

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2337, telex 32362

Jaargang 9, nr 6

28 maart 1975

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

FARMACA BIJ REUMATOIDE ARTHRITIS : EEN KWESTIE VAN BEHELPEN

Hoewel bij het onderzoek naar de oorzaken van de collageenziekten de laatste jaren vorderingen zijn gemaakt, bleef de ware aard van deze aandoeningen nog verborgen; van een causale of basale therapie kan dan ook nog steeds geen sprake zijn. Bij de medicamenteuze behandeling van een patiënt met reumatoïde artritis gaat het onveranderd om het maken van een keuze uit farmaca die geen van alle werkelijk antireumatisch werken.

Dit geldt zowel voor penicillamine, cyclofosfamide en goud, als voor de talrijke pijnstillers die op nadrukkelijke wijze als 'antirheumaticum' worden gepropageerd. Deze betiteling vertroebelt slechts de werkelijke situatie. Er is dan ook alle reden om de farmaca die voor de behandeling van reumatoïde artritis ter beschikking staan onder de loep te nemen en na te gaan welke plaats elk daarvan kan innemen bij de behandeling van de patiënt.

Wanneer geneesmiddelen ?

Het toepassen van geneesmiddelen is niet alleen slechts een onderdeel van het geheel aan therapeutische maatregelen bij reumatoïde artritis, het kan soms zelfs worden nagelaten. De aard van de behandeling volgt uit het antwoord op drie vragen, die bij iedere patiënt opnieuw moeten worden gesteld:

a. Zijn er specifieke processen, symptomen of complicaties die voor afzonderlijke behandeling in aanmerking komen?

In verreweg de meeste gevallen zal men te maken hebben met *pijn*. Hiertegen kan men analgetica voorschrijven; men bespare zich de illusie dat daarmee meer wordt geboden dan symptomatische verlichting.

Tendosynovitis of 'carpal tunnel syndrome' kunnen een indicatie zijn voor het toepassen van lokale injecties van corticosteroiden. Bij bot- en gewrichtscomplicaties kunnen orthopedische maatregelen zijn vereist. Begeleidende aandoeningen, zoals anemie of vasculitis, kunnen het instellen

van een specifieke farmacotherapie noodzakelijk maken.

b. Hoe actief is het reumatische proces?

Hoe actiever het reumatische proces, hoe groter de behoefte aan medicamenten die dat proces zouden kunnen afremmen. De activiteit van het proces wordt weerspiegeld in de snelheid waarmee de ziekte voortschrijdt. Belangrijke maatstaven hiervoor zijn de knijpkracht, de functionele capaciteit, de bezinkingsnelheid, het optreden van extra-articulaire complicaties en het röntgenbeeld.

Waar een duidelijke progressie valt waar te nemen zal niet kunnen worden volstaan met het verlichten van de klachten; dan moet gebruik worden gemaakt van farmaca die het proces gunstig kunnen beïnvloeden en die zo mogelijk ook de kans op invaliditeit of ernstige complicaties doen afnemen.

stige complicaties doen afnemen.

c. Hoe is de terugslag van de ziekte op de patiënt en zijn omgeving?

Het antwoord op deze vraag is niet alleen van belang met het oog op de sociaal-geneeskundige begeleiding van de patiënt, maar ook voor de intensiteit van de behandeling en voor het al dan niet toepassen van psychofarmaca.

In het volgende wordt uitsluitend aandacht geschonken aan geneesmiddelen die langdurig oraal of parenteraal worden toegepast.

Het farmacotherapeutisch spectrum

Bij de geneesmiddelen die ter beschikking staan vallen twee groepen te onderscheiden. Enerzijds talrijke 'antirheumatica' die in feite slechts een pijnstillend en/of een anti-inflammatoir effect hebben, anderzijds stoffen met een bijzondere (en onverklaarde) uitwerking, waaronder goud, penicillamine en de chloroquinederivaten.

De werkelijke verhouding tussen de pijnstillende en ontstekingsremmende eigenschappen van een 'antirheumaticum' uit de

eerste groep is vaak moeilijk aan te geven; de uitkomsten bij de dierproef zijn voor het bepalen van die verhouding niet toereikend. Wel is het duidelijk dat een stof zoals paracetamol alleen pijnstillend werkt, terwijl een glucocorticosteroid zoals prednison louter anti-inflammatoire eigenschappen bezit. Tussen deze uitersten bevindt zich een groot aantal stoffen die - althans bij dierproeven - beide eigen-

schappen in wisselende mate bezitten. Een indruk van de plaats die aan een aantal stoffen in dit spectrum kan worden toegekend geeft het hierna volgende schema. Het werkingsspectrum van sommige stoffen (m.n. van de salicylaten) blijkt af te hangen van de dosis. In dit schema zijn niet alle bekende stoffen opgenomen, omdat vele niet voldoende zijn onderzocht om hun plaats te kunnen aangeven.

FARMACA EN REUMATOIDE ARTHRITIS		
Werkingspectrum	Kenmerken	Voorbeelden
ANALGETISCHE WERKING bij dieren	Uitsluitend analgetisch effect	salicylaten (<i>lage doses</i>) paracetamol fenacetine glafenine (Glifanan®) centraalwerkende analgetica
	Analgetisch + enig anti-inflammatoir effect	salicylaten (<i>matige doses</i>) ibuprofen (Brufen®) fenazon naproxen (Naprosyne®) azapropazon (Prolixan 300®) alclofenac (Mirvan®) nifluminezuur (Inflaryl®)
	Analgetisch + sterk anti-inflammatoir effect	indometacine (Indocid®) fenylobutazon (Butazolidin®) oxyfenbutazon (Tanderil®) salicylaten (<i>hoge doses</i>)
	Uitsluitend anti-inflammatoir effect	glucocorticosteroiden en ACTH (=corticotrofine) azathioprine (Imuran®) cyclofosfamide (Endoxan®)
ANTI-INFLAMMATOIRE WERKING bij dieren		

In het schema wordt aangegeven dat sommige stoffen een 'anti-inflammatoir effect' hebben. Wat houdt dit nu in?

Het vinden van een 'anti-inflammatoire' ('antiflogistische', 'ontstekingsremmende') werking bij dieren geeft aanwijzingen voor de uitwerking van een stof bij de mens, wat betreft het onderdrukken van de weefsel- en vaatreacties die optreden bij o.m. trauma en bij infectie ('ontsteking'). Bij reumatoïde artritis evenwel gaat het om een complex van histologische, enzymatische en immunologische veranderingen in en rondom de synovia, die weinig gemeen hebben met de 'ontstekingsreactie' bij infectie. Het staat ook allerminst vast dat die veranderingen vatbaar zijn voor beïnvloeding door die stoffen die in een bepaalde proefopstelling bij dieren een 'antiflogistische' werking hebben. Wel bleken sommige van deze stoffen bij reumatische patiënten een gunstig effect te hebben.

Grondregels voor een farmacotherapeutische benadering

Bij menige patiënt met reuma zal men pijn moeten bestrijden; men zal dan een analgeticum voorschrijven. Wanneer blijkt dat dit onvoldoende uitwerking heeft, of wanneer het proces voortschrijdt en tevens andere symptomen optreden, valt het te overwegen die farmaca toe te passen, die

een breder werkingsspectrum hebben. Wanneer ook deze behandeling - als onderdeel van de totale therapie - te kort schiet, zal moeten worden gekozen uit een aantal meer ingrijpende farmaca - het 'zwaar geschut' van de reumatologie - zoals chloroquine, penicillamine, goud, de immunosuppressiva en, in een noodsituatie, de corticosteroiden.

Al deze geneesmiddelen hebben hun schaduwzijde.

Ingeval de patiënt alleen met *analgetica* wordt behandeld, bestaat het risico dat hij daardoor de beperkingen die de ziekte hem oplegt, niet meer in acht zal nemen; door zich te veel en te onvoorzichtig te bewegen kan hij zichzelf schade berokkenen en de prognose doen verslechteren.

Wat betreft de 'anti-inflammatoire' *analgetica*: hoe sterker 'antiflogistisch', hoe groter de kans op occult bloedverlies, ulcus en maagbloeding. Bij het optreden van deze bijwerkingen spelen geneesmiddelen-gastritis, een ulcerogeen effect en mogelijk ook - zoals bij acetosal - een beïnvloeding van de trombocytenfunctie een rol. Tot nu toe is bij geen enkel geneesmiddel van dit type aannemelijk gemaakt dat er een werkelijke scheiding van de anti-inflammatoire effecten en de gastro-intestinale schadelijkheid is bereikt; het 'be-

wijs' voor de bewering dat bij sommige preparaten een dergelijke dissociatie van werkingen bestaat, blijkt steeds weer te zijn ontleend aan waarnemingen bij de toepassing van een weinig werkzaam preparaat of van (te) lage doses. Wat de bijwerkingen op maag en darm aangaat is het enig belangrijke verschil dat acetylsalicylzuur, naast de aan het 'anti-inflammatoire' werking gekoppelde effect op maag en darm, ook nog rechtstreeks etsend werkt op de maag; acetosal is dus nóg kwetsender voor de maag dan de overige verbindingen. Het gebruik van 'enteric coating', buffers en bruis-tabletten kan de directe lokale schadelijke werking beperken, maar de uitwerking op maag en darm van het circulerende salicylzuur wordt daarmee niet opgeheven.

Voor het 'zwaar geschat' tenslotte geldt dat deze farmaca wel bijzondere eigenschappen bezitten die van belang zijn bij reumatoïde artritis, maar dat zij tevens bijzonder toxisch zijn; van een ruime toepassing kan dan ook geen sprake zijn. Uit het voorgaande volgt dat bij de keuze van 'antirheumatica' veelal voornamelijk wordt uitgegaan van de bijwerkingen. Daarbij gaat het niet alleen om de gastro-intestinale, ook hemopoëtische complicaties spelen een belangrijke rol. Sommige stoffen, zoals ibufenac, en niet te vergeten de corticosteroiden, hebben juist door de bijwerkingen hun plaats bij de behandeling van reumatoïde artritis grotendeels verloren. Voor diverse geneesmiddelen die de laatste tijd in gebruik zijn gekomen, zoals penicillamine, geldt dat de bruikbaarheid is beperkt door de bijwerkingen. Verder dient niet uit het oog te worden verloren dat vele van de hier besproken farmaca met een perifeer aangrijpingspunt de werking van anticoagulantia kunnen versterken door deze van de eiwitbinding te verdringen, of - zoals bij acetosal - de trombocytenfunctie uit te schakelen.

ANALGETICA

a. Met louter analgetische werking

Voorbeelden:

salicylaten in lage doses	} Perifeer en centraal aangrijpend
paracetamol	
benorylaat	} Uitsluitend centraal aangrijpend
glafenine	
dextropropoxyfeen	
pentazocine	

De perifeer- en de centraalaangrijpende stoffen geven alle verlichting van pijn. In de praktijk is er gewoonlijk *geen* reden voor het kiezen van centraal aangrijpende stoffen met hun centraal remmende, 'narcotische' effecten, die kans geven op verslaving of gewenning.

Omdat moet worden voorkomen dat de patiënt onder invloed van analgetica zijn reumatische gewrichten aan te grote belasting

blootstelt, is een intensieve begeleiding essentieel. De patiënt moet worden geïnstrueerd de tabletten alleen ter onderdrukking van de pijn te gebruiken. Vaak komt dit neer op een nagenoeg continue toepassing, maar de dosering en het tijdstip van innemen moeten blijven afhangen van de (wisselende) ernst van de klachten. Bij een dergelijke therapie is acetylsalicylzuur nog steeds de hoeksteen; paracetamol en wellicht ook glafenine, zijn uitwijkmogelijkheden in het geval dat salicylaten niet goed worden verdragen.

Sommige salicylpreparaten, zoals benorylaat, Benortan® (dat wordt omgezet in acetylsalicylzuur en paracetamol), het calciumzout van acetylsalicylzuur (Ascal®) en een aantal bereidingen, zouden minder invloed op de maag hebben dan salicylzuur.

b. Analgetica met matige anti-inflammatoire effecten

Voorbeelden:

salicylaten in matige dosering, ibuprofen, naproxen, azapropazon, alclofenac, nifluminezuur.

Wanneer pijnstilling alleen onvoldoende effect heeft, kan een van de stoffen uit deze groep worden toegepast. Weliswaar kunnen aan deze stoffen geen bijzondere merites worden toegekend, maar sommige patiënten reageren inderdaad beter op een stof uit deze groep (dan wel verdragen deze beter) dan op salicylaten. Hier tegenover staat het risico van maagdarimirritatie; men zij terughoudend bij patiënten met maagklachten in de anamnese, en temeer waar zulke klachten tijdens het gebruik naar voren komen!

c. Analgetica met sterk anti-inflammatoire werking

Voorbeelden:

indometacine, fenylbutazon en oxyfenbutazon, salicylaten in hoge doses.

Ook van deze groep stoffen zijn bij de patiënt met reumatoïde artritis geen wonderen te verwachten. Verder zijn de bijwerkingen een probleem. Bij fenylbutazon is de vraag gerechtvaardigd of een mogelijk gunstig effect opweegt tegen de kans op - soms ernstige - hemopoëtische stoornissen. De mate waarin indometacine wordt verdragen wisselt sterk; bij één derde van de patiënten zijn bijwerkingen te verwachten (vaak hevige hoofdpijn); gemiddeld is 20% gedwongen de behandeling te staken. De invloed op de hemopoëse is bij indometacine geringer dan bij fenylbutazon, maar de kans op gastro-intestinale complicaties lijkt groter te zijn. De meeste klachten over indometacine komen voor bij bejaarden. Indometacine is gecontraïndiceerd bij aandoeningen van het zenuwstelsel, het maagdarmsstelsel of de nieren en bij chronische infecties.

ZWAAR GESCHUT

Bij een reumatisch proces dat sterk progressief is, zal men, zoals reeds eerder gezegd, moeten terug vallen op een aantal stoffen die bijzondere (zij het onverklaarde) eigenschappen hebben, maar helaas ook nogal toxisch zijn. De beslissing over de toepassing van deze farmaca dient als regel pas na zorgvuldig specialistisch onderzoek te geschieden; gedurende het gebruik is een nauwgezette controle een eerste vereiste. *Men zal alleen naar deze groep preparaten grijpen indien de reactie op de meer gebruikelijke 'antirheumatica' te wensen overlaat.*

Deze farmaca scheppen weer nieuwe problemen voor patiënt en arts; bij alle ont-plooit zich de werking pas na enige weken; alle zijn gecontraïndiceerd in de zwangerschap.

De *chloroquinederivaten* hebben een onverklaard antiflogistisch effect; zij worden opgeslagen in allerlei organen (vooral het oog) en blijven dan ook na het staken van de behandeling lange tijd aantoonbaar. De corneatroebeling die kan optreden is reversibel, maar retinabeschadiging met storingen in het gezichtsveld is permanent. Chloroquinepreparaten zijn wel dienstig ter onderbreking van een snelle progressie van de aandoening; langdurige dagelijkse toepassing is ongewenst in verband met de bijverschijnselen en het risico van cumulatatie.

De *goudderivaten* hebben vooral effect op de synovia. Bijwerkingen (stomatitis, dermatitis, hemopoëtische stoornissen, nierbeschadiging) kunnen ernstig zijn; frequente controle van de urine (proteinurie!), de leukocyten en de bloedplaatjes is noodzakelijk. De ervaring met deze uit de empirie voortgekomen behandeling is echter zo groot dat vele reumacentra - niet ten onrechte - meer vertrouwen stellen in de goudderivaten dan in de preparaten die pas de laatste tijd in gebruik kwamen. *d-Penicillamine* (Geneesmiddelenbulletin, jrg. 8 (1974) nr 20), kan soms een gunstig effect hebben waar nōch met de gebruikelijke medicamenten nōch met goud (voldoende) resultaat werd bereikt. De bijwerkingen zijn echter frequent en ernstig. De *immunosuppressiva* zijn te beschouwen als

een laatste hulpmiddel; de uitwerking kan dramatisch zijn, maar behalve op de acute bijwerkingen (hemopoëse!), moet men ook bedacht zijn op pas later aan de dag tredende bijwerkingen zoals het veroorzaken van tumoren en vruchtbeschadiging.

CORTICOSTEROIDEN

De glucocorticosteroiden zijn uitgesproken antiflogistisch werkzaam. Zij hebben - al dan niet als uitvloeisel van deze eigenschap - een dramatisch effect bij de reumatische patiënt; de ongewenste werkingen zijn echter zodanig dat de corticosteroiden op de achtergrond zijn komen te staan. Weliswaar ontwikkelt zich het op morbus Cushing gelijkende beeld slechts langzaam en is het in principe reversibel, maar andere bijwerkingen daarentegen kunnen plotseling optreden en letaal zijn (maagbloeding!), dan wel de toestand van een reeds ernstig zieke patiënt verder ondermijnen (katabole effecten, bevorderen van secundaire amyloidose). Ingeval het gebruik van corticosteroiden onvermijdelijk is, kan veel narigheid worden vermeden door de dosis laag te houden (b.v. 7,5 mg prednison daags, slechts bij hoge uitzondering 10 mg). Of ACTH bij de behandeling van reuma wezenlijke voordelen biedt boven de corticosteroiden is niet duidelijk; de noodzaak van parenterale toediening wordt als een nadeel ondervonden.

COMBINATIES

Omtrent de bruikbaarheid van combinaties van farmaca bij de behandeling van reumatoïde arthritis is weinig bekend; interacties zijn zeker mogelijk. Gezien de behoefte aan een individueel aangepaste behandeling is voor *vaste* combinaties geen plaats. *Ad hoc* combinaties kunnen daarentegen soms wel zin hebben. Om het optreden van bijwerkingen zo veel mogelijk tegen te houden, prefereert men soms lage doses van twee stoffen boven hogere doses van één van beide, maar het is nimmer bewezen dat deze veronderstelling juist is.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
R. Drion, Leidschendam
Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht

S. Flikweert, Nijkerk
Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)
Dr. W. de Jong, Utrecht
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
L. Kuenen, Leiden
Dr. Jan van der Meer, Amsterdam

Dr. F.A. Nelemans, 's-Gravenhage
Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden
Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen
J.H. Pannekoek, Gorinchem
Dr. J. Roos, 's-Gravenhage
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. L.I. Swaab, Amsterdam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam

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

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen