleek 12 uur later de bloedingstijd ongeveer 3,5 maal de uitgangswaarde te zijn verlengd. Nog eens 12 uur later was de uitkomst weer normaal.

De schrijvers geven aan dat er belangrijke klinische gevolgen kunnen zijn. De verlenging van de bloedingstijd is bij sommigen van dien aard dat het tot spontane bloedingen kan komen. Voorts speculeren zij over de invloed van deze combinatie op de pathogenese van atherosclerose.

Literatuur: DEYKIN, D., P. JANSON en L. MCMAHON (1982) *New Engl. J. Med.* 306, 852.

J. GEERLING

Neurologie

Bepaling van de fenytoïnespiegel in speeksel bij behandeling van epilepsie met gelijktijdige toediening van fenytoïne en natriumvalproaat

Natriumvalproaat en fenytoïne worden nogal eens gelijktijdig gegeven aan patiënten met epilepsie. Natriumvalproaat kan echter de totale concentratie van fenytoïne in het plasma doen dalen en tegelijkertijd het gehalte aan vrije, therapeutisch actieve, niet aan eiwit gebonden fenytoïne verhogen. De bepaling van de plasmaspiegel van de totale fenytoïne is dan misleidend. Normaliter wordt zowel van natriumvalproaat als van fenytoïne ongeveer 90% aan plasma-eiwit gebonden. Verscheidene onderzoekers vonden een nauw verband tussen de concentraties van fenytoïne in speeksel en in plasma, en wel in een verhouding van ongeveer 1:10 (1-2 µg/ml in speeksel en 10-20 µg/ml in plasma). KNOTT e.a. (1982) deden een onderzoek bij 75 patiënten met epilepsie. Van hen kregen 42 zowel fenytoïne (100-450 mg/dag) als natriumvalproaat (400-2600 mg/dag) en 33 uitsluitend fenytoïne. Bij allen werden op willekeurige tijden na het innemen van de medicijnen de concentraties bepaald van natriumvalproaat in het plasma en van fenytoïne in het plasma en in 1 ml speeksel, dat verkregen werd na grondig mondtoilet en na versterking van de secretie door het aanbrengen van citroenzuur op de tong. De bepalingen geschieden alle langs gaschromatografische weg. Bij 19 patiënten uit de groep die zowel natriumvalproaat als fenytoïne kreeg en bij 19 uit de groep die alleen fenytoïne kreeg, werd bovendien met behulp van ultrafiltratie het gehalte bepaald van de aan plasma-eiwit gebonden fenytoïne. Voorts onderzochten de schrijvers bij twee patiënten, die beide middelen gebruikten, ook nog speeksel- en plasmamonsters op 6 vaste tijden in de loop van 8 uur na het innemen van de ochtenddosis.

De correlatiecoëfficiënt tussen het fenytoïnegehalte in speeksel en in plasma bleek bij 33 patiënten die géén natriumvalproaat gebruikten, 0,94 te zijn. De correlatiecoëfficiënt tussen het totale fenytoïnegehalte en het gehalte van aan eiwit gebonden fenytoïne in plasma was 0,94 bij patiënten die alleen fenytoïne gebruikten en 0,91 bij hen die tevens natriumvalproaat innamen. Het bleek verder dat het totale fenytoïnegehalte in het plasma geen betrouwbare aanwijzing geeft omtrent de concentratie van ongebonden fenytoïne. De concentratie in speeksel geeft een betere weerspiegeling van het gehalte aan ongebonden fenytoïne in plasma. Daarom onderzochten de schrijvers verder alleen de invloed van natriumvalproaat op de verhouding van het fenytoïnegehalte in speeksel en in plasma. Bepalingen in