

# GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-694211 tst. 2337, telex 32362

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; I. Ph. L. Koperberg, Utrecht; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. Jan van der Meer, Amsterdam; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Prof. Dr. S. J. Nijdam, Nijmegen; J. H. Pannekoek, Gorinchem; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: Dr. M. N. G. Dukes, H. Olthuis, N. J. Westerman-van der Horst, Leidschendam

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Versijnt eenmaal per veertien dagen

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 7, nr. 8

18 mei 1973.

## ANTI-HYPERURICAEMICA

Farmaca die de urinezuurspiegel in het bloed doen dalen zijn óf stoffen die de uitscheiding van urinezuur (als uraten) met de urine bevorderen óf stoffen die de produktie van urinezuur remmen.

Tot de farmaca die urinezuur uitdrijven behoren onder meer fenacetine, adrenaline, theofylline, salicylzuur, acetosal en fenylbutazon; die werking staat slechts bij enkele farmaca zo op de voorgrond dat met recht van uricosurica mag worden gesproken: *benzbromaron* en *benziodaron*, *probenecid* en *sulfinpyrazon*.

Van de stoffen die de produktie van urinezuur remmen heeft alleen *allo-purinol* toepassing gevonden.

Hyperuricemie en jicht hangen nauw samen; uricosurica worden dan ook bij chronische jicht toegepast. Omdat de toepassing echter een acute jichtaanval kan oproepen, worden uricosurica bij het begin van de behandeling wel samen gegeven met farmaca die werkzaam zijn bij acute jicht; salicylaten zijn hiervoor niet geschikt, omdat zij het effect van sommige uricosurica teniet doen.

### *Farmaca die de urinezuuruitscheiding bevorderen*

De urinezuuruitdrijvende werking zou voornamelijk berusten op remming van de terugresorptie van urinezuur in de niertubuli, maar ook kan aanzetten van de tubulaire secretie van urinezuur een rol spelen. Mits de nierfunctie niet of niet ernstig is gestoord (glomerulusfiltratie niet beneden 30 ml per minuut) neemt de urinezuuruitscheiding tijdelijk toe en daalt de urinezuurspiegel in het plasma (soms tot de helft van de uitgangswaarde).

De meeste uricosurica verhogen de urinezuuruitscheiding alleen in een bepaalde dosering; bij een veel lagere (en soms ook in hogere) dosering wordt de uitscheiding juist geremd (paradox effect). Aangenomen wordt dat dan de tubulaire secretie van urinezuur wordt geremd. Probenecid, sulfinpyrazon en fenylbutazon vertonen dit paradox effect, maar benzbromaron en benziodaron niet.

*Probenecid* is een benzoëzuur-derivaat dat niet alleen de uitscheiding van urinezuur bevordert, maar ook de tubulaire excretie remt van farmaca zoals penicilline, cefalosporinen, sulfonamiden en para-aminosalicylzuur; deze stoffen bereiken daardoor hogere plasmaspiegels. Probenecid wordt na orale toediening volledig geresorbeerd; maximale bloedspiegels worden bereikt na 2-4 uur. De halveringstijd in het bloed bedraagt 6-12 uur;

probenecid kan één of tweemaal per dag worden gegeven.

*Bijwerkingen* van probenecid zijn maagdarmsstoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, congestie, pollakisurie of overgevoeligheidsreacties van de huid (exantheem, jeuk). Soms ontstaat anemie, in enkele gevallen is hemolytische of aplastische anemie opgetreden. Bij langdurige toepassing kan zich een nefrotisch syndroom ontwikkelen; ook levernecrose is beschreven.

*Interacties*: salicylaten doen de uricosure werking van probenecid teniet. Een behandeling met probenecid kan de urine reducerende eigenschappen geven, waardoor de reacties op suiker vals positief uitvallen.

*Sulfinpyrazon* is een fenylbutazon-metaboliet, die echter geen analgetische of antipyretische werking heeft.

Sulfinpyrazon wordt na orale toediening snel geresorbeerd; eenvierde wordt onveranderd met de urine uitgescheiden, de rest als metabolieten. De halveringstijd bedraagt 3-8 uur; sulfinpyrazon moet dan ook tenminste drie tot viermaal per dag worden toegediend.

*Bijwerkingen*: maagdarmsstoornissen, overgevoeligheidsreacties van de huid, soms beenmergremming die leidt tot leukopenie en anemie.

*Interacties*: salicylaten remmen de uricosure werking van sulfinpyrazon.

*Benzbromaron* en *benziodaron* zijn structureel vrijwel identieke benzofuraanderivaten (broom-, resp. jodium-benzaron).

Beide farmaca hebben een vaatverwijdend effect en verhogen de urinezuuruitscheiding. Zij vertonen niet een paradox effect.

Van de oraal toegediende dosis wordt ongeveer de helft (langzaam) geresorbeerd; de uitscheiding vindt plaats met de gal en met de urine. De volledige eliminatie van benzbromaron duurt ongeveer 24 uur, die van benziodaron langer doordat opnieuw resorptie plaatsvindt (entero-hepatische kringloop).

De halveringstijd in het bloed bedraagt voor beide stoffen ongeveer twaalf uur; toediening eenmaal daags is toereikend. Door de trage eliminatie bereikt de bloedspiegel bij voortgezet gebruik een aanmerkelijk hoger plateau dan na eenmalige toediening.

*Bijwerkingen*: maagdarmsstoornissen (gastralgie, diarree); hoofdpijn of pollakisurie treden vooral op wanneer de nierfunctie is gestoord (glomerulusfiltratie < 20 ml per minuut). De behandeling met benziodaron heeft invloed op de laboratoriumbepaling van aan plasma-eiwit gebonden jodium.

*Interacties*. Salicylaten hebben, anders dan bij de overige uricosurica, bij benzbromaron en benziodaron geen invloed op de uricosure werking.

Benzbromaron en benziodaron gaan bepaalde effecten van diuretica zoals chloorthiazide tegen; de urinezuurretinerende werking van chloorthiazide wordt opgeheven, maar de verhoogde natrium- en kaliumdiurese blijft onbeïnvloed.

De *salicylaten* (natriumsalicylaat, acetosal) zijn voor toepassing als uricosuricum niet geschikt. In een dosering van 2-3 gram per dag veroorzaken de salicylaten retentie van urinezuur (paradox effect); in doses van 5-8 gram per dag hebben zij wel een uricosure werking, maar zij veroorzaken dan intoxicatieverschijnselen.

#### *Farmaca die de produktie van urinezuur remmen*

*Allopurinol* heeft een chemische structuur gelijkend op die van de oxypurinen (hypoxanthine en xanthine), stoffen die bij afbraak van lichaamseiwitten worden gevormd.

De (fysiologische) oxydatie van hypoxanthine tot xanthine en verder tot urinezuur geschiedt onder invloed van een enzym (xanthine-oxydase); allopurinol neemt de plaats over ('competitie') van hypoxanthine bij dit enzym.

De omzetting van oxypurinen tot urinezuur wordt tot ongeveer de helft teruggebracht; allopurinol wordt daarbij geoxydeerd tot alloxanthine, welke metaboliet een zelfde werking heeft, zij het zwakker.

Allopurinol remt niet alleen het enzym xanthine-oxydase, maar ook een groot aantal andere enzymen.

Allopurinol wordt na orale toediening snel geresorbeerd en verschijnt ongeveer vier uur later in de urine.

Na resorptie wordt allopurinol vrijwel geheel geoxydeerd tot alloxanthine dat met de urine en met de faeces wordt uitgescheiden. De halfwaardetijd in het bloed van allopurinol is kort (< 2 uur), maar van de werkzame metaboliet alloxanthine 18-30 uur, zodat toediening twee tot driemaal per dag toereikend is. In drie dagen wordt een gelijkmatige plasmaspiegel bereikt.

Doordat allopurinol de produktie van urinezuur remt, daalt de urinezuurconcentratie in het bloed; de hoeveelheid hypoxanthine en xanthine die met de urine wordt uitgescheiden neemt toe. Vorming van neerslag valt als regel niet te vrezen, omdat de concentratie in de urine gewoonlijk beneden de kristallisatiegrens blijft.

*Bijwerkingen.* Voornamelijk huidrupties en jeuk, vaak met koorts; soms gewrichtsklachten, trombocytopenie, leukopenie en eosinofilie; maagklachten treden zelden op.

Of de remmende invloed die allopurinol heeft op tal van enzymen op den duur een nadelige uitwerking kan hebben, is niet opgehelderd.

De veronderstelling dat de toediening van allopurinol samen met een ijzerpreparaat zou leiden tot stoornissen in het ijzermetabolisme (hemo-chromatose), is niet bewaarheid (waarschijnlijk zijn ook andere enzymen dan xanthine-oxydase betrokken bij de omzetting van driewaardig in tweewaardig ijzer).

*Interacties:* in tegenstelling tot sommige uricosurica wordt het effect van allopurinol door salicylaten niet beïnvloed.

Wanneer zowel allopurinol als een uricosuricum worden toegepast, dient allopurinol veelal in een hogere dosering of frequenter te worden toegediend, omdat de uitscheiding van het uit allopurinol gevormde alloxanthine onder invloed van uricosurica toeneemt.

Hoewel *alloxanthine* dezelfde werking heeft als allopurinol, is het voor toepassing bij hyperuricemie niet geschikt; het wordt aanmerkelijk slechter in het maagdarmkanaal geresorbeerd dan allopurinol en er zijn dus grotere doses nodig. De doses moeten bij een gecombineerde therapie nog hoger zijn, omdat uricosurica de uitscheiding van alloxanthine doen toenemen. De benodigde hoeveelheden worden slecht verdragen en geven bovendien steeds bijwerkingen.

#### *Voorzorgen bij de toepassing van anti-hyperuricaemica*

*Uricosurica.* Doordat bij de behandeling met uricosurica de concentratie van uraten in de urine toeneemt, ontstaat het risico van een diffuse afzetting van uraten in het nierweefsel en de vorming van uraatstenen in de afvoerwegen.

Een voorwaarde voor de toepassing is: glomerulusfiltratie > 30 ml/min. door een ruime diurese (gebruik van twee tot drie liter vocht per dag). Voorts dient de urine alkalisch te zijn (pH ong. 6,5), hetgeen kan worden bereikt door toepassing van 6-9 gram natriumbicarbonaat per dag of van 9 gram citraat-citroenzuurmengsel\*.

\* (= 46,5 g kaliumcitraat + 39 g natriumcitraat + 14,5 g citroenzuur)

Bij de toepassing van uricosurica kan - waarschijnlijk door mobilisatie van uraten uit depots in de weefsels - een acute jichtaanval optreden. Daarom wordt bij het begin van de behandeling wel gelijktijdig met het uricosuricum enkele dagen fenylbutazon of indomethacin gegeven, maar uiteraard niet een salicylaat.

Het optreden van een acute jichtaanval kan evenwel veelal worden voorkómen door na een initieel lage dosering de doses van het uricosuricum geleidelijk te verhogen.

*Allopurinol.* Voor allopurinol, dat de urinezuurproductie remt, gelden niet de restricties zoals die bij uricosurica. Allopurinol kan ook bij nierfunctiestoornissen worden toegepast, zij het - in verband met een mogelijke retentie van de metaboliet alloxanthine - in lagere doses. Het opwekken van een ruime diurese en alkaliseren van de urine is alleen nodig bij een uitzonderlijk hoge urinezuurproductie en extreme hyperuricemie.

DE ROL VAN HYPERURICEMIE	
De hoogte van de urinezuurspiegel in het bloed varieert; van invloed zijn o.m. ras, leeftijd, sekse, voeding, lichamelijke activiteit.	
<i>Gemiddelde urinezuurspiegel bloed</i> (Europa, USA)	<i>Hypo-uricemie</i> (zelden lager dan 2 mg/100 ml (0,21 mmol/l))
kinderen tot 13 jaar 3,7 mg/100 ml (0,21 mmol/l)	bij: graviditeit
volwassenen:	voeding met (te) veel eiwitten of koolhydraten
vrouwen 4 mg/100 ml (0,24 mmol/l)	gebruik van geneesmiddelen: coumarine-anticoagulantia, uricosurica
mannen 5 mg/100 ml (0,3 mmol/l)	
<i>Hyperuricemie</i> : urinezuurspiegel in het bloed > 7 mg/100 ml (0,42 mmol/l) <i>man</i> , > 6,5 mg/100 ml (0,39 mmol/l) <i>vrouw</i>	
Primair ('essentiele') hyperuricemie: <i>Aangeboren</i> stoornis met verhoogde purine synthese en verminderde urinezuuruitscheiding, die al dan niet leidt tot idiopathische jicht. <i>Familiair</i> : hyperuricemie bij 25% van de bloedverwanten van jichtpatienten.	
Secundair hyperuricemie bij o.m.	
verhoogde urinezuurproductie:	bloedziekten (polycytaemia vera, myeloproliferatie, leukemie), psoriasis tumoren (sarcoïdosis), sterke celafbraak (bij bestraling of toepassing van cytostatica).
remming tubulaire excretie urinezuur:	bij nieraandoeningen: acute nierinsufficiëntie, chronische nierfunctiestoornissen, uraatnephropathie, glomerulo- en pyelonefritis. door farmaca: <i>diuretica</i> : thiazide, chloortalidon (bij 50% van de langdurig behandelde patienten), furosemide, etacrynezuur (niet bij de 'kaliumsparende' diuretica zoals triamteren; <i>tuberculostatica</i> : pyrazinamide, isoniazide. door verhoogde melkzuurspiegel in het bloed: alcoholintoxicatie, zware lichamelijke arbeid bij ongeoeffenden, zwangerschapstoxicose. bij keto-acidosis: vasten, vetrijk dieet, decompensatio diabetes mellitus.
Correlatie van hyperuricemie met:	hypertensie, adipositas, hyperlipoproteïnemie (type IV-Frederickson), hypothyreoïdie, hypo- en hyperparathyreoïdie, diabetes mellitus.
Gevolgen van hyperuricemie:	het optreden van jicht (uraatkristallen in weefsels van gewrichten en nieren) is direct afhankelijk van de hoogte van de urinezuurspiegel in het bloed. Bij een spiegel van 7 mg/100 ml is de frequentie van jicht ± 1,5%, bij > 8 mg/100 ml ongeveer 35%, bij > 9 mg/100 ml zelfs 90%.
Manifeste jicht (arthritis urica, uraatnephropathie, nefrolithiasis) bij 1-2% van de totale bevolking (ongeveer de frequentie van diabetes mellitus); meestal mannen boven 40 jaar of vrouwen na de menopauze; frequentie bij mannen zevenmaal hoger dan die bij vrouwen.	
Frequentie van jicht is de laatste tien jaar ongeveer vertienvoudigd; jicht komt tengevolge van de nivellering van levens- en voedingsgewoonten voor bij alle bevolkingsgroepen. Twee decennia overvoeding en lichamelijke inactiviteit heeft de latente erfelijke aanleg vaker manifest doen worden.	

gebj © 51 '73

### *Toepassing van antihyperuricaemica*

Niet iedere hyperuricemie vereist behandeling, met name wanneer de urinezuurspiegel niet hoger is dan 7 mg/100 ml en duidelijke klachten of verschijnselen ontbreken. Hyperuricemie wordt bij allerlei aandoeningen gevonden; van een oorzakelijk verband kan echter niet worden gesproken. Anti-hyperuricaemica zijn bij deze aandoeningen niet geïndiceerd.

Wanneer de urinezuurspiegel boven 7 mg/100 ml komt, kan - alvorens tot toepassing van farmaca over te gaan - worden overwogen maatregelen te

nemen zoals verhoging van de vochttoevoer, caloriebeperkend- en/of purine-arm dieet, beperking van de alcoholconsumptie en verhoging van de lichamelijke activiteit.

De toepassing van antihyperuricaemica geschiedt op geleide van de urinezuurspiegel. In vele gevallen, met name bij chronische jicht, is een langdurige toepassing vereist, soms zelfs gedurende het hele verdere leven; men zij overtuigd van de medewerking van de patient alvorens tot toepassing over te gaan.

*Indicaties:* chronische jicht (meer dan 3-4 aanvallen per jaar, urinezuurspiegel > 7,5 mg/100 ml bloed, of bij urinezuurdepots, in de weefsels); hyperuricemie door langdurige toepassing van diuretica of tuberculostatica, bloedziekten, psoriasis.

Ter profylaxe van hyperuricemie bij uraatnefropathie, bij dispositie voor uraatstenen of voor calciumstenen.

*Contra-indicaties:* ernstige nierfunctiestoornis (glomerulusfiltratie < 20 ml/minuut), nefrolithiasis (uraatstenen) in anamnese, acute jicht (alle uricosurica).

Maagdarmulcera, bloedafwijkingen, allergie (sulfinpyrazon, probenecid), overgevoeligheid voor pyrazolonderivaten (sulfinpyrazon), gelijktijdige toepassing van salicylaten (sulfinpyrazon, probenecid), toepassing bij kinderen jonger dan twee jaar (probenecid).

#### Keuze van het farmacon

Bij normale nierfunctie: allopurinol, benzbromaron of benziodaron, probenecid, sulfinpyrazon. Bij gestoorde nierfunctie (acute nierinsufficiëntie, uraatnefropathie): allopurinol.

ANTI-HYPERURICAEMICA				
Stofnaam	Merksnaam	In de handel sinds	Vorm: tabl.	Dosering per dag
allopurinol	Zyloric®	1967	100 mg	200-400 mg (max. 600 mg)
benzbromaron	Desuric®	1972	100 mg	50-100 mg
benziodaron	Amplivix®	1960	100 mg	50-100 mg
probenecid	Benemid®	1951	500 mg	0,5-2 g (onderh.dosis 1,5 g)
sulfinpyrazon	Enturen®	1962	100 mg	100-400 mg

© 52 '73

#### Literatuur

- Alexander, S. & H. Brendler. *J. Urol.* 97 (1967) 340  
 Baker, B.R. & J.L. Hendrickson. *J. Pharm. Sci.* 56 (1967) 955  
 Bluestone, R. et al. *Brit. Med. J.* 4 (1969) 590  
*Brit. Med. J.* 4 (1971) 185  
*Brit. Med. J.* 2 (1972) 39  
 Broekhuysen, J. et al. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 4 (1972) 125  
 Coe, F.L. & L. Raisen. *Lancet* I (1973) 129  
 McCollister, R.J. et al. *J. Biol. Chem.* 239 (1964) 1560  
 Davis, P.S. & D.J. Deller. *Lancet* II (1966) 470  
 Delbarre, F. et al. *Chim. Therap.* 6 (1968) 470  
 Deltour, G. et al. *Arch. int. Pharmacodyn.* 165 (1967) 25  
 Dent, C.E. & T.C.B. Stamp. *Brit. Med. J.* 1 (1972) 216  
 Emmerson, B.T. *Med. J. Australia* 59/1 (1972) 475  
 Famaey, J.P. & G. Vandenebeele. *J. Belge Rhum. Med. Phys.* 25 (1970) 5  
 Frey-Wettstein, M. et al. *Schweiz. med. Wschr.* 97 (1967) 148  
 Goldfinger, S.E. *Med. Intelligence* 285 (1971) 1303  
 Gross, A. & V. Girard. *Med. Welt* 23 (1972) 133  
 Howitz, P.F. *Danish Medical Bulletin* 17 (1970) 203  
 Kelley, W.N. et al. *New Engl. J. Med.* 278 (1968) 287  
 Kelley, W.N. & J.B. Wijngaarden. *Seminars Drug Treatment* 1 (1971) 119  
 Klineberg, J.R. et al. *Annals of Internal Med.* 62 (1965) 639  
 Kotzaurek, R. & E.F. Hueber. *Wien. Med. Wschr.* 118 (1968) 1014  
 Kozma, C. et al. *Lancet* II (1967) 1040  
 Krakoff, I.H. & R.L. Meyer. *JAMA* 193 (1965) 89  
 Kwarts, E.W. et al. *Pharm. Weekbl.* 103 (1968) 141  
 Lagrue, G. et al. *Presse méd.* 79 (1971) 849  
*Lancet. Leading Articles* I (1967) 87  
*Lancet. Leading Articles* I (1968) 1239  
 Lesch, M. *New Engl. J. Med.* 283 (1970) 1221  
 Mertz, D.P. *Münch. Med. Wschr.* 111 (1969) 491  
 Mertz, D.P. et al. *Münch. Med. Wschr.* 112 (1970) 241  
 Mertz, D.P. *Gicht; Georg Thieme Verlag, Stuttgart* 1971  
 Mills, R.M. jr. *JAMA* 216 (1971) 799  
 Nivet, M. et al. *Sem. Hôp. Paris* 43 (1967) 135  
 Ogryzlo, M.A. et al. *Can. Med. Assoc. J.* 95 (1966) 1120  
*Science* 168 (1970) 861  
 Slonim, R.R. et al. *Arthritis Rheumat.* 5 (1962) 397  
 Smyth, C. & L.S. Frank. *Rheumatism* 18 (1962) 2  
 Sternon, J. et al. *Acta Clin. Belg.* 22 (1967) 285  
 Watts, R.W.E. et al. *Brit. Med. J.* 1 (1966) 205  
 Whitehouse, M.W. et al. *J. Pharm. Pharmac.* 22 (1970) 135  
 Zöllner, N. et al. *Klin. Wochenschr.* 46 (1968) 1318  
 Zöllner, N. et al. *Klin. Wochenschr.* 48 (1970) 426  
 Zöllner, N. et al. *Dtsch. Med. Wschr.* 95 (1970) 2405