

## MISOPROSTOL, EEN NIEUW GENEESMIDDEL TER PREVENTIE VAN MAAGULCERA DOOR NSAID'S\*

Onlangs is in Nederland misoprostol (Cytotec®) geregistreerd ter preventie van maagulcera bij patiënten die tijdens het gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) bovenbuikklachten ontwikkelen.

Misoprostol is een synthetisch analogon van prostaglandine (PGE<sub>1</sub>). Prostaglandinen spelen een rol bij de bescherming van het slijmvlies van de tractus digestivus tegen allerlei schadelijke (ulcerogene) stoffen, en ook bij de genezing van een ulcus pepticum. Daarnaast behoren gastro-intestinale klachten en ulcera in maag en duodenum tot de belangrijkste bijwerkingen van NSAID's. Aangezien het hier een nieuw geneesmiddel betreft met een bijzonder indicatiegebied, zal hieronder nader worden ingegaan op enkele pathofysiologische achtergronden en de farmacologische en klinische aspecten van misoprostol.

### PROSTAGLANDINEN EN DE TRACTUS DIGESTIVUS

Prostaglandinen (PG) zijn produkten van het metabolisme van essentiële vetzuren, waarvan arachidonzuur de belangrijkste is. Zij zijn te beschouwen als lokaal, veelal intracellulair werkende 'hormonen' en spelen een rol bij een groot aantal fysiologische processen, zoals koorts, ontstekingsreacties, de baring, de water- en zoutuitscheiding door de nier en de regulatie van de bloeddruk. Ook hebben prostaglandinen, en met name PGE, een groot aantal effecten op de tractus digestivus (zie tabel).

In de maag remmen prostaglandinen de secretie van maagzuur en stimuleren ze de productie van mucus, de doorbloeding van het slijmvlies en de celproliferatie.<sup>1-4</sup>

Min of meer in samenhang hiermee is in verder onderzoek gebleken, dat prostaglandinen een 'cytoprotectief' effect hebben. Hieronder wordt verstaan het vermogen van een stof om, buiten de remming

van de maagzuursecretie om, het maagslijmvlies te beschermen tegen de schadelijke werking van zuur, alcohol, galzuren, bepaalde (zgn. ulcerogene) geneesmiddelen of hypertone oplossingen.<sup>2</sup> Via het mechanisme van cytoprotectie zouden prostaglandinen het maagslijmvlies zowel beschermen tegen het ontstaan van peptische ulcera, als een rol spelen bij de genezing. Bij ratten is bijvoorbeeld gevonden, dat voorbehandeling met prostaglandinen inderdaad de schade aan het maagslijmvlies door bovengenoemde noxen vermindert en de regeneratie versnelt.<sup>5,6</sup> Over de klinische relevantie van dit cytoprotectieve effect is de literatuur echter niet eensluidend. Weliswaar is ook bij de mens gevonden, dat PGE<sub>2</sub> het maagslijmvlies kan beschermen tegen bijvoorbeeld alcohol,<sup>1,7</sup> maar of een cytoprotectieve werking van prostaglandinen hierbij de essentiële factor is, is een punt waarover de meningen nog uiteenlopen.<sup>6</sup>

Andere effecten van prostaglandinen op het maag-darmkanaal zijn een toename van de secretie van bicarbonaat in het duodenum<sup>1,4</sup> en (in dierproeven) een stimulatie van de peristaltiek van de dunne en de dikke darm.<sup>1,2</sup>

### NSAID'S EN HET ONTSTAAN VAN PEPTISCHE ULCERA

NSAID's worden vanwege hun analgetische en anti-inflammatoire werking frequent voorgeschreven bij reumatische aandoeningen, zoals artrose en reumatoïde artritis. Hun werkingsmechanisme berust voornamelijk op de vermindering van de prostaglandinesynthese via remming van het enzym cyclo-oxygenase.<sup>8</sup> Klachten van dyspepsie, zoals pijn in de bovenbuik, misselijkheid, zuurbranden en vol gevoel zijn de voornaamste bijwerkingen van NSAID's: volgens de literatuur tot bij 30% van de hiermee behandelde patiënten. Daarnaast worden frequent (bij endoscopie) erosieve afwijkingen gevonden en occult bloedverlies uit de tractus digestivus.<sup>1,9</sup> Patiënten die worden behandeld met NSAID's hebben een verhoogd risico op het ontstaan van ulcera in maag en duodenum, zelfs met bloedingen en perforaties.<sup>9,10</sup> Predisponerende factoren zijn een ulcus pep-

\*Dr P.P. Koopmans, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie  
Met dank aan prof. dr G.P. van Berge Henegouwen en dr P.L.C.M. van Riel

ticum in de anamnese, hoge leeftijd en het vrouwelijk geslacht. NSAID's veroorzaken vaker ulcera in de maag dan in het duodenum.

Ook deze bijwerkingen van NSAID's berusten op remming van de prostaglandinesynthese, daarnaast hebben NSAID's een direct toxisch effect op het slijmvlies van de maag en het duodenum.<sup>4</sup>

## FARMACODYNAMIE

De farmacodynamie van misoprostol is uitgebreid onderzocht in dierproeven, bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten in open en placebogecontroleerde onderzoeken.<sup>11-12</sup> Daarbij is vooral nagegaan, wat het effect is van misoprostol op de maagzuursecretie, en of een cytoprotectieve werking aantoonbaar is.

Misoprostol remt de *maagzuursecretie*, zowel basaal zoals tijdens de nacht, dan wel gestimuleerd door een maaltijd, histamine, tetragastrine of pentagastrine. De remming van de maagzuursecretie was afhankelijk van de toegepaste dosis en aantoonbaar vanaf een dosis van 50 microg, maar werd het meest consistent gevonden met een dosis van 200 microg. Hiermee werd een afname van de basale zuursecretie gevonden tot 91%,<sup>13</sup> beginnend een half uur na toediening, maximaal na 60-90 minuten en gedurende twee uur aantoonbaar.<sup>11</sup> De remming van de zuursecretie na stimulatie door stoffen zoals tetragastrine was minder sterk (27%), afname van de nachtelijke maagzuursecretie was gedurende drie uur aantoonbaar en na stimulatie door een proefmaaltijd gedurende vier uur.<sup>6-11</sup> Vergelijkende onderzoeken met andere maagzuurremmende geneesmiddelen zijn nauwelijks uitgevoerd, maar in een onderzoek, waarin de afname van de maagzuursecretie door 200 microg misoprostol werd vergeleken met 300 mg cimetidine, na stimulatie door koffie, werd geen verschil gevonden.<sup>11</sup>

Aanwijzingen voor een *cytoprotectief effect* werden gevonden in onderzoeken, waarin werd nagegaan of toediening van misoprostol het maagslijmvlies kon beschermen tegen de schadelijke effecten van NSAID's en ethanol.<sup>12</sup> Misoprostol bleek occult gastro-intestinaal bloedverlies en het ontstaan van erosies in de maag door acetylsalicylzuur te verminderen, en bescherming te geven tegen erosieve afwijkingen in het maagslijmvlies veroorzaakt door acetylsalicylzuur,<sup>14</sup> tolmetine,<sup>12-15</sup> naproxen<sup>16</sup> en alcohol.<sup>17</sup> In de twee, weliswaar op kleine schaal opgezette, vergelijkende onderzoeken<sup>15-17</sup> was misoprostol wat dit betreft superieur aan cimetidine, hoewel de remming van de maagzuursecretie door cimetidine sterker was. Daarmee zijn toch (indirect) aanwijzingen verkregen dat het gevonden beschermende effect op het slijmvlies van de maag niet alleen kan worden toegeschreven aan de remming van de zuursecretie. De *gastrinesecretie* wordt door misoprostol waarschijnlijk niet beïnvloed.<sup>11</sup>

## FARMACOKINETIEK EN METABOLISME

Misoprostol wordt na orale toediening snel geresorbeerd en dan omgezet in zijn actieve metaboliet misoprostolzuur, terwijl maximale plasmaconcentraties (c-max) worden bereikt na circa 30 minuten (t-max). De plasmahalfwaardetijd bedraagt 30 minuten.<sup>18</sup> Misoprostol wordt ongeveer voor 75% uitgescheiden via de nier en voor 15% via de faeces; de eiwitbinding bedraagt ongeveer 85%.<sup>18-21</sup> In hoeverre de kinetiek van misoprostol wordt beïnvloed door stoornissen in de nier- of leverfunctie, is nog onvoldoende duidelijk.

## KLINISCHE WERKZAAMHEID

Vanwege zijn remmende werking op de maagzuursecretie is de therapeutische werking van misoprostol eerst onderzocht bij patiënten met peptische ulcera. Hierbij bleek het genezingspercentage zowel van ulcera duodeni als van ulcera ventriculi, zeker met doses vanaf 800 microg per dag, statistisch significant hoger bij de met misoprostol behandelde patiënten, vergeleken met placebo. In vergelijking met cimetidine was de effectiviteit van misoprostol nagenoeg gelijk of iets minder; wel had misoprostol in sommige onderzoeken maar een beperkte invloed op de pijnklachten en hadden de patiënten ook meer last van subjectieve bijwerkingen, zoals buikkrampen en diarree.<sup>7-22-24</sup>

Aangezien NSAID's de synthese van prostaglandinen remmen en er uit het farmacodynamisch onderzoek bovendien aanwijzingen waren verkregen dat misoprostol niet alleen een maagzuursecretieremmend maar ook een cytoprotectief effect had, is vervolgens nagegaan<sup>25-26</sup> of de stof werkzaam is bij de behandeling en preventie van ulcera in de maag en het duodenum bij patiënten die NSAID's gebruiken. De resultaten van onderzoeken met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten bij deze groep patiënten zijn namelijk tot op heden tegenstrijdig.<sup>27-30</sup>

De resultaten van twee placebogecontroleerde onderzoeken<sup>25-26</sup> suggereren inderdaad dat misoprostol zowel een profylactische als een therapeutische werking heeft tegen ulcera door het gebruik van NSAID's, vooral in de maag.

De tot nu toe belangrijkste publikatie over de preventie van ulcera ventriculi door misoprostol tijdens NSAID-gebruik betreft een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 420 patiënten met artrose, die ibuprofen, piroxicam of naproxen gebruikten en hierdoor bovenbuikklasten hadden.<sup>25</sup> De patiënten werden verdeeld in drie groepen en gedurende drie maanden behandeld met hetzij placebo, hetzij 100 respectievelijk 200 microg misoprostol viermaal daags, terwijl de toediening van NSAID's werd gecontinueerd; vóór behandeling en na elke maand werd een gastroduodenoscopie gedaan. De frequentie van ulcera ventriculi bleek in de placebogroep aanzienlijk hoger te zijn (21,7%) dan in de beide met misoprostol behandelde groepen (resp. 5,6 en 1,4%,  $p < 0,001$ ). Aan het eind van de behandeling waren in de misoprostolgroep weliswaar meer patiënten

\*Voor merknamen zie einde van het artikel

(70%) vrij van buikklasten dan in de placebogroep (56%), maar het verschil was niet significant. Te weinig (12) patiënten ontwikkelden een ulcus duodeni, waardoor vergelijking tussen de effecten van placebo en misoprostol ten aanzien daarvan niet mogelijk was. De belangrijkste bijwerking was, evenals in andere onderzoeken met misoprostol, diarree,<sup>6 22</sup> maar meestal niet ernstig en slechts zelden (0,7%) leidend tot uitval van patiënten.

In het tweede onderzoek<sup>26</sup> werden 239 patiënten met reumatoïde arthritis, die acetylsalicylzuur gebruikten en bij wie via endoscopie erosies of peptische ulcera in de maag en het duodenum waren gevonden, gedurende acht weken behandeld met 200 microg misoprostol viermaal daags of placebo. Het gebruik van acetylsalicylzuur werd gecontinueerd. Ook in dit onderzoek werden meer ulcera in de maag dan in het duodenum gevonden. Na acht weken behandeling waren zowel significant meer erosies als ulcera genezen in de misoprostolgroep (67%) dan in de placebogroep (26%,  $p < 0,006$ ).

## CONTRA-INDICATIES

De contra-indicaties voor misoprostol zijn zwangerschap (vanwege de stimulerende werking van prostaglandinen op de uteruscontracties) en overgevoeligheid voor prostaglandinen. Of misoprostol in de moedermelk wordt uitgescheiden is niet bekend, vandaar dat het om veiligheidsredenen beter niet kan worden gegeven aan zogende moeders. Toediening aan patiënten met cerebrovasculaire of perifere vasculaire aandoeningen dan wel coronairlijden, dient met de nodige voorzichtigheid te geschieden, daar een daling van de bloeddruk door misoprostol niet is uitgesloten.

## BIJWERKINGEN

De belangrijkste, geregeld gerapporteerde bijwerking is diarree, soms gepaard gaande met krampen. De frequentie ervan wisselt en is afhankelijk van de toegepaste dosis: de gevonden percentages lopen uiteen van 10-30%.<sup>6 22 25</sup> De pathogenese van deze bijwerking is nog niet helemaal opgehelderd, maar heeft waarschijnlijk te maken met het stimulerende effect van prostaglandinen op de peristaltiek van de darm en een toename van de vochtsecretie.<sup>1 2</sup> Andere waargenomen bijwerkingen zijn: buikpijn, dyspepsie, flatulentie, misselijkheid, duizeligheid en hoofdpijn.<sup>22</sup>

## INTERACTIES MET ANDERE MEDICAMENTEN

Antacida verminderen de biologische beschikbaarheid van misoprostol. Tot op heden zijn geen farmacokinetische interacties gevonden tussen misoprostol enerzijds en diclofenac, acetylsalicylzuur, ibuprofen of indometacine anderzijds.<sup>31 32</sup> In één onderzoek werd een verminderde resorptie van

indometacine tijdens misoprostolgebruik gevonden,<sup>33</sup> maar dit kon door anderen niet worden bevestigd.<sup>32</sup> Met propranolol en antipyrine werd evenmin een interactie gevonden, hetgeen erop duidt dat misoprostol geen invloed heeft op het cytochroom P-450.<sup>31</sup> Of misoprostol de effectiviteit van NSAID's nadelig beïnvloedt is alleen voor acetylsalicylzuur onderzocht,<sup>26</sup> dit bleek niet het geval.

## DOSERING

De aanbevolen dosis bedraagt viermaal daags 100-200 microg, in te nemen na de maaltijden en vóór het slapen gaan. Bij bejaarden hoeft de dosis niet te worden aangepast, bij kinderen is nog geen ervaring opgedaan met misoprostol maar bij hen zal het middel ook zelden zijn aangewezen. Of de dosis bij patiënten met nierinsufficiëntie moet worden aangepast, is nog onvoldoende duidelijk.

## SAMENVATTING EN PLAATSBEPALING

Misoprostol is een synthetisch analogon van prostaglandine E<sub>1</sub>. De werking bestaat uit een remming van de maagzuursecretie, die over het algemeen wat zwakker is dan die door de H<sub>2</sub>-receptorantagonisten. Daar staat tegenover, dat de resultaten van verschillende onderzoeken wijzen in de richting van een cytoprotectief effect. De zwakkere werking op de maagzuursecretie komt tot uiting in de tot nu toe wat teleurstellende resultaten van onderzoeken bij patiënten met peptische ulcera in maag en duodenum. Hierbij bleek de effectiviteit over het algemeen, zeker wat de invloed op de pijnklachten betreft, wat minder in vergelijking met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, terwijl de met misoprostol behandelde patiënten meer last hadden van diarree en buikkrampen.

Anders lijkt dit bij patiënten die NSAID's gebruiken. De resultaten van een groot placebogecontroleerd onderzoek bij deze groep patiënten wijzen erop, dat misoprostol een beschermende werking heeft tegen het ontstaan van ulcera in de maag, ook bij voortzetting van het gebruik van NSAID's. Ulcera duodeni werden in dit onderzoek echter nauwelijks gevonden. Of actieve ulcera genezen, is minder duidelijk; in het onderzoek waarin dit is nagegaan werd dit wél gevonden, maar de groep patiënten met een aangetoond ulcus was betrekkelijk klein en de patiënten gebruikten alleen acetylsalicylzuur en geen andere NSAID's. Niettemin blijft, ook met betrekking tot de preventie van ulcera ventriculi tijdens NSAID-gebruik, nog vele onzekerheden bestaan die de voorschrijver zich zal moeten realiseren. In de eerste plaats ging het in bovengenoemd onderzoek om een sterk geselecteerde groep NSAID-gebruikers, namelijk patiënten met artrose die bovenbuikklasten hadden. Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat de ulcerogene werking van NSAID's groter is bij bijvoorbeeld reumatoïde arthritis, is niet onderzocht of misoprostol ook bij deze patiënten deze werking heeft. Verder was de 'follow-up' betrekkelijk kort (3 maanden) en kon alleen preventie van ulcera ventriculi worden aangetoond, ter-

wij elders in de tractus digestivus óók, zij het minder frequent, ulcera door NSAID's vóórkomen. Wat de optimale dosis is, zal in de praktijk nog moeten blijken, evenals de incidentie en de ernst van bijwerkingen. Wat dit betreft is nog verder vergelijkend onderzoek noodzakelijk met andere middelen, die momenteel bij peptische ulcera worden gebruikt, zoals antacida of sucralfaat<sup>34</sup>, om tot een definitieve plaatsbepaling van het middel te komen.

## CONCLUSIE

Voorlopig lijkt het verstandig om misoprostol te reserveren voor de preventie van maagulcera bij patiënten die worden behandeld met NSAID's, maar tengevolge hiervan bovenbuikklachten ontwikkelen en bij wie staken van het NSAID-gebruik niet mogelijk of ongewenst is.

Zwangerschap is een absolute contra-indicatie; bij gebruik door vrouwen in de fertile leeftijd is dan ook een betrouwbare anticonceptie vereist. Toediening aan patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen of cardiovasculaire aandoeningen dient met de nodige voorzichtigheid te geschieden. Wanneer men overweegt een behandeling met misoprostol in te stellen dan dienen de bijwerkingen, zoals diarree en buikkrampen per patiënt te worden afgewogen tegen het effect dat men beoogt en de noodzaak het NSAID-gebruik voort te zetten.

**Trefwoorden:** Misoprostol; prostaglandinen; preventie maagulcera door NSAID's, misoprostol bij -

Stofnaam	Merksnaam®
acetylsalicylzuur	Diverse merknamen
cimetidine	Tagamet
diclofenac	Cataflam, Diclofenac (div.fabr.), Voltaren
ibuprofen	Advil, Antiruggine, Brufen, Femapirin, Ibosure, Ibumetin, Ibuprofen (div.fabr.), Nerofen
indometacine	Dometin, Indocid, Indometacine (div.fabr.), Indomexum
naproxen	Femex, Naprosyne, Naproxen (div.fabr.), Naproxidem, Naxenil
piroxicam	Feldene, Piroxicam (div.fabr.)
propranolol	Inderal, Prandol Retard, Proprano:ol (div.fabr.)
sucralfaat	Sucralfaat (div.fabr.), Ulcogant
tolmetine	Tolectin

Literatuurreferenties op aanvraag verkrijgbaar

	toename	afname
oesofagus maag	slijmsecretie doorbloeding slijmvlies celproliferatie celregeneratie cytoprotectie	sfinctertonus maagzuursecretie
dunne darm	peristaltiek verhoogde bicarbonaatsecretie	
dikke darm	peristaltiek	

## 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. Mattie, 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. Klopper,  
Mw. J. J. Doorschodt-van der Steenhoven  
Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070) 3407007/06

### Distributie

Wegener-Tijl Tijdschriften Groep  
Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020) 51 82 828  
Abonnementen 06-0224222  
Adreswijziging aan bovenstaand adres.

ISSN: 0304-4629

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