

ENIGE ASPECTEN VAN HET ANALGETICUM GLAFENINE (GLIFANAN®)

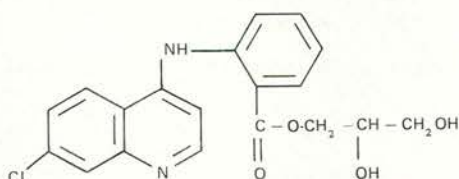
J. K. BOEIJINGA, internist

Afd. Farmacologie en Farmacotherapie
van de Subfaculteit Farmacie
van de rijksuniversiteit te Leiden.
Hoofd: Prof. Dr. D. D. Breimer.

Trefwoorden: Analgeticum – Glafenine – Glifanan® – Farmacologie

Een belangrijk deel van de geneesmiddelen, die door de tandarts worden voorgeschreven, zijn pijnstillende middelen (analgetica). Voorbeelden zijn de salicylaten (zoals Aspirine®), de acetanilide-derivaten (fenacetine, paracetamol) en vele andere zgn. perifere analgetica zoals het glafenine (Glifanan®). Van de meeste analgetica zijn de werkzaamheid, de farmacokinetiek (o.m. het verloop van de plasmaconcentratie van pharmaca met de tijd), de bijwerkingen en de contra-indicaties bekend door langdurig gebruik en experimenteel onderzoek. Een toetsing van enige aspecten van het sinds ongeveer een decennium verkrijgbare glafenine middels een humaanfarmacologisch en literatuuronderzoek, wordt uitgebreid beschreven in een proefschrift (Boeijsing, 1977). Hieruit worden in dit artikel een aantal voor de tandarts wetenswaardige gegevens vermeld. Het betreft achtereenvolgens een oriënterend farmacokinetisch onderzoek, een onderzoek naar de interactie tussen glafenine en cumarine-derivaten, een onderzoek naar de invloed van glafenine op het gezonde maagslijmvlies en een literatuuroverzicht betreffende de nefrotoxiciteit en het anafylactisch syndroom.

Oriënterend farmacokinetisch onderzoek
Glafenine, de analgetisch actieve stof in Glifanan®, behoort tot de groep van 4-aminochinolinen; de chemische descriptieve formule luidt: 4 [2' β-γ-dihydroxypropoxy-carbonyl fenylnamino] 7-chloroquinoleine. Glafenine is chemisch gezien nauw verwant met de groep der synthetische anti-malariamiddelen (Allais, et al., 1966). De structuurformule is weergegeven in afbeelding 1.



Afb. 1. De structuurformule van glafenine (Glifanan®).

Over de farmacokinetiek van glafenine bij ratten is bekend, dat de maximale glafeninespiegels ongeveer 60 minuten na

doses van respectievelijk 20, 50 en 100 mg per kilo lichaamsgewicht werden waargenomen. Bovendien werd aangetoond, dat er geen specifieke accumulatie in bepaalde organen optrad in een onderzoek waarbij het ¹⁴C-gelabelde glafenine gedurende een voortgezette periode van 30 dagen werd toegediend. Vierentwintig uur na orale toediening werd ongeveer 5 tot 12% teruggevonden in de urine en ongeveer 25 tot 35% in de gal (Milhaud, 1965; Rondelet et al., 1966).

Bij de mens kan glafenine reeds 30 minuten na orale toediening in het bloed worden aangetoond, maar de maximale bloedspiegel wordt na 1 tot 1½ uur bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt in het algemeen 2 tot 3 uur. Glafenine wordt praktisch volledig uitgescheiden als vrij zuur, het zgn. R1264, dat ontstaat na afsplitsing van de glycerolester (Meijer, 1977).

Het onderzoek (Boeijsing, 1977) naar het metabolisme van glafenine werd uitgevoerd bij acht gezonde medisch doctorandi en bij zeventien tandheelkundige patiënten, die extracties van één of meerdere gebitselementen ondergingen. Aan al deze vrijwilligers werd nuchter een dosis van 400 mg glafenine toegediend. Bij de medisch doctorandi werd 120 minuten na toediening een gemiddelde piekconcentratie bepaald van 39,9 mmol/l. Bij de tandheelkundige patiënten werd de gemiddelde piekconcentratie van 38,6 mmol/l 150 minuten na toediening gemeten. De biologische halfwaardetijd bedroeg voor de medisch doctorandi ongeveer 45 minuten en voor de tandheelkundige patiënten ongeveer 41 minuten. In hoeverre deze verschillen zouden kunnen samenhangen met verschillen in stress tussen de beide groepen tijdens de extracties kon niet worden nagegaan. De in de literatuur vermelde serumconcentraties bleken enigszins te variëren. De gevonden gegevens kwamen het best overeen met die van Moolenaar e.a. (1977). Over een eventueel *causaal* verband tussen de hoogte van de bloedspiegel en de werkzaamheid van het geneesmiddel kan niets met zekerheid worden gesteld, zoals ook voor de meeste andere farmaca geldt (Koch-Weser, 1972). Wel bleek, dat het tijdstip van de hoogste bloedspiegel samenviel met het moment waarop de maximale werking

Samenvatting:

Uit een groter onderzoek naar de werking en bijwerkingen van glafenine (Glifanan®) worden een aantal voor de tandarts wetenswaardige gegevens vermeld. Het betreft daarbij vooral de farmacokinetiek, de interactie tussen glafenine en cumarinederivaten, de invloed van glafenine op het gezonde maagslijmvlies, de nefrotoxiciteit en het anafylactisch syndroom.

van glafenine mocht worden verwacht, te weten: 2 tot 3 uur na toediening en daarna aanhoudend gedurende 4 tot 6 uren (Meijer, 1977). Van de oorspronkelijke dosis kon ongeveer 36% worden aangetoond in de 24 uren urine. De relatief grootste nierexcretie trad op de eerste zes uur na toediening van de dosis. Deze gegevens bleken vergelijkbaar met die van eerdere publikaties (Rondelet et al., 1966; Mallein et al., 1976). Door Rising en Steward (1975) werd aangetoond, dat 62 tot 72% van ¹⁴C-gelabelde glafenine werd teruggevonden in de ontlasting van vrijwilligers.

De interactie tussen glafenine en cumarine-derivaten

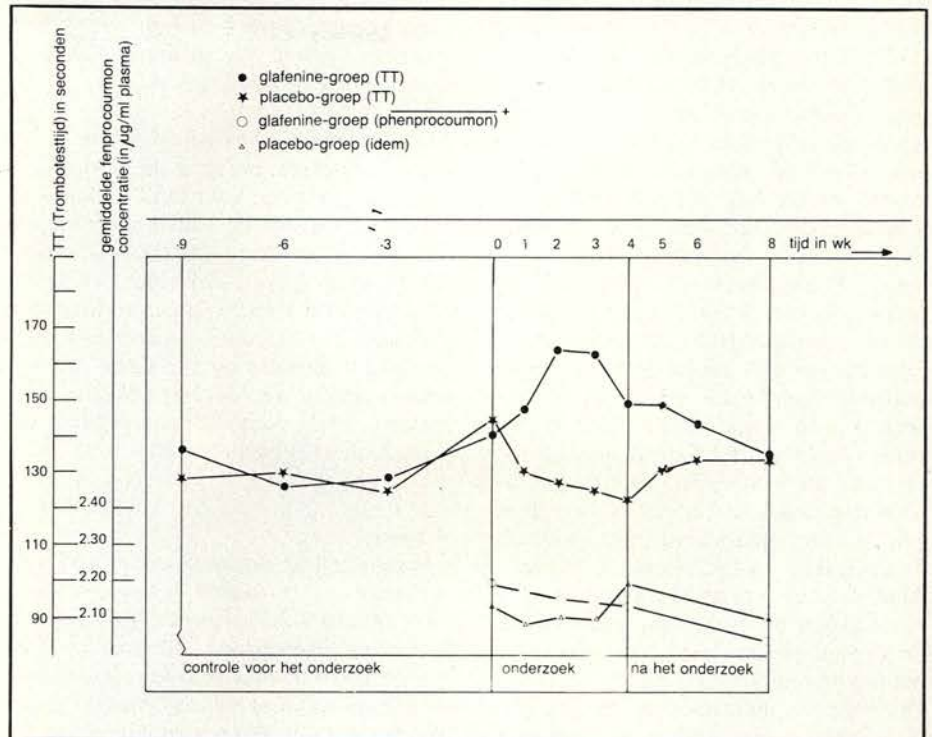
De afgelopen twee decennia bleken meerdere perifere analgetica bij nader onderzoek een potentiërende werking uit te oefenen op bestaande therapie met anti-coagulantia. Een dergelijke interactie werd onder meer bewezen voor fenylbutazon (Sigg et al., 1956), oxyfenbutazon (Hobbs et al., 1965), paracetamol (Loeliger, 1973) en acetylsalicylzuur (Quick en Clesceri, 1969). Het toegenomen bleedingsrisico bij acetylsalicylzuur-(Aspirine®) gebruikende patiënten zou voornamelijk zijn terug te voeren op een gewijzigde functie van de trombocyten (Mustard en Packham, 1970) en een directe haemorrhagische invloed op het maagslijmvlies (Koch-Weser en Sellers, 1971).

Het veelvuldige gebruik van glafenine, vooral in de tandheelkunde, en het ontbreken van literatuurgegevens over een mogelijke interactie tussen glafenine en cumarine-derivaten waren redenen voor een interactie-onderzoek (Boeijsing, 1977). Nadat een voorafgaand oriënterend onderzoek aanwijzingen had opgeleverd dat een dergelijke interactie mogelijk bestond, werd een dubbel-blind onderzoek opgezet bij patiënten die fenprocoumon (Marcoumar®) gebruikten. Fenprocoumon en acenocoumarol (Sintrom®) worden – van de groep van de cumarine-derivaten – in Nederland het meest frequent voorgeschreven.

De voorkeur ging uit naar een onderzoek van de interactie tussen fenprocoumon en glafenine, omdat bij gebruik van fenprocoumon de hypoprotrombinemie (dat wil zeggen: de vertraging van de bloedstolling) stabiel bleek te zijn. (Breed et al., 1969). De mate waarin de ontstollende werking optrad werd bepaald door middel van meting van de trombotesttijd (Owren, 1962 en 1963). Als normaalwaarden werd een trombotestactiviteit gehanteerd van ongeveer 5 tot 10%, hetgeen overeenkwam met een trombotesttijd van ongeveer 181 tot 108 seconden. Aan het onderzoek namen een twintigtal vrijwilligers deel, die onder poliklinische controle stonden van de Stichting Amsterdamse Thrombosedienst. Deze patiënten werden door middel van een 'random permutation' tabel verdeeld in een onderzoeksgroep (of glafenine-groep) en een controlegroep (of placebo-groep). De patiënten kregen gedurende vier weken naast de bestaande medicatie drie maal daags een tablet van 200 mg glafenine respectievelijk placebo. In de glafenine-groep werd een significante stijging ($p < 0,05$) van de trombotesttijd gevonden in vergelijking met de placebo-groep, maar alleen gedurende de tweede en de derde week van het onderzoek (zie afb. 2). Tijdens de vierde week was de trombotesttijd in de glafenine-groep wel groter dan bij de placebo-groep, maar dit verschil was niet significant. De gemeten serum-fenprocoumonconcentraties verschilden in beide groepen niet significant. Daardoor leek het minder waarschijnlijk dat verdringing uit eiwitbindingsplaatsen een rol van betekenis zou spelen bij dit interactie-fenomeen. Bij alle patiënten vertoonde de concentratie van stollingsfactoren in het bloed een afname op het moment dat de trombotesttijd de hoogste waarde bereikte. Voor deze interactie kon geen verklaring worden gegeven. De praktische consequenties van de resultaten van dit onderzoek voor de tandheelkunde lijken minimaal. Het lijkt verstandig een extra controle van de trombotesttijd te laten uitvoeren, indien de patiënt wordt voorgeschreven langer dan twee weken gelijktijdig fenprocoumon (Marcoumar[®]) en glafeninemedicatie te gebruiken. Overigens dient opgemerkt te worden, dat glafenine bij de gezonde patiënt geen invloed heeft op de bloedingstijd en de thrombocytenfunctie (ten Cate en Jekel, 1977).

De invloed van glafenine op het gezonde maagslijmvlies

Bij een aantal perifere analgetica wordt het indicatiegebied onder andere beperkt door een vermoede of aangetoonde toxische werking op het maagslijmvlies. Voor acetylsalicylzuur werd een haemorrhagisch effect op het maagslijmvlies reeds vier decennia geleden gemeld



Afb. 2. Grafische weergave van de metingen van de trombotesttijd en de fenprocoumon-concentratie bij de patiënten van de glafenine- en placebo-groep.

(Douthwaite en Lintolt, 1938). Vele goede publikaties volgden in de loop der jaren (Stubbé, 1961; Levy, 1974; Ingelfinger, 1975; Leclercq 1975; Moulinier et al., 1975). Medicamenteus geïnduceerde laesies van het maagslijmvlies werden voorts aangetoond voor onder andere indomethacin (Taylor et al., 1968; Fisher en Rinkhoff, 1969) en pyrazolonderivaten (Bodin en Conte, 1969).

De aanleiding voor het onderzoek (Boeijinga, 1977) naar een eventuele gastrotoxiciteit van glafenine was de waarneming, dat negen van twintig vrijwilligers, die aan eerdere onderzoeken hadden meegewerkt, meer of minder vage maagpijnklachten hadden vermeld. De invloed van de factor 'stress', die bij deelname aan een dergelijk onderzoek een belangrijke maar bij iedereen verschillende rol speelt, kon niet uit de beschikbare gegevens worden afgeleid. Om over de gastrotoxiciteit meer informatie te verkrijgen, namen acht vrijwilligers (medisch doctorendi) gedurende vier weken drie keer per dag een tablet met 200 mg glafenine in. Op de laatste dag van deze periode ondergingen zij een gastroscopie, waarbij meerdere biopsen werden genomen ter plaatse van de curvatura major, de curvatura minor en het antrum van de maag. Bij microscopisch onderzoek werden geen afwijkingen gezien. Deze resultaten komen overeen met die van Fichera en Mirelli (1974), die hun vrijwilligers gedurende een kortere tijd glafeninemedicatie verstrekten, maar eveneens nauwgezet gastroscopie en biopsieën uitvoerden. Als

voorlopige praktische conclusie kan worden gesteld, dat glafenine op het gezonde maagslijmvlies, met een hoge mate van waarschijnlijkheid, geen gastrotoxisch effect bezit.

De nefrotoxiciteit van glafenine

Petit en Tibi (1967) onderzochten de mogelijk toxische werking van glafenine op de nieren bij een tiental vrijwilligers met een gemiddelde leeftijd van 71 jaar. Zij kregen gedurende gemiddeld 168 dagen 600 tot 1200 mg glafenine per dag, hetgeen resulteerde in een gemiddelde totale dosis van 171 gram glafenine. Bij deze proefpersonen werd de nierfunctie beoordeeld aan de hand van de bloedureumconcentratie, de klaring (of uitscheiding) van ureum en de eliminatie van fenolsulfonfuraline door de nieren. Er werd daarbij geen enkele verandering in de nierfunctie gevonden. Sinds dit onderzoek zijn er echter een aantal redelijk tot goed gedocumenteerde casuïstische mededelingen gepubliceerd over de nefrotoxiciteit van glafenine. Larcan et al. (1972) beschreven ernstige stoornissen in de functie van de nieren bij een man van 25 jaar, nadat hij 12 tabletten met 200 mg glafenine had ingenomen. Gaultier et al. (1972) beschreven soortgelijke verschijnselen bij een meisje van 15 jaar, dat 17 tabletten met 200 mg glafenine had gebruikt. Bij Chevet et al. (1974) betrof het een 18-jarig meisje en 10 tabletten van 200 mg glafenine. Voorts werden nog casuïstische mededelingen met vergelijkbare inhoud gepubliceerd door Gaultier et al. (1974), Mirouze et al.

(1974) Pourrat et al. (1974), Rénier et al. (1975), Dequiedt et al. (1975) Andrieu et al. (1976), Stork (1976) en Kerst en Vosmaer (1976). Deze artikelen samenvattend, zou gesproken kunnen worden van een 'glafenine induced nefrotoxic syndrome' (of kortweg: gins). Het gins wordt daarbij gekarakteriseerd door een oligurie (vertraagde nierfunctie) of een anurie (een volledig uitgevallen nierfunctie) na toediening van doses die hoger zijn dan veelal therapeutisch gebruikelijk is. Daarnaast zijn de meest op de voorgrond tredende symptomen: misselijkheid (nausea), braken (vomitus), pijn in het bovenste deel van de buik (het epigastrium) en bilaterale lendenpijn. De door glafenine veroorzaakte nefropathie lijkt te genezen zonder bijzondere therapeutische maatregelen, maar klinische observatie is daarbij echter wel strikt noodzakelijk. De bevindingen bij pathologisch-anatomisch onderzoek pleiten voor een nefritis van het tubulo-interstitiële type. De mogelijke nefrotoxiciteit maakte geen deel uit van het onderzoeksprogramma (Boeijinga, 1977). Wel werd de nierfunctie frequent voor, tijdens en na het onderzoek geëvalueerd door bepaling van het urinesediment, de concentratie van het ureum en kreatinine in het bloedplasma. Hierbij werden geen afwijkingen gevonden.

Het anafylactisch syndroom

Onder anafylaxie wordt een toestand verstaan van kwantitatief en kwalitatief veranderende reactiviteit ten opzichte van een bepaalde stof, die daarbij als anafylactogeen functioneert. Het betreft een vorm van verworven allergie na sensibilisatie voor die stof. De reacties kunnen in de praktijk variëren van geringe allergische symptomen tot de ernstige zogenaamde anafylactische shock. Zowel de geringe als de ernstiger vormen zijn na medicatie met glafenine beschreven. Er werden hierover casuïstische mededelingen gepubliceerd door onder andere: Grand en Despret (1973), Chivrac et al. (1974), Barral en Faivre (1975), Michaud en Doublet (1976), Bergoignan en Casamajor (1976), Burgers et al. (1976), Maesen et al. (1976) en Boeijinga (1977). Daarbij blijkt dat de anafylactische reacties over het algemeen worden waargenomen na toediening van een binnen het therapeutisch bereik vallende dosering glafenine, die volgt op een dosisvrij interval, waaraan weer een geregeld gebruik van glafenine voorafging. De verschijnselen worden wel samengevat onder de term 'glafenine-induced anaphylactic syndrome' of: 'gias'. Gezien het omvangrijke gebruik van glafenine kan worden geconcludeerd, dat nefrotoxiciteit en anafylaxie betrekkelijk sporadisch voorkomen. Gegeven de frequentie van bijwerkingen van andere pe-

rifer analgetica hoeft de indicatiestelling voor het gebruik van glafenine dan ook nauwelijks te worden beperkt.

Het analgetisch effect van glafenine

Goede onderzoeken naar de werkzaamheid van glafenine voor tandheelkundige indicaties werden de laatste jaren gepubliceerd door Booy (1972), Nelemans (1972), Phaf (1973), Zelvelde (1975) en Zelvelde et al. (1975). Daaruit blijkt, dat glafenine een effectief perifeer analgeticum is en minstens gelijkwaardig of wellicht superieur aan overige bekende preparaten, zoals acetosal, paracetamol en pentazocine (Zelvelde et al., 1975).

Summary:

1. An orientating pharmacokinetic study was performed in 25 healthy volunteers, eight MD's (A) and seventeen dentistry patients (B) undergoing extraction(s). Glafenine (Glifan[®]) blood concentrations were measured after administration of 400 mg glafenine; peak concentrations of 39.9 mmol/l were found after 120 minutes in A and of 38.6 mmol/l after 150 minutes in B. The recovery from the 24-hours urine was approximately 36%. Data from literature are suggestive for the fact that biliary excretion is a more important path of elimination as compared with the urinary way.
2. Glafenine was administered during four weeks, 200 mg t.i.d., to out-patients on oral anticoagulant therapy with phenprocoumon (Marcoumar[®]) in order to evaluate a possible interaction between these two drugs. A statistically significant increase of the anticoagulant state - measured by the so-called TT/Thrombostime - was observed for the second and third week of combined medication: $P < 0.05$. The increase, present in the fourth week, did not prove to be significant. A definite explanation for the interaction mentioned cannot be given. TT control at the end of the second and third week seems to be indicated in order to keep a correct anticoagulant state.
3. The possible influence of glafenine on the normal gastric mucosa was investigated in eight healthy volunteers, who took 200 mg t.i.d. during four weeks; gastroscopy including multiple biopsies was performed on the last day of medication. The microscopical picture of all biopsies taken was perfectly normal.
4. A nephrotoxic syndrome may occur, characterized by oligo-anuria after administration of mosttimes supra-therapeutical doses; during the first 24 hours nausea, vomitus, epigastric and bilateral lumbar pains are the predominant symptoms (Glafenine-induced nephrotoxic syndrome, gins). Glafenine-induced nephropathy - all reported cases proved to be reversible - tends to cure without therapy.
5. An anaphylactic syndrome may occur varying from a minor form to the full-blown clinical manifestation. Anaphylactic reactions are usually observed following administration of a

therapeutical dose after a dose-free interval preceded by a varying period - weeks to months - of regular use (Glafenine-induced anaphylactic syndrome, gias). Both syndromes, gins and gias, seem to occur rather sporadic and don't give rise to a limitation of any indication area in dentistry.

Literatuur:

1. Allais, A., Rousseau, G., Girault, P., Mathieu, J., Peterfalvi, M., Branceni, D., Azadian-Boulanger, G., Chiffot, L., Jequier, R. (1966): Sur l'activité analgésique et anti-inflammatoire des 4-(2'-alcoxy-carbonyl phénylamino)quinoléines. *Chim Thér* 65-70.
2. Andrieu, J., Audebrand, Cl., Chassaigne, M., Renier, E. (1976): Anémie hémolytique et insuffisance rénale imputables à la glafénine. *Presse Méd*, lettre à l'éditeur 5: 2394-2395.
3. Barral, C., Faivre, M. (1975): Accidents anaphylactiques imputés à la glafénine. *Presse Méd* 4: 2797-2798.
4. Bergoignan, G., Casamajor, Ph. (1976): A propos de quelques effets secondaire de la glafénine. *Rev Odonto Stomatol* 2: 135-137.
5. Bodin, F., Conte, M. (1969): Les hémorragies après ingestion de médicaments anti-inflammatoires. *Semin Hop* 45: 887-892.
6. Boeijinga, J. K., Gan, Tjong Bing, van der Meer, J. (1974): De invloed van glafenine (Glifan[®]) op antistollingsbehandeling met coumarinederivaten. *Ned Tijdschr Geneesk* 118: 1895-1898.
7. Boeijinga, J. K., van der Vijfgh, W. J. F. (1977): Double blind study of the effect of glafenine (Glifan[®]) on oral anticoagulant therapy with phenprocoumon (Marcoumar[®]). *Eur J Clin Pharmacol* 12, 291-296.
8. Boeijinga, J. K. (1977): Some aspects of the analgesic glafenine (Glifan[®]). A study with special reference to the interaction between glafenine and phenprocoumon (Marcoumar[®]), the pharmacokinetics of glafenine and the possible effect on the gastric mucosa. *Dissertatie Vrije Universiteit Amsterdam*.
9. Booy, R. H. (1972): Pijnbestrijding met eenvoudige analgetica in de tandheelkunde. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 79: 69-75.
10. Breed, W. P. M., van Hooff, J. P., Haanen, C. (1969): A comparative study concerning the stability of the anticoagulant effect of acenocoumarol and phenprocoumon. *Acta Med Scand* 187, 283-288.
11. Cate, J. W. ten, Jekel, M. (1977): Bleeding time and platelet function after a single oral doses of glafenine (Glifan[®]). Investigations in normal individuals and haemophilia patients. *Add. I Thesis-Some aspects of the analgesic glafenine (Glifan[®]). A clinical-pharmacological study. Amsterdam*.
12. Chevet, D., Ramée, M. P., Carre, M., Thomas, R., Cartier, F. (1974): Nephropa-

- thie aiguë tubulo-interstitielle anurique due à une intoxication par la glafénine. *Thérapie* 29: 575-578 (dezelfde casus werd gepubliceerd in *Eur J Toxicol* 1974, 7: 306-309).
13. Chivrac, D., Marti, R., Fournier, A., Faille, N., Messerschmitt, J., Lorriaux, A. (1974): Hémolyse immuno-allergique compliquée d'insuffisance rénale aiguë après ingestion de glafénine. *Presse Méd* 3: 2578.
 14. Dequiedt, Ph., Vanhille, Ph., Devulder, B., Furon, D., Tacquet, A. (1975): Insuffisance rénale aiguë à la glafénine. *Lille Méd* 20: 708-714.
 15. Douthwaite, A. H., Lintolt, G. A. M. (1968): Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet* II: 1222-1225.
 16. Fichera, G., Mirelli, E. (1974): Tolérance van het maagdarmsstelsel voor enkele geneesmiddelen met pijnstillende werking (vertaald vanuit de oorspronkelijke Italiaanse versie in het Nederlands door Rousset Lab.). *Persoonl. meded.*
 17. Fisher, I., Rinkoff, S. (1969): Gastrointestinal hemorrhage caused by indomethacin. *Am J Gastroenterol* 51: 42-47.
 18. Gaultier, M., Bismuth, C., Eftymiou, M. L., Bescol, J. (1972): Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë au cours d'une intoxication par la glafénine. *Toxicol Clin* 310-315.
 19. Gaultier, M., Bismuth, C., Morel-Maroger, M., Dauchy, F. (1974): Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë au cours d'intoxications par la glafénine. A propos de cinq cas. *Thérapie* 29: 579-585.
 20. Grand, A., Despret, P. (1973): Choc anaphylactique induit par la glafénine. *Nouv Presse Méd* 2: 1075.
 21. Hobbs, C. B., Miller, A. L., Thornley, J. H. (1965): Potentiation of anticoagulant therapy by oxyphenylbutazone (a probable case). *Postgrad Med J* 41: 563-565.
 22. Ingelfinger, F. J. (1974): The side effects of aspirin. *N Engl J Med* 290: 1196-1197.
 23. Kerst, A. J. F., Vosmaer, G. D. C. (1976): Glafénine: bijwerking en intoxicatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 120: 1224.
 24. Koch-Weser, J. (1972): Serum drug concentrations as therapeutic guides. *N Engl J Med* 287: 227-231.
 25. Koch-Weser, J., Sellers, E. M. (1972): Drug interactions with coumarin anticoagulants. In two parts. *N Engl J Med* 285: 487-498 (1); 547-558 (2).
 26. Larcán, A., Calamai, M., Lambert, H., Gruninger, C. (1972): Intoxication par la glafénine avec insuffisance rénale aiguë. *Ann Méd Nancy* 11: 507-508.
 27. Leclerc, J. L. (1975): Hémorragies digestives déclenchées par l'aspirine. A propos de 30 observations. Thèse. Paris.
 28. Levy, M. (1972): Aspirin use in patients with major upper gastro-intestinal bleeding and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 290: 1158-1162.
 27. Loeliger, E. A. (1973): De invloed van pharmaca op de behandeling met orale antistollingsmiddelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 117: 1396-1399.
 30. Maesen, Fr., Mol, J. M., Brombacher, P. J., Bok, E. J., van de Voorden, J. M. J., Vijgen, J. H. (1976): Anaphylactische shock na gebruik van glafénine (Glifan[®]). *Ned Tijdschr Geneesk* 120: 1300-1303.
 31. Mallein, R., Boucherat, M., Rondelet, J., Fillastre, J. P., Mantel, O.: Pharmacocinétique de la glafénine chez des sujets ayant une fonction rénale normale et chez des malades atteints d'insuffisance rénale chronique. *Thérapie* 31: 739-745.
 33. Michaud, J. L., Doublet, L.: Choc induit par la glafénine. Six nouveaux cas. *Nouv Presse Méd* 5: 716.
 34. Milhaud, G. (1965): Etude de la distribution du R1707 marqué chez le rat. Niet gepubliceerd.
 35. Mirouze, J., Barjon, P., Miou, Ch., Fourcade, J., Monnier, L., Marty, L. (1974): Insuffisance rénale aiguë consécutive à l'absorption de la glafénine. *Thérapie* 29: 587-592.
 32. Meijer, D. K. F. (1977): Antipyretische analgetica en antiphlogistica. In: *Het geneesmiddel in de tandheelkunde*. (Red. G. Boering, D. K. F. Meijer, E. J. Ariëns) Stafleu en Tholen, Leiden.
 36. Moolenaar, F., Stuurman-Bieze, A. G. G., van der Veen, W., Nijmeijer, J., Huizinga, T. (1977): Een vergelijkend onderzoek naar de resorptie en de biologische beschikbaarheid van glafénine na orale en rectale toediening. *Pharm Weekblad* 112: 1189-1200.
 37. Moulinier, B., Faivre, J., Lambert, R., Paliard, P. (1975): Hémorragies digestives et aspirine. *Rev Sc Méd* 215: 38-47.
 38. Mustard, J. F., Packham, M. A. (1970): Factors influencing platelet function: adhesion, release and aggregation. *Pharmacol Rev* 22: 97-187.
 39. Nelemans, F. A. (1972): Pijnstillende middelen in de tandheelkunde. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 79: 59-68.
 40. Owren, P. A. (1962): Critical study of tests for control of anticoagulant therapy. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) Suppl. 1: 294-306.
 42. Petit, M., Tibi, G. (1967): Etude de la tolérance rénale d'un composé antalgique, le R1707 (glafénine). *Extr Clin* 632: 1-4.
 43. Phaff, C. W. R. (1973): Pijn en pijnstilling. *Pharm Weekblad* 108: 999-1013.
 44. Pourrat, O., Talin d'Eyzac, A., Patte, D. (1974): Insuffisance rénale aiguë due à une intoxication volontaire par la glafénine. *Nouv Presse Méd* 3: 1726.
 45. Quick, A. J., Clescari, L. (1960): Influence of acetylsalicylic acid and salicylamide on the coagulation of blood. *J Pharmacol Exp Ther* 128: 95-98.
 46. Renier, J. C., Boasson, M., Pitois, M., Alquier, Ph. (1975): Insuffisance rénale aiguë récidivante après ingestion de glafénine à dose thérapeutique. *Nouv Presse Méd* 4: 670-671.
 47. Rising, P. A., Steward, A. (1975): The metabolism of ¹⁴C-Glifanin in man, rat and dog. *Hoechst Pharm. Res. Lab., Walton Manor, U.K. Persoonl. meded.*
 48. Pondelet, J., Mallein, R., Pottier, M., Boucherat, M.: Etude du passage sanguin et l'élimination urinaire de la glycérylamino-phénaquine. *Thérapie* 21: 1573-1578.
 49. Sigg, A., Pestalozzi, H., Clauss, A., Koller, F. (1956): Verstärkung der Antikoagulationswirkung durch Butazolidin. *Schweiz Med Wschr* 86: 1194-1195.
 50. Stork, J. (1976): Glafénine en nefrotoxiciteit. *Ned Tijdschr Geneesk* 120: 338-340.
 51. Stubbé, L. Th. F. L. (1961): IJzergebrek anemie en het gebruik van acetosal. *Ned Tijdschr. Geneesk* 105: 1673-1678.
 52. Taylor, R. T., Huskisson, E. C., Whitehouse, G. H., Dudley Hart, F., Trapnell, D. H. (1968): Gastric ulceration occurring during indomethacin therapy. *Br Med J* 4: 734-737.
 53. Zelvelder, W. G. (1975): Therapeutische waardebeoordeling van enkele analgetica en placebo. *T.G.O.* 1: 11-16.
 54. Zelvelder, W. G., Douze, J., Pasmans, L. H., Phaf, C. W. R. (1975): Een dubbelblind vergelijkend onderzoek naar het effect van enkele analgetica na kaakchirurgische ingrepen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 82: 154-156.

Juni 1978. Adres: Dr. J. K. Boeijinga, Sylvius Laboratoria, Wassenaarsestraatweg 72, 2333 AM Leiden.