

DE BEHANDELING VAN SPASMEN VAN HOLLE ORGANEN

WAT IS DE PLAATS VAN SPASMOLYTICA?*

Spasmolytica worden in de huisartspraktijk betrekkelijk veel voorgeschreven.¹ De belangrijkste indicatiegebieden betreffen gal- en urinewegkolieken en darm spasmen. In dit artikel wordt bekeken in hoeverre de toepassing van spasmolytica, hetzij als enkelvoudig produkt, hetzij in combinatie, bij deze indicaties rationeel is. Daarnaast wordt stilgestaan bij een nieuwe ontwikkeling op dit gebied, namelijk de ontdekking van de betekenis van prostaglandinen bij het ontstaan van koliekpijn.

WERKINGSMECHANISMEN

Spasmolytica zijn te verdelen in twee groepen, de *neurotrope* en de *musculotrope spasmolytica*. Tot de neurotrope spasmolytica behoren de parasymphaticolytica, zoals de belladonna-alkaloïden, de tertiaire aminen en de kwaternaire ammoniumverbindingen. Tot de musculotrope spasmolytica behoren onder meer papaverine, mebeverine, moxaverine en pinaverium**.

Hoewel spasmolytica ook als enkelvoudige preparaten worden voorgeschreven, worden ze mederendeels gecombineerd met onder andere sedativa/anxiolytica of prostaglandineremmers (PG-remmers). In het onderstaande komen de werkingsmechanismen van deze verschillende stoffen aan de orde.

Neurotrope spasmolytica (parasymphaticolytica) onderdrukken in zeer lage doses de speeksel- en bronchiale secretie. In iets hogere doses ver-

wijden deze stoffen tevens de pupil, remmen de accommodatie van het oog en versnellen - door remming van vaguseffecten - de hartslag. Bij verder opvoeren van de doses worden via de muscarinereceptoren bovendien de tonus en de motiliteit van blaas en urinewegen en van de gastrointestinale tractus geremd. Veranderingen in bijvoorbeeld de darmactiviteit veroorzaakt door ziekte of farmaca blijken echter slechts gedeeltelijk door parasymphaticolytica te worden opgeheven.^{2 3} Parasymphaticolytica zijn dus niet in staat om alle invloeden op deze organen tegen te gaan.²

In principe zijn er tussen de parasymphaticolytica geen onderlinge verschillen in werkingsspatroon. Het belangrijkste verschil is echter, dat de stoffen met een kwaternaire ammoniumstructuur, zoals butylscopolamine, nauwelijks vanuit het maag-darmkanaal worden opgenomen zodat ze bij kolieken alleen na parenterale toediening voldoende werkzaam kunnen zijn.^{4 5} Op grond van bepaalde proefopstellingen wordt wel geponeerd dat deze stoffen via een lokaal effect oraal of rectaal op het maag-darmkanaal werkzaam zouden zijn, maar dit is door de praktijk niet voldoende ondersteund.^{6 7}

Musculotrope spasmolytica grijpen, in tegenstelling tot de hiervoor besproken groep, direct aan op het gladde spierweefsel en ontplooiën hun werking dus niet via de parasymphaticus. Dit heeft tot gevolg dat de kliersecretie (zie eerder) niet wordt geremd; echter is ook de spasmolytische werking geringer.² Voor papaverine geldt bovendien dat dit voor het verkrijgen van een spasmolytisch effect zo hoog moet worden gedo-

**Voor merknamen zie tabel

seerd, dat bijwerkingen, zoals vasodilatatie en hartritmestoornissen zeer frequent optreden waardoor het voor toepassing ongeschikt is. Andere musculotrope spasmolytica die voor spasmen in het maagdarmkanaal worden gebruikt (zie tabel) hebben minder bijwerkingen.

Sedativa/antioxolytica worden wel in vaste combinaties met spasmolytica gebruikt bij de behandeling van darmspasmen. Deze stoffen hebben geen direct effect op de darmtonus of -motiliteit, maar zouden via de emotionele toestand van de patiënt van invloed kunnen zijn.⁸

Prostaglandineremmers worden zowel afzonderlijk als in vaste combinaties met spasmolytica toegepast, met name bij de behandeling van kolieken. Door remming van de prostaglandinesynthese werken deze stoffen analgetisch en antiflogistisch: bij de pathogenese van koliekpijnen spelen prostaglandinen namelijk een belangrijke rol.^{9 10}

Daarnaast kunnen PG-remmers de renale bloedstroom verminderen. Daardoor neemt de druk boven een niersteen af wat tevens bijdraagt tot de afname van pijn.¹¹

ERVARINGEN IN DE PRAKTIJK

Gal- en urinewegkolieken

Van oudsher zijn koliekpijnen behandeld met narcotische analgetica (al of niet te zamen met atropine), maar in verband met de hinderlijke bijwerkingen, onder andere tonusverhoging van het maagdarmkanaal, gal- en urinewegen, is gezocht naar andere behandelingsmogelijkheden. Bij koliekpijnen worden ook spasmolytica als enkelvoudig preparaat toegepast. Dit betreft dan alleen de parasymphatholytica, aangezien het effect van de musculotrope spasmolytica op galblaas- en urinewegkolieken hiervoor te gering is.

Om de effectiviteit van de parasymphatholytica te vergroten zijn combinaties ontwikkeld, bijvoorbeeld met novaminsulfon, een PG-remmer uit de pyrazolinogroep.*

Tussen de verschillende hierbovengenoemde therapieën is nauwelijks vergelijkend onderzoek gedaan. Wel zijn aanwijzingen verkregen dat combinaties van parasymphatholytica (uit de groep van de tertiaire aminen) met een PG-remmer (novaminsulfon) effectiever zijn dan enkelvoudige parasymphatholytica uit de groep van de tertiaire aminen respectievelijk kwaternaire ammonium-verbindingen.¹² De vraag is daardoor gerezen in hoeverre het effect van deze combinaties op rekening komt van de PG-remmers.

Vanuit deze vraagstelling is inmiddels onderzoek uitgevoerd met enkelvoudige PG-remmers die minder kans geven op ernstige bijwerkingen dan novaminsulfon (agranulocytose).¹³ Deze onderzoeken, verricht met voornamelijk indometacine 50 mg intraveneus respectievelijk 100 mg rectaal en di-

*Baralgin®, Buscopan compositum®

clofenac 50-75 mg intramusculair, omvatten inmiddels ruim 400 patiënten.¹⁴⁻¹⁸ Hieruit bleek dat deze stoffen zowel bij gal- als bij urinewegkolieken effectief zijn. Bij parenterale toediening zet de pijnverlichting over het algemeen vlot in (na ca. 15 min.); dit duurt bij rectale toediening wat langer (ca. 25 min.). Inmiddels zijn ook de eerste vergelijkende onderzoeken gedaan bij 58, respectievelijk 66 patiënten tussen diclofenac (75 resp. 50 mg) en narcotische analgetica, al dan niet in combinatie met een spasmolyticum (pethidine* 100 mg resp. een morfine bevattend combinatiepreparaat). In beide gevallen blijkt diclofenac een effectievere pijnverlichting te geven.^{19 20} Tenslotte is diclofenac (75 mg) vergeleken met butylscopolamine (20 mg) en het narcotische analgeticum pentazocine** (30 mg), intramusculair toegediend bij in totaal 61 patiënten. Daarbij bleek diclofenac even effectief als pentazocine terwijl deze stoffen beide effectiever werden bevonden dan butylscopolamine ten aanzien van de vermindering van pijn.²¹ Na de intramusculaire injectie van diclofenac kunnen jeuk, zwelling en lokale ischemie optreden.

Darmspasmen

Darmspasmen vormen een moeilijk te hanteren indicatiegebied. In dit verband wordt ook vaak gesproken over het 'irritable bowel syndrome' (IBS). Dit omvat klachten, zoals buikpijn of krampen met eventueel een verandering in het defaecatiepatroon, zonder dat daarvoor organische afwijkingen zijn te vinden.²² De prevalentie wordt geschat op 12-22%.²³⁻²⁵ Er zijn verschillende hypothesen over de oorzaak van dit syndroom, maar geen enkele lijkt voldoende overtuigend.^{26 27} De verschillende toegepaste therapieën zijn evenmin erg overtuigend.

Allereerst is er een aantal niet-medicamenteuze maatregelen, die wisselend succes kunnen hebben. Over het algemeen wordt veel belang gehecht aan het geruststellen van de patiënt en het advies om bepaalde soorten voedsel, waardoor de toestand mogelijk verergert, te vermijden.^{21 26 28} Ook worden wel 'bulkmiddelen' zoals psyllium en zemelen bij IBS toegepast met name als obstipatie op de voorgrond staat. De werkzaamheid staat niet vast, maar duidelijke nadelen zijn hiervan tot nu toe ook niet ondervonden.^{29 30} Verder zijn vele geneesmiddelen bij deze aandoening beproefd; daarbij is veel onderzoek gedaan met spasmolytica. De werkzaamheid van deze stoffen is echter niet onomstotelijk bewezen. Veel onderzoek is gebrekkig uitgevoerd;³¹ veel middelen zijn nooit in gecontroleerde klinische studies onderzocht, hetgeen voor een aandoening met een hoge placebo-respons (35-40%) een belangrijk nadeel betekent.³² Voor hun werkzaamheid bij darmspasmen bestaan dan ook niet meer dan aanwijzingen, wellicht nog het duidelijkst bij patiënten met pijn na de maaltijd.³³⁻³⁵

Wanneer men niettemin tussen de verschillende spasmolytica een keus zou willen maken dient

*Fortral®, **Doloneurin® , Pethidine injectievst. FNA, Pethidine (div.fabr.)

men te overwegen dat er geen duidelijke farmacologische verschillen zijn tussen de parasymphatholytica derling en dat de kwaternaire verbindingen in het algemeen slecht vanuit het maagdarmlkanaal worden geresorbeerd. Wel is er, zoals al eerder is vermeld, een verschil in aangrijpingspunt tussen de parasymphatholytica en de musculotrope spasmolytica. Er is echter geen vergelijkend onderzoek dat uitwijst of er nog enig verschil is in effectiviteit voor deze indicatie.

Combinaties van spasmolytica met sedativa blijken in vergelijkend onderzoek niet effectiever te zijn dan de enkelvoudige componenten. In de Verenigde Staten is het de diverse fabrikanten van dergelijke combinatieproducten de afgelopen jaren niet gelukt om aan te tonen dat de sedatieve component bijdraagt aan een mogelijk effect. In veel gevallen moest de fabrikant zelfs concluderen dat het produkt niet effectiever was dan een placebo.^{36 37}

Combinaties van spasmolytica met novaminsulfon zijn niet geïndiceerd bij spastische aandoeningen zoals het IBS. De ernst van mogelijke bijwerkingen van novaminsulfon (m.n. het risico van agranulocytose) staat namelijk in geen verhouding tot het in feite onschuldige karakter van deze aandoening.^{38 39}

BIJWERKINGEN EN CONTRA-INDICATIES VAN SPASMOLYTICA

De bijwerkingen van parasymphatholytica zijn al kort aan bod gekomen: droge mond, pupilverwijding, accommodatiestoornissen, mictieklachten, urineretentie en versnelling van de hartslag. Al deze effecten zijn dosisafhankelijk, maar met name de effecten op de kliersecretie en het oog treden al bij lage doses op. Contra-indicaties zijn prostaathypertrofie en astma. Bij het optreden van oogklachten moet men bedacht zijn op

een mogelijke aanval van (nauwe kamerbocht) glaucoom.

De musculotrope spasmolytica hebben deze anticholinerge bijwerkingen niet. Pinaveriumcapsules kunnen bij verkeerd innemen (in liggende houding, met weinig vloeistof) slokdarmbeschadigingen geven.

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Er zijn voornamelijk twee toepassingsmogelijkheden voor spasmolytica: gal- en urinewegkolieken en het 'irritable bowel syndrome' (IBS).

Bij de koliekpijnen zijn - behalve de enkelvoudige, parenteraal toe te dienen parasymphatholytica - prostaglandineremmers een toepassingsmogelijkheid geworden. Voor een snel effect is op dit moment alleen diclofenac voor intramusculaire toediening verkrijgbaar. Voor opvang van recidiefkolieken kan de patiënt een aantal zetpillen in voorraad krijgen (diclofenac, indometacine) om deze thuis te kunnen toepassen.

Gezien de teleurstellende resultaten met geneesmiddelen therapie bij de behandeling van IBS zijn allereerst een aantal niet-medicamenteuze maatregelen te prefereren. Deze bestaan uit het geruststellen van de patiënt en het advies om voedsel, dat de toestand mogelijk verergert, te vermijden.

Daarnaast is het gebruik van een vezelrijk dieet of het gebruik van zemelen of andere bulkvormers een veilige mogelijkheid. Als niettemin een behandeling met een spasmolyticum wordt overwogen dient men zich te beperken tot de enkelvoudige parasymphatholytica, die oraal of rectaal kunnen worden geresorbeerd of één van de musculotrope spasmolytica.

Het gebruik van vaste combinatiepreparaten is in alle gevallen onjuist.

LITERATUUR

1. Haaijer-Ruskamp FM. Praktijkvoering en voorschrijfgedrag. Symposium: Onderzoek in de eerste lijn, november 1984: 36.
2. Weiner N in: Goodman and Gilman's. Pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. Atropine, scopolamine and related antimuscarinic drugs. Macmillan Publishers, New York 1985.
3. Jaffe JH, Martin WR in: Goodman and Gilman's. Pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. Opioid analgesics and antagonists. Macmillan Publishers, New York 1985.
4. Beermann B, Helstrom K, Rosen A. Gastrointestinal absorption of certain anticholinergic drugs. Eur J Clin Pharmacol 1972; 5: 87-92.
5. Herxheimer A, Haefeli L. Human pharmacology of hyoscine butylbromide. Lancet 1966; ii: 418-420.
6. Gignard JP, Herxheimer A, Greenwood RM. Effects of hyoscine butylbromide on gut motility. Clin Pharmacol Ther 1968; 9: 745-748.
7. Thompson DG, Wingat DL. Oral hyoscine butylbromide does not alter the pattern of small intestinal motor activity. Br J Pharmacol 1981; 72: 685-687.
8. Harvey SC in: Goodman and Gilman's. Pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. Hypnotics and sedatives. Macmillan Publishers, New York 1985.
9. Morton IKM, Saverymuttu SH, Wood JH et al. Inhibition by prostaglandins of fluid transport in the isolated gall-bladder of the guinea pig. Br J Pharmacol 1974; 50: 460.
10. Nishikawa K, Morrison A, Needleman P. Exaggerated prostaglandin biosynthesis and its influence on renal resistance in the isolated hydronephrotic rabbit kidney. J Clin Invest 1977; 59: 1143-1150.
11. Usberti M, Mileti M, Maiorca R. Effect of indometacin on renal function. Abst Kidney Internat 1975; 7: 187-197.
12. Borelli A, Roversi P, Palmieri B et al. Terapia medica delle coliche ureterali. Minerva Urol Nefrolog 1984; 36: 253-260.
13. Lundstam SOA, Sengupta CH, Timbal Y et al. Diclofenac sodium in renal colic. Practitioner 1984; 228: 704-705.
14. Flannigan GM, Clifford RPC, Carver RA et al. Indomethacin - an alternative to pethidine in ureteric colic. Br J Urol 1983; 55: 6-9.
15. Holmlund D, Sjödin JG. Treatment of ureteral colic with intravenous indomethacin. J Urol 1978; 120: 678-677.
16. Lundstam SOA, Leissner KH, Nahlander LA. Treatment of ureteral colic by prostaglandin synthetase inhibition with diclofenac sodium. Curr Ther Res 1980; 28: 355-358.
17. Brogginini M, Corbetta E, Grossi E et al. Diclofenac sodium in biliary colic. Br Med J 1984; 288: 1042.
18. Vignoni A. Diclofenac sodium in ureteral colic: a double-blind comparison trial with placebo. J Int Med Res 1983; 11: 303-307.
19. Lundstam SOA, Leissner KH, Nahlander LA. PG synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic. Lancet 1982; i: 1096-1097.
20. Hetherington JW, Philip NH. Diclofenac sodium versus pethidine in acute renal colic. Br Med J 1986; 292: 237-238.
21. Quilez C, Pérez-Mateo M, Hernández P et al. Utilidad de un anti-inflamatorio no esteroideo, diclofenac sodico, en el tratamiento del colico nefritico. Medicina Clinica 1984; 82: 754-755.
22. Drossman DA, Lowman BC. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment. Clin Gastroenterology 1985; 14: 559-573.
23. Meyer JS. De diagnose irritable bowel syndroom in de huisartsenpraktijk. Huisarts en Wetenschap 1982; 25: 274-278.
24. Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. Gastroenterology 1980; 79: 283-288.
25. Drossman DA, Sandler RS, McKee DC et al. Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. Gastroenterology 1982; 83: 529.

26. Rock L, Nastallah SM. Treatment of IBS. *Comprehensive Ther* 1984; 10: 18-23.
 27. Bleyenberg G, Fennis JFM. Het irritable bowel syndrome: een onhanteerbare diagnose? *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1177-1180.
 28. Flavell SG. The irritable colon syndrome. *Br J Clin Pract* 1985; 39: 127-130.
 29. Ritchie JA, Truelove SC. Treatment of IBS with lorazepam, hyoscine butylbromide and ispaghula husk. *Br Med J* 1979; 1: 376-378.
 30. Ritchie JA, Truelove SC. Comparison of various treatments for IBS. *Br Med J* 1980; 218: 317-319.
 31. Ivey KJ. Are anticholinergics of use in irritable colon syndrome. *Gastroenterology* 1975; 68: 1300-1307.
 32. Goulston K. Drug usage in the irritable colon syndrome. *Med J Aust* 1972; 2: 1126-1131.
 33. Tasman-Jones C. Mebeverine in patients with the irritable colon syndrome: double blind study. *N Z Med J* 1972; 77: 232-235.
 34. Sullivan MA, Cohen S, Snape WJ. Colon myoelectrical activity in IBS. Effects of eating and anticholinergics. *N Engl J Med* 1978; 298: 878-883.
 35. Delmont J. Intérêt de l'adjonction d'un antispasmodique musculotrope au traitement des constipations douloureuses des colopathies fonctionnelles par le son. *Essai en double insu. Med Chir Dig* 1981; 10: 365-370.
 36. Certain drug products containing an anticholinergic in combination with a barbiturate; drugs for human use; drug efficacy study implementation. Federal Register 1983; 48: 20495-20502.
 37. Certain anticholinergics in combination with a sedative; drug efficacy study implementation. Federal Register 1984; 49: 36166-36169.
 38. Heit WFW. Hematologic effects of antipyretic analgesics. Drug induced agranulocytosis. *Am J Med* 1983; 65-69.
 39. Original Contributions: Risk of agranulocytosis and aplastic anemia, a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study *JAMA* 1986; 256: 1749-1757.

| SPASMOLYTICA | | | |
|--|--|---|--|
| stof | (merk)naam | toedieningsvorm | toedieningswijze/dosering |
| NEUROTROPE SPASMOLYTICA* (parasympathicolytica) | | | |
| <i>Belladonna-alkaloiden</i> atropine | Atropine FNA Atropinesulfaat (div.fabr.) | inj.vlst. 0,25 en 0,5 mg/ml inj.vlst. 0,1, 0,25, 0,5, 1 en 2 mg/ml | s.c., 3-4 dd 0,25-1 mg |
| belladonna-preparaat | Bellapan (div. fabr.) Belladonna-extract | tabl. 0,25 en 0,5 mg tabl. 1 mg tabl. 10 mg | oraal 3-4 dd 1 -mg oraal 3 dd 15 mg (max. 50 mg/keer) |
| hyoscyamine scopolamine | Egacene® durettes Scopolamine FNA Scopolamine (hydrobromide) | tabl. (vertr. afgifte) 0,2 mg inj.vlst. 0,25 mg/ml inj.vlst. 0,25 en 0,50 mg/ml | oraal 2-3 dd 0,4-0,6 mg s.c., i.m. (i.v.) 3-4 dd 0,30-0,65 mg |
| <i>Tertiaire aminen</i> oxyfencyclimine | Daricon® | tabl. 10 mg | oraal 2 dd 5-10 mg |
| <i>Kwaternaire ammoniumverbindingen**</i> butylscopolamine | Buscopan® | inj. vlst. 20 mg/ml | i.m. (i.v.) 20 mg/keer, meermalen daags |
| glycopyrronium | Robinul® | inj. vlst. 0,2 mg/ml | s.c., i.m. (i.v.) 3-4 dd 0,1-0,2 mg |
| MUSCULOTROPE SPASMOLYTICA | | | |
| mebeverine | Duspatal® | drag. 135 mg susp. 10 mg/ml | oraal 3 dd 135mg |
| moxaverine | Eupaverin® | tabl. 30 mg inj.vlst. 30 mg/ml | oraal 1-3 dd 30-60 mg i.m. (of i.v.) 1-3 dd 30 mg |
| (papaverine) | Papaverine FNA Papaverine (div.fabr.) | inj.vlst. 50 mg/ml inj.vlst. 40 en 50 mg/ml tabl. 30, 50 en 100 mg | s.c., i.m. (i.v.) 30-120 mg; langzaam, zonodig om de 3 uur 3 dd 100-200 mg) |
| pinaverium | Dicetel® | caps. 50 mg | oraal 3 dd 50 mg (zittende of staande met veel water innemen) |
| PROSTAGLANDINEREMMERS | | | |
| diclofenac*** | Voltaren® | inj.vlst. 25 mg/ml zetiil 25, 50 en 100 mg | i.m. 1-2 dd 75 mg rectaal tot 150 mg/dag |
| indometacine*** | Dolazol® Indocid® Indometacine (div. fabr.) | zetiil 50 en 100 mg zetiil 50 en 100 mg zetiil 50 en 100 mg | rectaal 100-200 mg/dag |
| * Het gebruik van combinatiepreparaten geldt als onjuist; zij zijn hier dan ook niet opgenomen ** i.v.m. de slechte resorptie zijn hiervan alleen de parenterale toedieningsvormen vermeld *** Van deze stoffen zijn i.v.m. de indicatie, alleen de parenterale en rectale toedieningsvormen vermeld | | | |

Trefwoorden: spasmolytica, gal- en urinewegkolieken, 'irritable bowel syndrome' (IBS), prostaglandineremmers

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam
 P.C.M. van den Berg, Amsterdam
 S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Rijswijk
 Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
 Prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam
 Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
 Dr A.L.M. Kerremans, Helmond
 Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
 Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
 Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
 Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
 Prof. dr F. Schwarz, Bilthoven
 R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukés (adv. lid), Koppenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; Prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Rijswijk

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

ISSN: 0304-4629