

ANTIFLOGISTISCHE ('NIET-STEROIDE') ANALGETICA *

INLEIDING

Antiflogistische analgetica of niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen, die in navolging van de Angelsaksische literatuur in ons land worden aangeduid als NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drugs), worden tegenwoordig officieel prostaglandinesynthetaseremmers genoemd. Deze middelen maken een belangrijk deel uit van de medicamenteuze behandeling van diverse aandoeningen op reumatologisch gebied. Daarnaast blijken ze in toenemende mate ook voor andere aandoeningen (bv. sporttrauma, dysmenorroe) te worden toegepast (waarop hier niet verder wordt ingegaan) en via zelfmedicatie te worden gebruikt. Het aantal NSAID's op de Nederlandse markt is de laatste jaren gestegen tot ongeveer 40, terwijl een aantal nieuwe preparaten nog in onderzoek is. Als groep behoren de NSAID's tot de meest gebruikte geneesmiddelen in de medische praktijk. Dit brengt mee dat een grote populatie patiënten risico loopt op bijwerkingen. Het is de laatste jaren steeds duidelijker geworden dat NSAID's in toenemende mate een rol spelen bij gastro-intestinale problemen en daarnaast renale bijwerkingen hebben.

Bejaarden lijken extra gevoelig voor dergelijke bijwerkingen, terwijl dit juist een groep patiënten vormt aan wie dergelijke geneesmiddelen vaak worden voorgeschreven. Het is te verwachten dat met de toenemende vergrijzing de bijwerkingen kwantitatief zullen toenemen. Verder in dit artikel zal hierop uitvoeriger worden ingegaan.

Het doel van de behandeling met een NSAID is de verschijnselen van het ontstekingsproces te verminderen. Veel aandoeningen op reumatologisch gebied gaan gepaard met pijn. Een zuivere pijnbestrijder is in de regel onvoldoende werkzaam bij patiënten met reumatoïde artritis waar - naast pijnbestrijding - behoefte is aan remming van de overige ontstekingsverschijnselen. Reumatoïde artritis komt voor bij 1 à 2% van de bevolking, hetgeen ruwweg 200.000 potentiële gebruikers van NSAID's impliceert. Telt men hierbij het grote aantal patiënten met diverse andere reumatische aandoeningen, waaronder osteoarthrosis en nog de ver-

schillende aandoeningen buiten het bewegingsapparaat waarbij deze middelen worden toegepast, dan zal het duidelijk zijn dat een aanzienlijk deel van de bevolking wordt blootgesteld aan mogelijke bijwerkingen van NSAID's.

Veranderende inzichten over aard en omvang van deze bijwerkingen maken een hernieuwde bespreking dan ook wenselijk.

WERKINGSWIJZE

NSAID's worden toegepast om reumatische ontstekingen van diverse aard te bestrijden. De werking is tweëerlei, namelijk analgetisch en anti-inflammatoir. Hoewel het werkingsmechanisme van NSAID's thans nog niet geheel is opgehelderd neemt men aan dat remming van de synthese van prostaglandinen het belangrijkste effect is. Prostaglandinen worden gevormd uit arachidonzuur (o.i.v. het enzym cyclooxygenase) in de celwand wanneer deze door mechanische, fysische of chemische prikkels wordt beschadigd. Behalve prostaglandinen komen daarbij ook prostacycline en tromboxaan vrij welke laatste een rol speelt bij de aggregatie van trombocyten. Prostaglandine E₂ en prostacycline geven vasodilatatie en versterken tevens de werking van andere mediators, zoals bradykinine en histamine die invloed hebben op de permeabiliteit van de vaatwand, waardoor oedeemvorming kan worden verlaagd. Verder is koorts in verband gebracht met een verhoogde prostaglandineconcentratie in het centrale zenuwstelsel, waarbij remming van de produktie van prostaglandinen het antipyretische effect van NSAID's zou kunnen verklaren. Uit arachidonzuur worden niet alleen prostaglandinen gevormd, maar ook leukotrienen onder invloed van het enzym lipo-oxygenase. De leukotrienen beïnvloeden onder andere de influx van leukocyten. De meeste NSAID's hebben, in tegenstelling tot de glucocorticosteroiden, geen invloed op de vorming van leukotrienen.

BIJWERKINGEN

Niet alleen het gewenste effect, maar ook de ongewenste bijwerkingen in de verschillende orgaansystemen worden toegeschreven aan de verminderde prostaglandinesynthese door remming van het enzym cyclo-oxygenase. Deze bijwerkingen doen

*Dr B.A.C. Dijkmans, onder medeverantwoordelijkheid van de redactie-commissie

Met dank aan prof. dr J.K. van der Korst en dr P.L.C.M. van Riel

zich voornamelijk voor op het niveau van de nier, de tractus digestivus en de functie van de trombocyten. Eén en ander brengt met zich dat NSAID's als groep een aantal bijwerkingen gemeen hebben, hoewel de frequentie ervan voor de verschillende middelen uiteenloopt. Naast bovengenoemde bijwerkingen is er nog een aantal andere, zoals die van de kant van het centrale zenuwstelsel, de lever, de huid en het respiratoire systeem, maar deze worden hier niet afzonderlijk besproken.

In het algemeen zijn de bijwerkingen afhankelijk van de toegepaste dosis. De bijwerkingen zullen per orgaanstelsel worden besproken waarbij voornamelijk aandacht wordt besteed aan bijwerkingen op de nier en op het maag-darmkanaal. Aan het eind wordt een aantal adviezen gegeven.

Renale bijwerkingen

De gastro-intestinale bijwerkingen van NSAID's zijn van oudsher bekend, doch de laatste jaren is het steeds duidelijker geworden dat deze stoffen ook een groot aantal ongewenste renale bijwerkingen kunnen geven.¹⁻³ Deze zijn onder te verdelen in een aantal syndromen, waaronder acute en chronische nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom en interstitiële nefritis, alsmede afwijkingen in water- en elektrolytenhuishouding.² Voor een goed begrip van de acute nierinsufficiëntie bij NSAID-gebruik dient men zich te realiseren dat sommige prostaglandinen (PGE₂ en PGI₂) een natriuretische werking hebben. Onder basale omstandigheden is de nierdoorstroming slechts in geringe mate afhankelijk van de produktie van prostaglandinen.⁴ Een vermindering van het effectief circulerend volume, zoals dat kan optreden door hartfalen, levercirrose of behandeling met diuretica, resulteert in een verminderde doorbloeding van de nier.⁵ In deze situatie voorkomt een verhoogde prostaglandinesynthese al te sterke vasoconstrictie van de nier.⁵⁻⁶ Indien nu een NSAID wordt toegediend, wordt bovengenoemd compensatiemechanisme geremd, hetgeen niet alleen resulteert in een vermindering van de glomerulusfiltratiesnelheid doch zelfs kan leiden tot een acute nierinsufficiëntie.⁵ Gelukkig is de nierinsufficiëntie meestal reversibel wanneer het gebruik van het middel tijdig wordt gestaakt. Van groot belang is dat de arts zich hiervan rekenschap geeft indien wordt overwogen een NSAID voor te schrijven in bovengenoemde risicogroepen. Voor een uitgebreid overzicht van de acute nierfunctiestoornissen bij gebruik van NSAID's wordt verwezen naar een recente Nederlandse publikatie.^{5*} Op grond van bovengenoemde natriuretische werking van sommige prostaglandinen is het tevens te verwachten dat remming van de prostaglandinesynthese retentie van water en zout veroorzaakt.⁵⁻⁷ Bijna alle NSAID's hebben inderdaad deze bijwerking. Voorts is het van groot klinisch belang dat NSAID's de natriuretische werking van diuretica kunnen verminderen, of teniet kunnen doen.⁵ Het moge duidelijk zijn dat grote terughoudendheid op zijn plaats is indien men overweegt een NSAID voor te schrijven bij patiënten die met diuretica worden behandeld.

Voorts zij men extra op zijn hoede bij het voorschrijven

van een NSAID bij patiënten met een reeds bekende verminderde nierfunctie, omdat dit kan leiden tot een aanzienlijk verdere daling van de creatinineklaring.⁵ Hoewel dit risico in principe voor ieder NSAID aanwezig is zou sulindac* de prostacyclinesynthese in de nier niet beïnvloeden,⁸ een bevinding die overigens niet door anderen wordt bevestigd.⁹⁻¹¹

Men dient erop bedacht te zijn dat een 'normaal' serumcreatinine (algemeen opgegeven als (130 mol/l) niet hoeft in te houden dat de nierfunctie niet is gestoord. Zoveel te meer geldt dit indien een verminderde spiermassa aanwezig is, zoals bij patiënten met reumatoïde artritis en bij bejaarden, bij wie een op zichzelf laag serumcreatinine toch gepaard kan gaan met een aanzienlijke vermindering van de nierfunctie.¹²⁻¹³

Bijwerkingen op het maag-darmkanaal

De gastropathie die wordt geassocieerd met het gebruik van NSAID's staat thans in een wijdverbreide belangstelling. Vermeldenswaard is dat de ontwikkeling van andere antiphlogistica dan salicylaten juist op gang is gekomen als antwoord op de waargenomen maagproblemen bij acetylsalicylzuur in anti-inflammatoire doses. In de loop van de laatste decennia toonde, reeds voordat de H₂-blokkerende stoffen op de markt verschenen, de frequentie van het ulcus pepticum een dalende tendens. Het merkwaardige verschijnsel doet zich voor dat bij bejaarden, en wel in het bijzonder bij vrouwen, juist een stijging blijkt voor te komen die niet alleen relatief ten opzichte van jongere patiënten maar ook absoluut lijkt te zijn. Dergelijke ontwikkelingen zijn gesignaleerd in het Verenigd Koninkrijk,¹⁴ terwijl ook in de Nederlandse literatuur hierover melding wordt gemaakt.¹⁵ Het dan uitgesproken voorzichtige vermoeden dat NSAID's wellicht verantwoordelijk zijn voor een toename van het ulcuslijden, in het bijzonder onder vrouwelijke bejaarden, heeft aanleiding gegeven tot een groot aantal onderzoeken.¹⁶⁻¹⁹ Hoewel het moeilijk blijkt te zijn een zeker verband tussen NSAID-gebruik en de nieuw gesignaleerde gastro-intestinale problemen aan te tonen, wordt vrij algemeen aangenomen dat het relatieve risico op een ernstig gastro-intestinale complicatie bij NSAID-gebruik is verhoogd.²⁰⁻²² De zogeheten NSAID-gastropathie verschilt niet alleen in patiëntenpopulatie van het klassieke ulcus pepticum doch tevens in lokalisatie; de meest frequente lokalisatie van de laatste is het duodenum, terwijl de NSAID-gastropathie eerder prepylorisch is gelokaliseerd.²³ Waarom oudere vrouwen in het bijzonder gevoelig zijn voor een NSAID-gastropathie is nog niet goed bekend. Wellicht speelt een rol dat de farmacokinetiek van NSAID's in het algemeen bij ouderen anders is dan bij jongeren, terwijl vrouwen, bij wie reumatoïde artritis in een hoger percentage voorkomt dan bij mannen, mogelijk ook meer NSAID's gebruiken. Wellicht is hierbij ook van belang dat vrouwen gemiddeld ouder worden dan mannen. Niet alleen bejaarde vrouwen vormen een risicogroep, doch tevens de groep van patiënten die ooit een ulcus pepticum hebben doorgemaakt. Het is niet zeker of de reeds aanwezige ziekte, waarvoor NSAID's worden voorgeschreven, het risico op een ulcus verhoogt. Het percentage ulcuslijders onder patiënten met reumatoïde artritis is

*Deventer SJH van, Statius van Eps LW. Acute nierfunctiestoornissen door niet-steroïde anti-inflammatoire farmaca. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 721-725.

*Voor merknamen zie laatste pagina

notoir hoog,²⁴ doch ook onder patiënten met artrose lijkt het relatieve risico op een NSAID-gastropathie verhoogd. Een bijkomend probleem is dat er een grote discrepantie bestaat tussen de klachten die tijdens NSAID-gebruik naar voren worden gebracht en de bevinding bij gastroscopie. Zo bleek bij 41% van de NSAID-gebruikers met reumatoïde artritis erosieve afwijkingen in de maag aanwezig zonder dat deze aanleiding hadden gegeven tot klachten.²⁵ Deze bevindingen verklaren het optreden van gastro-intestinale bloedingen zonder voorafgaande verschijnselen. De discussie of binnen de groep der NSAID's sommige (m.n. preparaten met een lange plasmahalfwaardetijd) eerder aanleiding geven tot het ontstaan van een ulcus is niet afgesloten. Daarnaast lijkt het voor de hand te liggen dat - indien er eenmaal een bloeding is opgetreden - de situatie ongunstiger is indien een preparaat met een lange plasmahalfwaardetijd wordt gebruikt, doordat een trombocytopathie langer zal aanhouden. Dit zou dan alleen gelden voor preparaten die een reversibele remming geven van het plaatjes-cyclo-oxygenase, waardoor het effect op de plaatsjesaggregatie ophoudt zodra het betrokken NSAID uit de circulatie verdwijnt.²⁶ Er zijn aanwijzingen dat dit niet bij acetylsalicylzuur,²⁷ maar bij andere NSAID's inderdaad het geval is.²⁸

Men kan zich afvragen of het zinvol is bij oudere patiënten met reumatoïde artritis die afhankelijk zijn van het gebruik van NSAID's en bij patiënten met een ulcus in de anamnese profylactisch anti-ulcusmedicatie voor te schrijven. Op dit moment ontbreken voldoende gegevens om hier een uitspraak over te doen. Thans zijn prostaglandine E₁-analoga in ontwikkeling voor de preventie van door NSAID-gebruik geïnduceerde peptische ulcera.

Over de behandeling van ulcera bij NSAID-gebruik lopen de meningen uiteen.²¹ Sommigen adviseren toediening van NSAID's (tijdelijk) te staken en te beginnen met anti-ulcusterapie. Anderen tonen aan dat de ulcusgenezing niet wordt beïnvloed door het weglaten of continueren van het NSAID.²⁹ In dit bestek zal niet worden ingegaan op de keuze van therapie indien zich eenmaal een ulcus tijdens NSAID-gebruik heeft voorgedaan.

De laatste jaren is steeds duidelijker geworden dat het gebruik van NSAID's niet alleen is geassocieerd met problemen van de hoge tractus digestivus, doch dat deze middelen ook afwijkingen in het laatste gedeelte van het maagdarmkanaal kunnen veroorzaken. NSAID's kunnen in de distale darm een grote verscheidenheid aan afwijkingen veroorzaken: diffuse colitis gelijkend op colitis ulcerosa, segmentaire en discontinue colitis zoals bij de ziekte van Crohn, of een solitair ulcus in colon of rectum dat door een bloeding of perforatie kan worden gecompliceerd.³⁰⁻³² Veelal betreffen deze publikaties casuïstische mededelingen. In het enige bekende gecontroleerde onderzoek wordt een relatief risico van twee genoemd met betrekking tot complicaties in de distale darm tijdens NSAID-gebruik.³¹

DE VERSCHILLENDE GROEPEN NSAID'S

Salicylaten en verwante verbindingen

De salicylaten betreffen een groep middelen die enerzijds bestaat uit salicylaatzouten en anderzijds uit precursorbestanddelen die tot salicylaat worden gemetaboliseerd. Tot deze precursors behoren acetylsalicyl-

zuur, salicylzuur en benorilaat. Acetylsalicylzuur geldt nog steeds als het prototype uit de groep der NSAID's. De oplosbare vorm wordt over het algemeen goed verdragen. Naast de vele bekende bijwerkingen (o.a. gastro-intestinaal, invloed op bloedstolling) en interacties met andere middelen (o.a. orale anticoagulantia) wordt de laatste jaren bij gebruik bij kinderen veel aandacht besteed aan het syndroom van Reye (Gebu 1988; 22: nr 8). Salicylaten worden langdurig gebruikt bij kinderen met juveniele chronische artritis. Om een goed antiflogistisch effect te verkrijgen zijn voldoende hoge bloedspiegels nodig (2,0-2,4 mmol/l = 25-30 mg%). De therapeutische breedte is echter smal, zo zijn ototoxiciteit en hepatotoxiciteit geassocieerd met hoge bloedspiegels. Een ander nadeel kan zijn dat salicylaten betrekkelijk frequent moeten worden gedoseerd. Met het toepassen van bijzondere toedieningsvormen heeft men vooral beoogd de kans op bijwerkingen te beperken. Uit ommantelde ('enteric coated') tabletten komt acetylsalicylzuur pas vrij na passage van de maag. Door de geleidelijke afgifte van acetylsalicylzuur wordt een lage, doch gelijkmatige bloedspiegel verkregen. Een nadeel van de 'enteric coated' tabletten is de tragere en veelal ook onregelmatiger resorptie, zodat deze middelen minder geschikt zijn voor acute pijnbestrijding. Een andere bijzondere toedieningsvorm van acetylsalicylzuur is onder andere benorilaat, verkregen door verestering ervan aan paracetamol. Er is geen zekere uitspraak mogelijk over in hoeverre benorilaat van voordeel is boven de toediening van de beide afzonderlijke stoffen te zamen.

Indolazijnzuurderivaten

Tot deze groep behoren onder andere indometacine en sulindac.

Indometacine heeft sedert de introductie in 1965 vele 'ups en downs' gekend. Het middel geldt ná de pyrazolinderivaten als het sterkst werkende antiphlogisticum. De keerzijde wordt gevormd door de bijwerkingen. Tot de belangrijkste behoren, naast gastro-intestinale klachten, effecten op het centrale zenuwstelsel, zoals hoofdpijn en duizeligheid. Voorts kunnen ernstige nierfunctiestoornissen optreden bij gelijktijdig gebruik met triamteren. Indometacine is verkrijgbaar in capsules, zetpillen en capsules met maagsapresistent granulaat.

Sulindac is een zogenaamde pro-drug, de sulfidemetaboliet is het actieve gedeelte. Het middel kan worden beschouwd als een stereo-isomeer van indometacine.³³ De farmacokinetiek is gecompliceerd, doordat het in de lever wordt gemetaboliseerd en de stof en zijn metabolieten bovendien een enterohepatische kringloop ondergaan. De halfwaardetijd van sulindac bedraagt ongeveer acht uur, van de sulfidemetaboliet ongeveer 16 uur. Dit brengt met zich dat het tweemaal per dag kan worden gedoseerd. Sulindac zou de renale prostacyclinesynthese niet beïnvloeden, maar de berichten hierover zijn tegenstrijdig.⁸⁻¹¹

Pyrazolinderivaten en verwante verbindingen

De pyrazolinderivaten, waartoe fenybutazon behoort, gelden nog steeds als de sterkst werkzame antiflogistische analgetica. Deze middelen kunnen aanleiding geven tot zeer ernstige bijwerkingen, waarvan beenmergremming de beruchtste is. Vanwege deze laatste bijwerking is de plaats van deze middelen

uiterst beperkt geworden. Slechts bij patiënten met een spondylartropathie bij wie anderszins de pijn niet voldoende kan worden verlicht, mag fenybutazon worden voorgeschreven, en dan nog door specialisten met ervaring op dit gebied. Azapropazon neemt, alhoewel het chemisch enige verwantschap heeft met de pyrazolinonderivaten, een afzonderlijke plaats in. Boven genoemde indicatiebeperking geldt voor deze stof ook niet, temeer omdat bij gebruik ervan geen beenmergdepressie is beschreven.

Propionzuurderivaten

De propionzuurderivaten, zoals ibuprofen, ketoprofen, naproxen en piroprofen, lijken als groep tot op heden de minste dan wel minst ernstige bijwerkingen te hebben. Ibuprofen is sedert enige jaren zonder recept op de Nederlandse markt verkrijgbaar. De propionzuurderivaten worden na het innemen vrij snel geresorbeerd, zodat de maximale bloedspiegelwaarde snel is bereikt. De plasmahalfwaardetijd is betrekkelijk kort (< 5 à 10 uur), die van naproxen wat langer ($11-15$ uur). De middelen hebben in het algemeen een wat minder antiflogistisch effect dan bijvoorbeeld indometacine en fenybutazon.

Fenylazijnzuurderivaten

Tot deze groep behoren alclofenac en diclofenac. Deze middelen zijn qua werkzaamheid vergelijkbaar met de propionzuurderivaten. Alclofenac geeft vrij vaak aanleiding tot overgevoelighedsreacties.³⁴

Oxicamen

De oxicamen vormen een relatief nieuwe groep der

NSAID's. Piroxicam, het enige in Nederland geregistreerde oxicam, is het prototype van deze groep. Eén van de kenmerken van oxicamen is hun lange plasmahalfwaardetijd; deze bedraagt voor piroxicam gemiddeld ongeveer 50 uur, soms aanzienlijk langer. De halfwaardetijd van piroxicam toont echter geen grotere variabiliteit dan die van andere NSAID's en zou ook niet langer worden bij verlies van nierfunctie.³⁵ Ook is er geen duidelijke invloed van leeftijd en geslacht.³⁵ Deze lange halfwaardetijd brengt met zich dat het aantal doses beperkt is (1 dd). Piroxicam staat in de belangstelling omdat het meer ulcerogeen zou zijn dan andere NSAID's.³⁶⁻³⁹ Mogelijk speelt de lange halfwaardetijd hierbij een rol. Het formele bewijs hiervoor is evenwel niet geleverd.

Overige

De fenamaten, zoals flufenaminezuur, mefenaminezuur en tolfenaminezuur, behoren tot de vergeten geneesmiddelen in de reumatologie. Beschikbaar gekomen tussen de introductie van fenybutazon en indometacine enerzijds en de opkomst van de propionzuurderivaten anderzijds, bleken ze noch de werkzaamheid van de eerste noch het gunstige bijwerkingenprofiel van de laatste te hebben. Daardoor zijn ze nooit algemeen in gebruik gekomen. In een later stadium is tolfenaminezuur ontwikkeld dat kortgeleden op de Nederlandse markt is geïntroduceerd. Het is nog te vroeg om de plaats van tolfenaminezuur ten opzichte van de overige NSAID's aan te geven.

LEIDRAAD VOOR EEN KEUZE VAN MIDDELEN

Bij het maken van een keuze tussen het grote aantal NSAID's kunnen een paar richtlijnen zinvol zijn. Men dient erop bedacht te zijn dat niet is aangetoond dat de ene NSAID superieur is aan de andere. De reactie van een patiënt is vaak individueel bepaald zowel wat werkzaamheid als bijwerkingen betreft. Dat betekent dat indien met het ene preparaat niet het gewenste effect wordt bewerkstelligd, dit wel mogelijk is met een ander preparaat, hetzij uit dezelfde groep hetzij uit een andere.

In het algemeen verdient het aanbeveling ervaring op te doen met één of enkele middelen uit elke groep. Het wordt artsen soms verleidelijk gemaakt nieuwe middelen voor te schrijven. Rampzalige ervaringen onder andere in het Verenigd Koninkrijk hebben geleerd terughoudend te zijn met het toedienen van nieuwe geneesmiddelen. Voorbeelden van NSAID's die betrekkelijk kort na de introductie zijn teruggetrokken zijn benoxaprofen en zomepirac, de eerste in verband met ernstige leverfunctiestoornissen,^{40 41} de laatste wegens een ongebruikelijk groot aantal anafylactische reacties.⁴² Ditzelfde geldt voor nieuwe toedieningsvormen zoals de les met Indosmos ons heeft geleerd. Dit preparaat bleek aanleiding te geven tot darmperforaties, veroorzaakt door hogere dan gebruikelijke concentraties indometacine in de darm. Een mogelijke mede-oorzaak was het hierin tevens aanwezige kaliumbicarbonaat, een berucht prikkelende stof

voor de darm.

Bij het voorschrijven van een NSAID aan een patiënt dient men zich af te vragen om welke aandoening het gaat en of er een verhoogde kans op bijwerkingen bestaat. Wat het soort aandoening betreft is het raadzaam te overwegen in hoeverre men niet kan volstaan met een zuivere pijnbestrijder zoals paracetamol. Bij de diverse vormen van artritis, bijvoorbeeld reumatoïde artritis, zal een analgeticum in de regel niet voldoende effectief zijn en heeft men het anti-inflammatoire effect van een NSAID nodig. Men dient zich te realiseren dat bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis het voorschrijven van een NSAID slechts één onderdeel van de behandeling is en dat leefregels (gedoseerde rust en oefentherapie) eveneens essentieel zijn.

Op grond van gegevens zoals in dit artikel gemeld kan men globaal tot de volgende keuze komen. Als eerste keuze komt een propionzuurderivaat, fenylazijnzuurderivaat of eventueel acetylsalicylzuur in oplosbare vorm in aanmerking. Bij onvoldoende effect is een indolazijnzuurderivaat te overwegen. Oxicamen kunnen gezien hun lange plasmahalfwaardetijd zinvol zijn. In het algemeen zij men op zijn hoede bij het voorschrijven bij patiënten in genoemde risicogroepen, bijvoorbeeld bejaarde vrouwen, patiënten met ulcus pepticum in de anamnese, diureticagebruik of decompensatio cordis.

Trefwoorden:

prostaglandinesynthetaseremmers; niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), renale bijwerkingen van -, gastro-intestinale bijwerkingen van -

LITERATUURREFERENTIES

1. Kimberley RP, Bowden RE, Keiser HR et al. Reduction of renal function by newer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1978; 64: 804-807.
2. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310: 563-572.
3. Wegmüller E. Nicht-steroidale Antirheumatika und Nephrotoxizität. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110: 469-472.
4. Lifschitz MD. Prostaglandins and renal blood flow: in vivo studies. *Kidney Int* 1981; 19: 781-785.
5. Deventer SJH van, Stadius van Eps LW. Acute nierfunctiestoornissen door niet-steroïde anti-inflammatoire farmaca. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 721-725.
6. Levenson DJ, Simmons CE, Brenner BM. Arachidon acid metabolism. Prostaglandin and the kidney. *Am J Med* 1982; 72: 354-374.
7. Koopmans PP. Pathophysiological and clinical aspects of the interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and diuretics. *Neth J Med* 1986; 28: 524-529.
8. Ciabattini G, Cinotti GA, Pierucci A et al. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with chronic glomerular disease. Evidence for the dependence of renal function on prostaglandin. *N Engl J Med* 1984; 310: 279-283.
9. Berg KJ, Talseth T. Acute renal effects of sulindac and indomethacin in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 447-452.
10. Brater DC, Anderson S, Baira B et al. Sulindac does not spare the kidney. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 229.
11. Svendsen UG, Gerstoft J, Hansen TM et al. The renal excretion of prostaglandins and changes in plasma renin during treatment with either sulindac or naproxen in patients with rheumatoid arthritis and thiazide treated heart failure. *J Rheumatol* 1984; 11: 779-782.
12. Nived O, Sturfelt G, Westling H et al. Is serum creatinine concentration a reliable index of renal function in rheumatoid diseases? *Br Med J* 1983; 286: 684-685.
13. Boers M, Dijkmans BAC, Breedveld FC et al. Errors in the prediction of creatinine clearance in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 233-235.
14. Minerva. Views. *Br Med J* 1982; 285: 1746.
15. Hoogendoorn D. Opmerkelijke verschuivingen in het epidemiologische patroon van het ulcus pepticum. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 484-491.
16. Somerville K, Faulkner G, Langman M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1986; i: 462-464.
17. Walt R, Katchinski B, Logan R et al. Rising frequency of ulcer perforation in elderly people in the United Kingdom. *Lancet* 1986; i: 489-492.
18. Carson JL, Strom BL, Soper KA et al. The association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 1987; 147: 85-88.
19. Boer SY de, Berge Henegouwen GP van, Kluitman EM. Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen en bloedingen uit maag- en duodenumulcera. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 160-163.
20. Offerhaus L. Nieuwe antirheumatika in oude magen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1827-1829.
21. Boer SY de, Berge Henegouwen GP van. Gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen en maag- en duodenumcomplicaties. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 154-157.
22. Roth SH. NSAID and gastropathy: a rheumatologists review. *J Rheumatol* 1988; 15: 912-919.
23. Roth SH, Bennet RE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 2093-2100.
24. Sun DC, Roth SH, Mitchell CS et al. Upper gastro-intestinal disease in rheumatoid arthritis. *Am J Dig Dis* 1974; 19: 405-410.
25. Caruso I, Bianchi F, Porro GB. Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory agents. *Br Med J* 1980; 280: 75-78.
26. Riel PLCM van. NSAIDs: een klinisch-farmacologische plaatsbepaling in de medicamenteuze behandeling van reumatische aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 2187-2192.
27. Roth GR, Siok CJ. Acetylation of the NH₂ terminal serine of prostaglandin synthetase by aspirin. *J Biol Chem* 1978; 253: 3782-3784.
28. Stanford N, Roth GR, Shen TY et al. Lack of covalent modification of prostaglandin synthetase (cyclo-oxygenase) by indomethacin. *Prostaglandins* 1977; 13: 669-675.
29. Manniche C, Malchow-Møller A, Anderson JR et al. Randomized study of the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the treatment of peptic ulcer in patients with rheumatoid disease. *Gut* 1987; 28: 226-229.
30. Schwartz H. Lower gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol* 1981; 8: 952-954.
31. Langman MJ, Morgan L, Worrall A. Use of anti-inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforation and haemorrhage. *Br Med J* 1985; 290: 347-349.
32. Güller R. Die Nebenwirkungen nicht-steroidaler Antirheumatika im unteren Gastrointestinal Tract. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 40: 1527-1532.
33. Brogden RN, Heel RC, Speight TM et al. Sulindac: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatoid diseases. *Drugs* 1978; 16: 97-114.
34. Mann RD. Withdrawal of alclufenac (Prinalgin). *Br Med J* 1979; II: 133.
35. Hobbs DC. Piroxicam pharmacokinetics: recent clinical results relating kinetics and plasma levels to age, sex and adverse effects. *Am J Med* 1986; 81 (S 5B): 22-28.
36. Fok KH, George PJM, Vicary FR. Peptic ulcers induced by piroxicam. *Br Med J* 1985; 290: 117.
37. Beermann B. Peptic ulcers induced by piroxicam. *Br Med J* 1985; 290: 789.
38. Meyer P, Thijs I. Peptic ulcers induced by piroxicam. *Br Med J* 1985; 290: 789.
39. Rossi AC, Hsu JP, Faich GA. Ulcerogenicity of piroxicam: an analysis of spontaneously reported data. *Br Med J* 1987; 294: 147-150.
40. Taggart HM, Alderdice JM. Fatal cholestatic jaundice in elderly patients taking benoxaprofen. *Br Med J* 1982; I: 1372-1373.
41. Committee on the Safety of Medicines. Suspension of benoxaprofen. *Lancet* 1982; ii: 394-396.
42. Corre KA, Rothstein RJ. Anaphylactic reaction to zomepirac. *Ann Allergy* 1982; 48: 299-301.

Stofnaam	Merknaam
acetylsalicylzuur	Diverse preparaten
alclofenac	Mirvan
azapropazon	Prolixan
benorilaat	Benortan, Duvium, Spierifex
diclofenac	Diclofenac (div. fabr.), Voltaren
fenylbutazon	Butazolodin, Fenylbutazon caps. FNA, Fenylbutazon (div. fabr.)
ibuprofen	Advil, Brufen, Femapirin, Ibosure, Ibumetin, Ibuprofen (div. fabr.), Nerofen
indometacine	Dolazol, Dometin, Indocid, Indometacine (div. fabr.), Indomexum
ketoprofen	Orudis
naproxen	Femex, Naprosyne, Naproxen (div. fabr.)
oxyfenbutazon	Oxyfenbutazon (div. fabr.)
paracetamol	Diverse preparaten
piroxicam	Feldene
pirprofen	Rengasil
salicylzuur	Enterosalicyl
sulindac	Arthridex, Clinoril
tolfenaminezuur	Rociclyn

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; P. C. M. van den Berg, Amsterdam; dr J. R. B. J. Brouwers, Heerenveen; S. Flikweert, Nijkerk; prof. dr F. W. J. Gribnau, Nijmegen; prof. dr C. J. de Groot, Amsterdam; dr J. V. T. H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A. L. M. Kerremans, Helmond; dr J. F. F. Lekkerkerker, Enschede; dr H. Mattle, Leiden; prof. dr M. F. Michel, Rotterdam; prof. dr A. S. J. P. A. M. van Miert, Utrecht; dr I. L. D. Nauta, Nijmegen; 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. Dukes (adv. lid).
Kopenhagen: 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

Redactiestaf-/secretariaat:

Mw. H. H. Kortland-Brinkman/Mw. M. Brouwer-Klopper,
Mw. J. J. Doorschodt-van der Steenhoven
Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070) 407007

Distributie, abonnementen

Wegener-Tijl Tijdschriften Groep
Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020) 51 82 828
Basisset: Trudi van Tilborgh

ISSN: 0304-4629

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