

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337

Jaargang 14, nr 9

12 september 1980

ANTIRHEUMATICA *

Hoewel in de kennis van reumatische ziekten enige vooruitgang is geboekt is de oorzaak van deze aandoening nog grotendeels onopgehelderd gebleven. Een werkelijke antireumatische therapie is dan ook slechts zelden mogelijk.

Voor de medicamenteuze behandeling van reumatische ziekten zijn echter vele middelen beschikbaar gekomen; de groep farmaca die tot de antirheumatica wordt gerekend maakt daarvan een aanzienlijk deel uit. Teneinde de arts te helpen bij zijn keuze wordt deze groep van stoffen hier besproken.

Voor een eerder verschenen overzicht wordt verwezen naar Geneesmiddelenbulletin 9 (1975) nr 6.

REUMATISCHE ZIEKTEN

Reumatische ziekten ('reuma', 'reumatiek') vormen een heterogene groep van aandoeningen waarvoor een duidelijke definitie nog ontbreekt. Een bruikbare, doch wat vage omschrijving, is dat het gaat om pijnlijke aandoeningen van het bewegingsapparaat die niet van traumatische oorsprong zijn en die al dan niet gepaard kunnen gaan met zwelling.

Verschillende indelingen zijn mogelijk, zoals op grond van lokalisatie ('gewrichtsreuma' en 'extra-articulair reuma', en ook wel 'weke-delen-reuma' genoemd) of op grond van het verloop ('chronisch reuma' en 'acuut reuma').

In grote lijnen kan men de reumatische gewrichtsaandoeningen onderscheiden in *arthritis* (gewrichtsontsteking) en

artrose (degeneratieve gewrichtsaandoeningen). Extra-articulair reuma omvat een aantal pijnlijke aandoeningen van pezen, peesscheden en aanhechtingen, slijmbeurzen, gewrichtskapsels en ligamenten. Waarschijnlijk spelen verschillende mechanismen, waaronder degeneratie (veroudering) van bindweefsel en inadequate belasting hierbij een rol. De daarbij ontstane bloedingen of scheurtjes kunnen op hun beurt leiden tot secundaire ontsteking.

VOORKOMEN VAN REUMATISCHE ZIEKTEN

Reumatische ziekten komen zeer veel voor. Bij een recent epidemiologisch onderzoek (EPOZ: epidemiologisch onderzoek, Zoetermeer)** bleek ruim een kwart van de volwassen bevolking reumatische klachten te hebben, niet zelden van langdurige aard. Bij de grote meerderheid berusten deze op artrose van de nekwerfels of van de perifere gewrichten, of op extra-articulair reuma. Reumatoïde arthritis was in niet meer dan ongeveer één procent van de gevallen aanwezig.

Dit betekent dat de meest voorkomende reumatische aandoeningen een gevolg zijn van degeneratieve processen waarbij ontsteking slechts een ondergeschikte rol speelt. Pijn kan ook een rechtstreeks gevolg zijn van degeneratieve veranderingen en berust dus niet altijd op secundaire ontsteking. Bij artrose bijvoorbeeld kunnen veranderingen in het bot en drukverhoging in het beenweefsel eveneens aanleiding geven tot pijn.

*In samenwerking met prof. dr J.K. van der Korst

**H.A. Valkenburg, Reuma Wereldwijd 3 (1977) nr 2

ASPECTEN VAN DE THERAPIE

Zoals reeds is gezegd kan hoogstens sprake zijn van een symptomatische behandeling. Pijnbestrijding neemt daarbij een belangrijke plaats in. Deze moet echter wel met overleg worden toegepast. Bij onbeperkte pijnbestrijding neemt men namelijk een natuurlijk waarschuwingssignaal weg waardoor de patiënt zichzelf soms aan te grote belasting blootstelt.

Niet iedere patiënt met een reumatische aandoening heeft echter een geneesmiddel nodig, zeker niet als het proces weinig tekenen van activiteit vertoont.

Ook fysiotherapie biedt een mogelijkheid tot pijnbestrijding die bovendien gericht kan worden toegepast.

Het is voorts van belang dat de patiënt enig inzicht heeft in zijn 'kwaal' en in het doel van de behandeling. Vrees voor invaliditeit bijvoorbeeld kan het resultaat van de therapie ongunstig beïnvloeden. Behandeling van reumatische aandoeningen, van welke aard dan ook, zal daarom steeds vergezeld dienen te gaan van voorlichting.

DE KEUZE VAN EEN ANTIRHEUMATICUM

In het jaar 1899 werd acetylsalicylzuur als geneesmiddel geïntroduceerd, onder meer ter behandeling van reumatische ziekten. In 1977, bijna 80 jaar later, stelde het gezaghebbende 'AMA Drug Evaluations' vast: 'Salicylates are the principal, basic drugs used in rheumatoid arthritis and, because it is the least expensive and most rapidly effective salicylate, aspirin* is the drug of choice'.

Deze uitspraak die men in nagenoeg dezelfde bewoordingen in menig standaardwerk aantreft en die 80 jaar na de eerste toepassing van dit geneesmiddel nog door velen wordt onderschreven mag opmerkelijk heten. Teleurstellend echter ook, niet alleen voor patiënt en arts, maar tevens voor de geneesmiddelenindustrie die aan de ontwikkeling van nieuwe 'antirheumatica' grote bedragen heeft besteed zonder dat daarmee een duidelijke voor-

*In Nederland is Aspirine® een beschermde merknaam, in de Verenigde Staten niet

uitgang is geboekt.

Wel heeft deze ontwikkeling ook zijn positieve kanten. Niet bij iedere patiënt geeft acetylsalicylzuur optimale resultaten, ook wordt de stof niet altijd goed verdragen. Zo dwingt acuut of chronisch bloedverlies uit het maagdarkanaal de arts soms naar een ander middel om te zien.

Van de honderden verbindingen die voor dit doel zijn ontwikkeld zijn er thans 21 beschikbaar; welke van deze verdient de voorkeur?

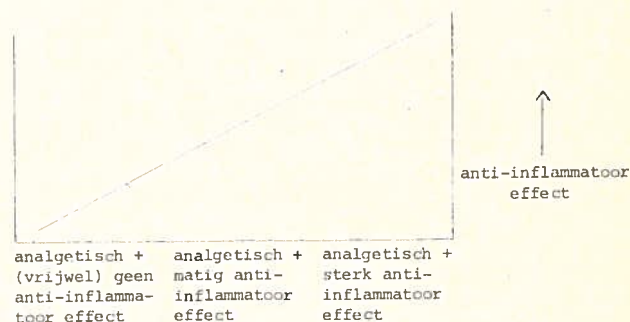
INDELING VAN DE ANTIRHEUMATICA

Volgens het werkingsspectrum

Vooropgesteld zij dat het woord 'antirheumatica' geen recht heeft van bestaan. Alle stoffen die gemakshalve van dit etiket zijn voorzien hebben echter twee eigenschappen gemeen: zij bezitten zowel een perifeer analgetische als een anti-inflammatoire werking.

Voor een effectieve verlichting van de symptomen zijn in veel gevallen beide eigenschappen vermoedelijk vereist. In de dagelijkse praktijk betekent dit de keus uit een aantal farmaca die beide eigenschappen in wisselende mate bezitten.

Een indruk van het werkingsspectrum van deze stoffen wordt gegeven in onderstaand schema.



Links in dit schema kan men paracetamol plaatsen; dit is een stof die slechts pijnstillend werkt en weinig effect sorteert bij de meeste patiënten met reumatoïde arthritis. Rechts horen die stoffen thuis, die gekenmerkt zijn door een krachtig anti-inflammatoor effect dat wordt toegeschreven aan remming van de prostaglandinesynthese. Dit zijn de stoffen die gewoonlijk als 'sterke antirheumatica' worden beschouwd. Naar deze stoffen zou steeds de voorkeur uitgaan.

Ze hebben evenwel een aantal bijwerkingen die ernstig kunnen zijn en die eveneens aan remming van de prostaglandinesynthese worden toegeschreven. Indometacine en het daaraan nauw verwante sulindac horen bijvoorbeeld in de rechterhelft van het schema thuis en fenazon alsook het verwante propyfenazon kunnen in de linkerhelft worden geplaatst. Van de meeste stoffen is de plaats in het schema niet goed aan te geven omdat ze onderling vaak niet voldoende zijn vergeleken. Diverse oudere antirheumatica zijn niet geheel volgens moderne klinisch-farmacologische principes onderzocht; conclusies ten aanzien van hun werkzaamheid en bijwerkingen berusten vaak alleen op klinische indrukken die in oudere literatuur zijn terug te vinden.

Curieus is dat één stof zich nauwelijks in dit schema laat plaatsen, namelijk het klassieke acetylsalicylzuur zelf.

Het werkingsspectrum van deze stof blijkt af te hangen van de dosis. In vrij lage dosis komt vooral de analgetische werking tot uiting, maar in hogere doses bezit het zeer sterke anti-inflammatoire eigenschappen, met de daarmee gepaard gaande ernstige bijwerkingen. Het is heel goed mogelijk dat dit met andere stoffen ook het geval is maar minder duidelijk is te onderkennen.

Volgens de chemische structuur

Evenmin eenvoudig is een indeling volgens de chemische structuur. Omdat diverse stoffen meer of minder aan elkaar verwant zijn, zijn verschillende indelingen mogelijk. Zoals uit de tabel blijkt is de meerderheid van de beschikbare antirheumatica tot een klein aantal chemische groepen terug te voeren; enkele stoffen vallen daarbuiten.

Deze indeling is voor de arts niet geheel zonder belang. Hij kan namelijk worden geconfronteerd met een patiënt die een bepaalde stof slecht verdraagt of er weinig baat bij vindt. Met een alternatief uit een andere chemische groep is de kans op goede resultaten groter dan met een nauw verwante stof.

Verder kan deze indeling van nut zijn voor de arts die een 'nieuw' antirheumaticum onder ogen krijgt; vaak zal

hij kunnen constateren dat dit slechts een variant is van een reeds lang bestaande verbinding.

NADELEN

De nu volgende opsomming van bijwerkingen is geenszins volledig. Sommige bijwerkingen hangen, zoals reeds gezegd, samen met de remming van de prostaglandinesynthese. Deze zijn voornamelijk: maagdarimirritatie (ulcusvorming, occult bloedverlies, haematemesis, melaena), een zekere mate van nefrotoxiciteit en remming van de trombocytenfunctie. Ook kunnen bij patiënten met luchtwegaandoeningen die gepaard gaan met bronchospasme (CARA), aanvallen van astma optreden.

Acetylsalicylzuur heeft, naast het aan de anti-inflammatoire werking gekoppeld effect op maag en darm, ook nog een eigen rechtstreeks etsende werking op de maagwand. Deze laatste kan echter in aanzienlijke mate worden verminderd door gebruik te maken van gebufferde preparaten van oplosbare zouten van acetylsalicylzuur, of van het kortegeleden geïntroduceerde salicylzuurderivaat diflunisal (zie Geneesmiddelenbuletin 14 (1980) nr 3). Verder zijn er bijwerkingen die in verband staan met de chemische structuur. De *pyrazolinonderivaten* staan bekend om hun effect op de hematopoëse en hun water- en zoutretentie. Met *indometacine* (en in mindere mate met verwante stoffen) komen hoofdpijnklachten geregeld voor.

Nagenoeg alle antirheumatica zijn zwakke organische zuren die zich in sterke mate aan plasma-eiwit binden. Zij kunnen daardoor andere geneesmiddelen uit hun eiwitbinding verdringen. Dergelijke interacties treden met name op met de cumarine-anticoagulantia.

DE KEUS

De arts zal er goed aan doen zijn keus te beperken tot enkele typen uit elk van de genoemde groepen. De 'superioriteit' die door de fabrikant aan nieuwe geneesmiddelen wordt toegekend berust in veel gevallen slechts op de bevinding dat zij vrij zijn van de rechtstreeks etsende werking van acetylsalicylzuur op de maag. Omdat dit ook voor vele andere reeds bestaande

stoffen geldt, mag deze bevinding nauwelijks nog verrassend heten.

Helaas zijn er geen duidelijke aanwijzingen voor de ontwikkeling van stoffen die een ommekeer zullen betekenen in de behandeling van reumatische aandoeningen. Wel brengt elke nieuwe verbinding een aantal onbeantwoorde vragen met zich. Deze betreffen vooral de mogelijke nadelen bij het doorgaans langdurige gebruik.

Alvorens deze stoffen toe te passen dient men daarom het volgende in gedachten te houden:

- Voor de behandeling van reumatische ziekten zijn er verschillende mogelijkheden; het toepassen van geneesmiddelen is slechts één daarvan. Niet iedere patiënt heeft echter een geneesmiddel nodig.

Soms kan ook, bijvoorbeeld bij artrose of 'weke-delen-reuma', met het analgetische effect van acetylsalicylzuur in lage doses worden volstaan.

- Voor menige patiënt is acetylsalicylzuur nog altijd het middel van de eerste keuze. Salicylaten zijn echter gecontraïndiceerd bij patiënten bij wie eerder reeds ernstige bijwerkingen zijn opgetreden zoals ulcus pepticum en haematemesis. Gebufferde of oplosbare preparaten geven minder vaak maagbezwaren dan acetylsalicylzuur. Salicylaten zijn voorts gecontraïndiceerd bij patiënten met luchtwegaandoeningen die gepaard gaan met bronchospasme (CARA) wegens het risico dat astma-aanvallen worden uitgelokt.

- De arts doet er goed aan vertrouwd te raken met een klein aantal andere antirheumatica, behorende tot verschillende chemische groepen. Hij kan dan daarop terugvallen wanneer acetylsalicylzuur niet kan worden gebruikt.

- Wanneer men een ander antirheumaticum moet kiezen verdienen stoffen met een betrekkelijk zwak anti-inflammatoir effect de voorkeur, bijvoorbeeld een stof uit de reeks van de fenylpropionzuurderivaten. Wanneer een dergelijke stof ook in maximale doses niet voldoende effect heeft kan men overgaan op stoffen met een sterker anti-inflammatoir effect, bijvoorbeeld indometacine of daaraan verwante verbindingen. Wel zal men dan rekening moeten houden met een grotere mate van toxiciteit, in het bijzonder voor het maagdarmkanaal.

- Bij patiënten die met cumarine-anticoagulantia worden behandeld zijn acetylsalicylzuur en pyrazolinonderivaten gecontraïndiceerd. De overige antirheumatica interfereren veel minder met de anticoagulantia. Bij de fenylazijnzuur- en fenylpropionzuurderivaten is deze interferentie zelfs afwezig. Niettemin is terughoudendheid geboden bij gelijktijdige toediening van deze stoffen, ook al omdat de ulcerogene werking van de antirheumatica de kans op maagdarmlaedingen verhoogt.

- Bij het toepassen van een nieuw geneesmiddel dient men er op bedacht te zijn dat de nadelige gevolgen van het langdurige gebruik nog niet bekend zijn; zorgvuldige controle is daarom noodzakelijk.

- Slechts bij uitzondering zal de arts zijn toevlucht moeten nemen tot stoffen die een bijzondere, zij het onverklaarde, uitwerking hebben zoals goudzouten, penicillamine, sommige anti-malariamiddelen en corticosteroiden. Deze hebben een smal toepassingsgebied en geven veel bijwerkingen; zij zijn hier verder buiten beschouwing gebleven.

OVERZICHT VAN DE IN NEDERLAND VERKRIJGBARE ANTI-INFLAMMATORE ANALGETICA
(ANTIRHEUMATICA)

<i>Stoffen</i>	<i>Enkele handelsnamen</i>	<i>Als specialité in de handel sinds:</i>
SALICYLZUURDERIVATEN acetylsalicylzuur calciumacetylsalicylaat natriumacetylsalicylaat natriumsalicylaat benorilaat diflunisal	Benortan® Dolocid®	1974 1980
PYRAZOLINONDERIVATEN en verwante verbindingen azapropazon fenylbutazon oxyfenbutazon	Prolixan® Butazolidin® Butazolidin-Alka®* Delta-Butazolidin®* Irgapyrin®* Tomanol®* Tanderil®	1972 1952 1969 1958 1951 1958 1960
FENYLAZIJNZUUR- EN FENYLPROPIONZUURDERIVATEN en verwante verbindingen alclofenac diclofenac fenoprofen flurbiprofen ibuprofen naproxen tolmetine	Mirvan® Voltaren® Fepron® Froben® Brufen® Naprosyne® Tolectin®	1971 1977 1979 1980 1969 1974 1978
INDOMETACINE en verwante verbindingen indometacine sulindac	Indocid® Clinoril®	1964 1976
CHINAZOLINONDERIVATEN en verwante verbindingen proquazon	Biarison®	1978
DIVERSEN metiazininezuur nifluminezuur	Soripal® Inflaryl®	1970 1973
*combinatiepreparaten		

Gebu©25'80

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam	Prof. Dr. A.J. Dunning, Amsterdam	Dr. H. Mattie, Leiden
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam	S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J. Bijlmer, Deventer	Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam	Dr. J.P. Nater, Groningen
Prof. Dr. E. van der Does, Rotterdam	Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen	Dr. P. Siderius, Leidschendam
	Prof. Dr. W. de Jong, Utrecht	Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
	Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Prof. Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, Prof. Dr. T. Huizinga,
Mw H.H. Kortland-Brinkman, Dr. J.P. Nater

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne