



# huisarts en wetenschap

MAANDBLAD VAN HET NEDERLANDS  
HUISARTSEN GENOOTSCHAP

REDACTIE-COMMISSIE: H. FRESE, BERGAMBACHT, VOORZITTER - G. J. BREMER, NIEUWKOOP - K. G. BRÜHL, AMSTERDAM  
D. C. DEN HAAN, LEIDEN - A. HOFMANS, ROTTERDAM

Redactiesecretariaat: Keizersgracht 327, Amsterdam-C. - Administratie: Fa A. H. Kruyt, Uitgever,  
Groot Hertoginnelaan 28, Bussum, tel. 02959-6155, postgiro 142554

Abonnement f 12,50 per jaar, voor studenten f 7,50, buitenland f 15,-. Losse nummers f 1,50

## *De plaats van de corticosteroiden in de behandeling van reumatische ziekten\**

DOOR DR. P. VAN DER MEER TE ROTTERDAM

In 1949 maakten *Hench* en *Kendall* de eerste resultaten bekend van de behandeling van reumatoïde arthritis (tot 1945 in Nederland meestal primair-chronische polyarthritis genaamd) met cortison (compound E), een bijnierschorshormoon en A.C.T.H.: adrenocorticotrop hormoon, een hypofyse-voorkwabhormoon, dat de bijnierschors stimuleert en zo tot verhoogde productie van bijnierschors-hormonen voert.

Naar aanleiding van deze eerste opzienbarende successen volgde een stroom van enthousiasme, over de gehele wereld werden hierna duizenden lijdende aan reumatoïde arthritis met deze hormoonpreparaten behandeld.

Nu we bijna tien jaar verder zijn, kan een voorlopige balans worden opgemaakt en kan geconcludeerd worden, dat het aanvankelijke optimisme ten opzichte van de therapeutische betekenis van cortison en A.C.T.H. helaas niet gerechtvaardigd is gebleken. Enerzijds is gebleken, dat slechts voor enkele gevallen deze hormonen een therapeutische oplossing betekenen, die het potentieel aanwezig blijvende ziekteproces permanent onder de duim kan houden en verdere voortschrijding voorkomt. Van

een routinebehandeling van reumatoïde arthritis met cortison en/of A.C.T.H. kan geen sprake zijn. De vooral in de Verenigde Staten en Engeland in de eerste jaren na 1949 bij duizenden patiënten met beginnende reumatoïde arthritis verkregen resultaten, die wanneer ze na één of meer jaren werden bekeken, alleen maar zeer matig bleken, spreken hier duidelijke taal. Genoemde resultaten bleken in Engeland in een groots opgezet onderzoek (British Empire Council) zelfs niet beter dan na constante toediening van hoge doses acetosal, gedurende een zelfde periode (1-2 jaar) in de controlegroep. Ook de invoering van nieuwe synthetisch verkregen derivaten van (hydro)cortison, als prednison (1,2-dehydrocortison) en prednisolon (1,2-dehydrohydrocortison), die overigens een verbetering betekenden ten opzichte van bepaalde ongewenste bijwerkingen der bijnierschorshormonen, en sinds kort triamcynolone (aristocort, 16-hydroxy-9- $\alpha$ -fluoor prednisolon) en medrol (6-methylprednisolon) brengen geen essentiële wijzigingen in dit standpunt. Met dexamethasone (decadron, 16- $\alpha$ -methyl-9- $\alpha$ -fluoor-prednisolon) zijn nog niet voldoende ervaringen verkregen om hierover een definitieve uitspraak te doen.

Anderzijds is ook de hoop, dat door de toepassing van deze hormonen en bestudering van hun effect een beter inzicht in het wezen der reumatische ziekten zou worden verkregen, niet vervuld. Het anti-

\* Uit de Consultatiebureaus voor Reumatische Ziekten, uitgaande van de Rotterdamse Stichting voor Reumabestrijding; leiders: Dr. P. van der Meer en Dr. S. A. den Oudsten.

flogistisch effect van cortison en A.C.T.H. bleek van volkomen aspecifieke aard en de toepassing ervan heeft zich dan ook intussen uitgebreid tot een zeer grote verzameling van heterogene aandoeningen, waarvan naast de collageenziekten — waaronder naast de gedissimineerde lupus erythematoses ook de reumatoïde arthritis gerekend wordt — vooral allerlei aandoeningen van allergische aard moeten worden genoemd.

#### *Indicaties:*

In de loop der jaren na 1949 is men thans wel algemeen tot het standpunt gekomen, dat slechts in die gevallen van reumatoïde arthritis toediening van corticosteroiden aangewezen is, waarin men therapeutisch verder is uitgepraat.

In de eerste plaats moet de zgn. „basic treatment” voldoende tot haar recht gekomen zijn: rust, gecombineerd met gedoseerde oefentherapie; voorkomen, eventueel opheffen van contracturen; eventueel orthopedische hulpmiddelen en ingrepen; goede voeding; kortom, het scheppen van optimale omstandigheden, meestal alleen onder klinische omstandigheden te verkrijgen; behandeling der in vele gevallen bestaande anemie, waarbij men vaak niet zonder bloedtransfusie uitkomt; toediening van anabool werkende hormonen, die de verhoogde eiwitafbraak — negatieve stikstofbalans — tegengaan; meestal afleidingen uit de testosterongroep, thans vooral Durabolin (nor-androstenolon-fenylpropionaat; 1-2 maal per week 25-50 mg intramusculair). Medicamenteus moet de patiënt onvoldoende gereageerd hebben op:

1 Salicylaten: hoge dosis acetosal (3-4 gram daags). Wordt dit onvoldoende verdragen, dan komen ascal, Enterosalicyl of Dispril in gelijke dosering in aanmerking.

2 Pyramidon: (1½-2 gram! daags, gedurende minstens vier weken, eventueel in suppositoria; cave leukopenie en agranulocytose!) en eventueel Butazolidine (niet meer dan twee tabletten daags, later is vaak één tabletje van 200 mg daags voldoende; cave maagbloedingen, cave leukopenie en agranulocytose; versterking van eventueel latente decompensatio cordis door natriumretentie).

3 Goudbehandeling: minstens een kuur van 1 tot 1,5 gram aurothioglucose (bijvoorbeeld Auromyose) in doses, stijgend van 10 tot 50 mg tweemaal per week. Bij voldoende resultaat daarna doorgaan — eventueel jarenlang — met individueel aangepaste „onderhoudsdosis”, bijvoorbeeld 20 tot 50 mg iedere twee weken. De gevaren van de goudtherapie (vooral dermatitis en stomatitis, beenmergbeschadiging, trombopenische purpura, agranulocytose, anemie, eventueel panmyelofthisis—, nefrose), vallen bij niet te hoge dosering en goede controle van bloed en urine erg mee en zijn bovendien met A.C.T.H. en/of prednison veel beter op te vangen.

Het merkwaardige is, dat men weer steeds meer terugkeert tot het goud als — ondanks alle eraan verbonden bezwaren — beste therapeuticum bij reumatoïde arthritis. Vooral uit de Amerikaanse lite-

ratuur wordt dit de laatste tijd weer heel duidelijk, hoewel daar juist na 1949 de goudbehandeling aanvankelijk in diskrediet was geraakt.

Hebben alle genoemde behandelingsvormen onvoldoende effect bij reumatoïde arthritis en blijft er na alles nog steeds sprake van een duidelijk actief en progressief proces — in die zin, dat er sprake is van voortschrijdende beschadiging en deformatie der gewrichten met toeneming van irreparabele destructieve veranderingen — dan zal het gerechtvaardigd zijn toediening van A.C.T.H. of cortison te overwegen. In het algemeen zal de instelling op een goede dosis klinisch moeten gebeuren. Met cortison klemde dit waarschijnlijk meer dan met prednison en prednisolon, dat we thans het meest gebruiken.

Om een indruk te geven van het aantal gevallen dat aan een dergelijke indicatie toekomt, zijn de volgende cijfers instructief: in het begin van 1958 waren op de twee consultatiebureaus voor Reumatische Ziekten te Rotterdam in het totaal onder controle 34 patiënten, die behandeld werden met A.C.T.H., cortison, prednison of prednisolon. Op de ruim 6.000 gevallen van reumatoïde arthritis, daar sinds 1947 ingeschreven en grotendeels onder controle, vormen deze patiënten dus een zeer kleine groep.

Ruw geschat kan men zeggen, dat bij deze 34 patiënten slechts in een ruime helft een bevredigend resultaat werd verkregen. Wanneer men er van uitgaat, dat het hier zonder uitzondering patiënten betreft bij wie verdere therapeutische mogelijkheden volkomen waren uitgeput, dan is het verkregen resultaat natuurlijk nog niet te verwaarlozen. In een groot deel der gevallen bereikt men echter zeer onbevredigende resultaten, terwijl het toch anderzijds niet gelukt deze behandeling te staken, omdat de patiënt dan vaak in een nog slechtere toestand komt dan hij tevoren reeds was.

Vooral het feit, dat het zo vaak onmogelijk is een onderhoudsdosis te vinden, die enerzijds voldoende antireumatisch effect levert en anderzijds zo laag is, dat zij geen verschijnselen van hypercortisonisme (Cushing-face, hypertensie, stoornissen in de mineralenbalans en de koolhydraatstofwisseling) geeft, maakt het zo moeilijk op bevredigende wijze met de corticosteroiden te werken. Het is een varen tussen Scylla en Charibdis en vaak is het zelfs een totaal onmogelijke opgave. De medicus die een lijder aan reumatoïde arthritis met corticosteroiden wil gaan behandelen, moet goed begrijpen, dat hij een voor de patiënt zeer belangrijke beslissing neemt, die niet dan na zorgvuldige overweging en na het uitputten van alle therapeutische mogelijkheden genomen mag worden.

Toch blijft er ondanks alle genoemde bezwaren bij reumatoïde arthritis een indicatiegebied voor A.C.T.H. en corticosteroiden bestaan, al betreft het slechts een zeer kleine fractie der lijdens aan deze aandoening.

Grotendeels — ook in ons materiaal — betreft het hier „lost cases”, de zeer zware gevallen, waar reeds

belangrijke destructie der gewrichten en gedeeltelijke of totale invaliditeit is ontstaan en die resistent zijn gebleken tegen alle therapie. De kansen zijn hier zeer slecht. De reeds bestaande anatomisch vastliggende gewrichtsdeformatie en dus ook de invaliditeit worden door corticosteroiden en A.C.T.H. niet teniet gedaan en de activiteit van dergelijke processen is vaak nog zo groot, dat een hoge onderhoudsdosis prednison of prednisolon nodig is om hier een vermindering der klachten (vooral de pijn!) te bewerkstelligen, welke de moeite waard is.

Deze onderhoudsdosis leidt in dergelijke gevallen na enige maanden bijna altijd tot zulke belangrijke verschijnselen van hypercortisonisme, dat het middel erger is dan de kwaal. Het gelukt dan meestal slechts met zeer grote moeite om deze dosis — zeer geleidelijk (cave bijnierschorsinsufficiëntie!), liefst klinisch — in zo belangrijke mate te verlagen, dat de verschijnselen van hypercortisonisme voldoende gereduceerd worden, terwijl een totaal staken der hormonale behandeling bijna altijd onmogelijk blijkt.

Betere kansen worden door deze behandeling geboden aan de zeer kleine groep van niet zo zware gevallen, die nog niet zo ver voortgeschreden zijn en waar enerzijds een onvoldoende reactie op de gebruikelijke behandeling bestaat en anderzijds sprake is van een duidelijke progressie wat betreft de gewrichtsafwijkingen, terwijl het ziekteproces toch een niet te grote activiteit toont, zodat volstaan kan worden met een betrekkelijk geringe onderhoudsdosis.

#### Dosering:

De hoogte van de onderhoudsdosis — voldoende om de activiteit van het proces in voldoende mate te onderdrukken — bepaalt in het algemeen het uiteindelijke resultaat van de behandeling met corticosteroiden; hoe lager de benodigde onderhoudsdosis, hoe meer kans er bestaat om ook op de lange duur tot een bevredigend therapeutisch effect zonder ongewenste bijverschijnselen — hypercortisonisme — te komen.

*Hench* geeft de volgende maximale onderhoudsdosering aan: mannen: 15 mg (3 tabletten) prednison of prednisolon, corresponderend met 75 mg (3 tabletten) cortison; vrouwen voor de menopauze: respectievelijk 7<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-10 mg en 37<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-50 mg (1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-2 tabletten); na de menopauze respectievelijk 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-5 en 12<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-25 mg (1/2-1 tablet). Individuele variaties bestaan hier echter in ruime mate.

Als beginndosis begon men vroeger meestal enkele weken met hoge dosis van 4-6 tabletten (respectievelijk 100-150 mg cortison en 20-30 mg prednison of prednisolon), aanvankelijk zelfs nog hoger. Men kreeg dan zeer goede — symptomatische — verbetering en bracht de patiënt tot groot — niet gerechtvaardigd — optimisme, zelfs euforie. Daarna gingen men dan geleidelijk dalen, tot een geschikte onderhoudsdosis gevonden werd. Dit dalen ging vaak al gauw gepaard met een terugkomst of vermeerdering van klachten, aanleiding gevend tot gro-

## Van de Redactiecommissie

Besloten is de jaargangen van „huisarts en wetenschap” te doen samenvallen met het kalenderjaar. Teneinde dit te verwezenlijken zal de derde jaargang de periode van 1 september 1959 tot 31 december 1960 bestrijken en zestien nummers gaan bevatten, daar in de maandelijkse verschijning van „huisarts en wetenschap” geen wijziging zal worden gebracht.

Aan abonnees zal per 1 september a.s. een nota worden toegezonden voor de laatste vier in 1959 verschijnende nummers, waarna per 1 januari 1960 een nota zal volgen voor de in dat jaar uitkomende twaalf afleveringen van „huisarts en wetenschap”.

\* \* \*

Naaldbanden voor de lopende (tweede) jaargang zijn thans reeds verkrijgbaar. Deze banden kunnen worden aangevraagd door middel van storting van f 3,75 op postgironummer 2906 van de Rotterdamsche Bank, kantoor Rapenburg te Leiden, onder vermelding „huisarts en wetenschap” naaldband 2de jaargang.

Er zijn nog enkele naaldbanden voor de 1ste jaargang voorhanden. Deze kunnen volgens bovenstaande aanwijzing worden aangevraagd; men verzuime dan niet duidelijk de jaargang aan te geven.

\* \* \*

Het voornemen is zo spoedig mogelijk na 1 september een naaldband beschikbaar te stellen voor de dan aanvangende jaargang. Bij het formaat van deze band zal er rekening mee worden gehouden dat daarin zestien afleveringen kunnen worden opgenomen.

te teleurstelling, zelfs ernstige depressie bij de patiënt. Vooral cyclisch gestructureerde patiënten reageerden vaak zeer slecht op deze „terugval uit het paradijs”.

Tegenwoordig begint men vaak met lage dosis, geleidelijk stijgend tot een bevredigende verbetering verkregen is en dan later eventueel weer dalend tot de uiteindelijke onderhoudsdosis, afgaand op het eventueel op den duur verschijnen van symptomen van hypercortisonisme. Er wordt dus thans in het algemeen niet meer naar gestreefd, eerst een maximaal effect met corticosteroiden te bereiken, wat later toch weer losgelaten moet worden met alle gevolgen van dien. Men stelt zich dus tevreden met een in objectieve en vooral subjectieve zin bevredigende, geen maximale verbetering.

Wat betreft de verdeling van de dosering over de dag: aanvankelijk verdeelde men deze zo geleidelijk mogelijk over de dag; bij twee tabletten cortison of prednison bijvoorbeeld om de zes uur 1/2 tablet; of wat ook vaak geadviseerd werd: 's avonds een wat hogere dosis, dus bijvoorbeeld bij twee tabletten: één tablet voor het naar bed gaan en verder overdag nog tweemaal een halve tablet. *Diraimondo* en *Forsham* hebben echter duidelijk gemaakt, dat de hypofyse 's nachts het meeste A.C.T.H. uitscheidt en dat deze endogene produktie door de hoge avonddosis in belangrijke mate wordt geremd. Zij adviseren dus juist 's morgens de hoogste of zelfs de gehele dosis te geven. Men zou dan met minder cortison of prednison uitkomen. Wij zijn ook groten-deels op dit systeem overgegaan. Aanvankelijk kost

deze omschakeling aan de patiënt vaak wel enige moeite (meer ochtendstijfheid!); op den duur echter komt men hiermee soms tot een lagere totale dag-dosis.

#### *Acuut reuma*

Reeds in 1950 bleek, dat de polyarthritis rheumatica acuta („rheumatic fever”) in zijn eerste stadium zeer goed op cortison en A.C.T.H. reageerde. De grote hoop was toen, dat men door vroegtijdige toepassing van de corticosteroiden bij acuut reuma de in een zo groot percentage — vooral bij kinderen — ontstaande hartafwijkingen zou kunnen voorkomen of althans zou kunnen reduceren. Deze hoop is niet vervuld, althans voorlopig is statistisch geen duidelijk verschil aangetoond in de eindtoestand van grote vergelijkingsgroepen van patiëntjes met acuut reuma, respectievelijk behandeld met corticosteroiden en met salicylaten. Vooral een gelijktijdig en in samenwerking in Engeland, Canada en de Verenigde Staten uitgevoerd, groots opgezet onderzoek, heeft dit duidelijk aangetoond.

Wel lijkt er een absolute indicatie te bestaan voor toediening van A.C.T.H. en/of prednison of prednisolon in grote dosis bij acute, het leven bedreigende reumatische hartaandoeningen (bijvoorbeeld de acute pancarditis rheumatica bij kinderen, tegenwoordig overigens zeer zeldzaam geworden).

De genoemde moeilijkheden bij de toediening van corticosteroiden bij reumatoïde arthritis bestaan hier uiteraard niet, omdat een dergelijke behandeling bij acuut reuma meestal niet langer dan hoogstens zes tot acht weken behoeft te duren, zodat de problemen van de lang voortgezette onderhoudsdosis en de daarmee verbonden verschijnselen van hypercortisonisme zich hier niet voordoen.

#### *Spondylarthritis ankylopoetica* (ziekte van Von Bechterew)

Hier gelden ongeveer dezelfde aanwijzingen bij het gebruik van corticosteroiden als bij de reumatoïde arthritis. Ook hier zal men tot een bevredigende onderhoudsdosis moeten zien te komen, enerzijds voldoende antireumatisch effect leverend en anderzijds geen aanleiding gevend tot meer dan lichte verschijnselen van hypercortisonisme, ook niet op de lange duur. Ook hier bestaat slechts betrekkelijk zelden een indicatie voor het gebruik van A.C.T.H., cortison, prednison of prednisolon (in totaal hebben wij op honderden gevallen thans vier patiënten onder controle, die blijvend op deze behandeling zijn ingesteld).

#### *Arthrosis en spondylosis*

Voor de behandeling van deze zogenaamde degeneratieve gewrichts- en wervelkolomaandoeningen met corticosteroiden bestaat, misschien een heel enkel geval uitgezonderd (sterk gegeneraliseerde polyarthrosis met hevige pijnklachten en eventueel gesuperponeerde artritische component), nooit een indicatie. Ook bij een coxarthrosis of gonarthrosis met hevige pijn en sterke functiestoornis kan met corti-

costeroiden slechts een palliatief, hoogstens analgetisch effect bereikt worden. De bezwaren en gevaren aan deze behandeling verbonden kunnen nooit opwegen tegen het ermee bereikte voordeel.

Hetzelfde geldt voor de toepassing van corticosteroiden bij neuralgieën, neuritiden, myalgieën en andere in de weke delen gelocaliseerde aandoeningen, zoals de periarthrosis humeroscapularis.

#### *Plaatselijke toepassing*

De plaatselijke toepassing van de corticosteroiden betreft in de eerste plaats de intra-articulaire toediening. Hiervoor komen alleen hydrocortison en prednisolon in aanmerking (meestal in acetaatvorm; volgens sommigen verdient de tertiaire-butylacetaatbinding, de zogenaamde T.B.A.-vorm, voordelen door langzamere resorptie uit de gewrichtsholte); cortison en prednison werken hier niet of onvoldoende. In het algemeen wordt per gewricht, afhankelijk van de grootte,  $\frac{1}{2}$ -2 ml (12,5-50 mg) per keer ingespoten. Vooral in de knieën wordt deze therapie veel toegepast (ook polsen, ellebogen, enkels zijn echter zeer geschikt voor deze lokale toediening); de moeilijker techniek van de intra-articulaire injectie der heupen vormt vaak een belemmering voor de toepassing en beïnvloedt de resultaten ook wel ongunstig.

In de eerste plaats vindt deze intra-articulaire behandeling haar indicatiegebied bij reumatoïde arthritis. Vooral bij die processen, waar de aandoening hoofdzakelijk in één of althans in een gering aantal gewrichten gelocaliseerd is of waar de arthritis van één gewricht sterk op de voorgrond staat en overwegend de klachten en eventuele functiestoornissen bepaalt, kan men met deze therapie zeer goede — lokale — resultaten bereiken (één tot tweemaal per week een intra-articulaire injectie gedurende 6 weken, later met grotere tussenpozen). Men bedenke echter, dat op deze wijze slechts een plaatselijk en zuiver symptomatisch effect verkregen wordt, dat weliswaar zeer grote betekenis kan hebben, vooral ter voorkoming of ter opheffing van een belangrijke functiestoornis van een gewricht; zo is de zo gevreesde flexiecontractuur der knieën een veel minder groot gevaar geworden bij reumatoïde arthritis sinds we hierbij regelmatig hydrocortison intra-articulaair gebruiken. Naast deze lokale behandeling is echter altijd nog een algemene behandeling van het proces van de systeemziekte noodzakelijk („basic treatment”, eventueel goudbehandeling, etc.). Kort geleden is er voor gewaarschuwd (*Chandler en Wright*), dat ondanks een dergelijke behandeling de gewrichtsbeschadiging kan doorgaan en door de belangrijke pijnvermindering en daaruit resulterend verhoogd gebruik en vergrote belasting van het gewricht zelfs in de hand kan worden gewerkt (men kwam zelfs tot de vergelijking met *Charcot*-gewrichten). Dit pleit er slechts voor, dat ondanks vermindering der klachten de betreffende gewrichten bij een actief proces toch nog zo veel mogelijk ontzien, eventueel geïmmobiliseerd

moeten worden en dat de algemene behandeling niet te kort mag schieten.

Behalve bij de reumatoïde artritis vindt de intra-articulaire toediening van hydrocortison en prednison ook steeds meer toepassing bij artrotische gewrichten, vooral bij de gonarthrosis. Hoewel minder spectaculair, zijn de resultaten hier soms ook redelijk goed. Ook bij de arthrosen wordt — dit spreekt hier nog sterker — slechts een symptomatisch effect verkregen, terwijl vooral hier de behandeling vaak zeer lang moet worden voortgezet — met groter wordende intervallen. Ook de arthrosen der duimgewrichten — vooral metacarpocarpale gewrichten — zo vaak resistent tegen alle andere behandeling en zo vaak bij oudere vrouwen voorkomend, reageert soms zeer gunstig op intra-articulaire hydrocortisonoediening.

Verder vindt deze behandeling nog toepassing, vaak met goede resultaten, bij gevallen van tendoperiostitis, bijvoorbeeld de zogenaamde „epicondylitis” van de elleboog (tennisarm). Ook bij periarthrit humeroscapularis wordt met hydrocortison bij herhaalde circumarticulaire infiltraties — meestal gecombineerd met astracaine — vaak duidelijk vermindering van de pijn en bewegingsbeperking bereikt.

Alles tezamen vormt de intra-articulaire toediening van corticosteroiden momenteel een zeer belangrijk onderdeel der reumabehandeling. De reumatoloog kan zich zijn dagelijks werk nauwelijks meer voorstellen zonder de nu zo veel en nog steeds frequenter toegepaste behandelingstechniek.

Zoals de zaken thans staan, vormt voorlopig nog de plaatselijke en voor de reumatoloog vooral de intra-articulaire toepassing der corticosteroiden de belangrijkste praktische winst, die voortgevloeid is uit het door *Hench* en *Kendall* begonnen werk.

#### *Bijverschijnselen*

Tenslotte willen wij de bijverschijnselen van de behandeling met corticosteroiden opsommen en in aansluiting daaraan nog eens de belangrijkste gevaren van deze therapie formuleren.

1 *Psychische stoornissen*, in alle gradaties van zeer lichte toestanden van euforie tot — zeldzaam — echte psychosen. Het meest komt voor (vooral bij prednison) een zekere geestelijke onrust, eventueel gepaard gaande met slapeloosheid, versterkte transpiratie en hartkloppingen.

Manisch-depressieve personen zouden meer kans hebben op psychische stoornissen in aansluiting op toediening van corticosteroiden. Dergelijke gevaren lijken thans minder groot, nu men niet meer zo hoog doseert en dus ook niet meer de ongewenste psychische reacties — vaak ernstige depressies — hoeft te verwachten bij dalende dosis in aansluiting aan de aanvankelijk verkregen dramatische verbetering.

2 *Gewichtsvermeerdering*, al of niet gepaard gaande met vermeerderde eetlust.

3 *Maagklachten* met soms sterke zuurklachten.

Reactivering van bestaande ulcera ventriculi is zeker mogelijk. Of door prednison ulcera kunnen ontstaan, is niet geheel zeker, maar beslist niet uitgesloten.

Ook *maagbloedingen* zijn niet zeldzaam en vormen een zeer gevaarlijke complicatie. Prednison heeft hier slechtere naam dan cortison.

Tegen de subjectieve bezwaren is gecombineerde toediening met antacida vaak voldoende.

3a Vooral bij prednison komt een *verhoogde bloedsneiging* en een verhoogde kwetsbaarheid der capillairen voor (purpura, eventueel andere bloedingen).

4 *Natriumretentie* en *verhoogde kaliumuitscheiding* vormden een groot probleem, toen we nog alleen cortison en A.C.T.H. hadden. Thans met prednison en prednisolon speelt deze stoornis in de mineralenbalans en de waterhuishouding een veel minder grote rol. Vroeger was het noodzakelijk regelmatig natrium- en kaliumbepalingen van het bloed te doen, zoutloos dieet te geven en extra kalium toe te dienen. Sinds de introductie van prednison en prednisolon is dit in het algemeen niet meer nodig; slechts bij het ontstaan van enkeloedeem dient men voorzigtiger te worden. Ook vormt een bestaande of dreigende compensatio cordis thans geen absolute contra-indicatie meer voor toediening van corticosteroiden, zoals vroeger, ook al zal men nog wel extra op zijn hoede moeten zijn in dergelijke gevallen.

5 Het ontstaan van *hypertensie* (waarschijnlijk samenhangende met 4), hoewel ook met prednison en prednisolon waarschijnlijk minder frequent dan met cortison en A.C.T.H., komt toch nog vrij veel voor. Een bestaande hypertensie behoeft geen contra-indicatie te vormen voor de toediening van prednison en prednisolon.

6 Het ontstaan van *glucosurie* (soms, niet altijd, gepaard gaande met verhoogde bloedsuikerspiegel). Of hier altijd sprake is van het manifest worden van een latente diabetes, staat niet vast. In ieder geval hebben we hier altijd met een reversibele toestand te maken, die verdwijnt na het staken van de toediening van corticosteroiden.

7 Bij langdurige toediening van corticosteroiden ontstaan meestal na enkele weken tot maanden duidelijke Cushing-achtige verschijnselen, bij een relatief te hogere onderhoudsdosis, tot zich tenslotte eventueel een min of meer volledig Cushing-syndroom ontwikkelt (waarvan de verschijnselen genoemd onder 4, 5 en 6 ook al een onderdeel vormen) met: vollemaansgezicht, typische vetafzetting in hals en supra-claviculair, striae, acne, hirsutisme en tenslotte osteoporose met eventueel spontane fracturen (vooral van de lumbale wervellichamen). Ter voorkoming van de laatste complicatie, en der gevaarlijkste bijwerkingen der corticosteroidoediening, is het raadzaam bij langdurig gebruik Duralin als „anabolicum” aan de therapie toe te voegen (25-50 mg intramusculair wekelijks). De bij

reumatoïde artritis reeds verhoogde eiwitafbraak door de verhoogde hoeveelheid van exogene-bijnierschors hormonen in het lichaam nog belangrijk versterkt (nog sterker negatieve stikstofbalans), wordt namelijk op deze wijze in gunstige zin beïnvloed.

We wezen reeds op de gevaren, die het ontstaan van een dergelijk Cushing-syndroom (hypercortisonisme) met zich meebrengt en de moeilijkheden, die rijzen, wanneer men aan een dergelijke toestand, ontstaan na een langdurige toediening van corticosteroiden een eind wil maken.

*Slocumb* heeft uitgebreid het klinisch beeld van dit „chronic hypercortisonism”, ontstaan na voortgezette lichte overdosering van het hormoonpreparaat, beschreven.

Het ontwikkelt zich geleidelijk en is aanvankelijk moeilijk te herkennen. Karakteristiek is de sterke moeheid, de pijnlijkheid der gewrichten, maar vooral van de spieren, en daarnaast een opvallende psychische, emotionele labiliteit (periodes van depressie en sterke pijnlijkheid afgewisseld met periodes van grote motorische en psychische onrust-„restless drive”, vaak dan ook gepaard gaande met minder pijn, meestal overheerst de eerste fase). Opvallend is bij dit beeld vaak de sterke discrepantie tussen de hevige klachten en het objectieve beeld. De patiënt klaagt er over, dat het cortison of prednison niet meer helpt, terwijl bij onderzoek de artritische veranderingen vaak bijzonder meevallen. Bij dit alles overheerst de verhoogde vermoeibaarheid, die vooral van musculaire aard lijkt.

De grootste fout, die gemaakt kan worden is, dat men uit de vermeerdering van klachten de conclusie trekt, dat meer cortison of prednison nodig is en zo de verschijnselen van hypercortisonisme verwacht met die van een exacerbatie van de bestaande reumatoïde artritis — beelden die in vele opzichten op elkaar kunnen gelijken —!

In een dergelijke toestand zal men tot een zeer geleidelijke daling van de dosis cortison of prednison moeten overgaan, waarvoor meestal ziekenhuisopname nodig is. In het algemeen zal men de dosis niet sterker kunnen verminderen dan met  $\frac{1}{2}$  tablet ( $12\frac{1}{2}$  respectievelijk  $2\frac{1}{2}$  mg) om de 3-5 dagen. Daalt men sneller, dan bestaat het gevaar, dat verschijnselen van bijnierschorsinsufficiëntie met bloeddrukdaling en eventueel zelfs collaps ontstaan. Dergelijke patiënten verkeren in een zeer labiel evenwicht; zij wankelen vaak tussen Cushing en Addison. Bovendien zal men bij verder gaande daling er op moeten rekenen, dat de — door de hoge dosis corticosteroiden grotendeels onderdrukte — reumatoïde artritis weer de kop gaat opsteken.

Door sommigen wordt geadviseerd, om bij dergelijke toestanden de daling van de dosis cortison of prednison te combineren met toediening van A.C.T.H. (bijvoorbeeld 2-3 maal per week 20 E cortrophine-Z intramusculair) of zelfs geleidelijk helemaal op A.C.T.H. over te gaan. Of dit veel praktische zin heeft, staat niet vast. In ieder geval tracht men op deze wijze de gevolgen van een eventuele bijnierschorsinsufficiëntie te voorkomen. Door de toedie-

ning van exogene corticosteroiden ontstaat namelijk een vermindering van de — endogene — productie van bijnierschors hormonen en eventueel een atrofie van de bijnierschors. Deze depressie der endogene productie komt — zoals ook in het dierexperiment duidelijk is gebleken — tot stand doordat de overmaat van — exogene — corticosteroiden in het bloed de hypofyse remt in zijn productie van A.C.T.H., waardoor de bijnierschors minder gestimuleerd wordt. Dit zou uiteindelijk tot een bijnierschorsatrofie kunnen voeren. Dient men nu de A.C.T.H. toe, dan zou deze verminderde bijnierschorsfunctie en eventueel de atrofie verhinderd worden (is er uiteindelijk een atrofie, dan zal A.C.T.H. ook niet meer tot verhoogde productie van corticosteroiden kunnen voeren!). Sommigen geloven nu, dat een normale en eventueel zelfs gehyptrofieerde cortex (door A.C.T.H.) de „withdrawal symptoms” tot een minimum zou reduceren en ook de mogelijkheid van een bijnierschorsinsufficiëntie zou verkleinen.

Vandaar het ook door velen toegepaste systeem om langdurige toediening van cortison of prednison altijd te combineren met A.C.T.H. (bijvoorbeeld 1-2 maal per week 20 E cortrophine-Z). Experimenteel, noch klinisch staat het nut van deze maatregel geheel vast. Toch is het waarschijnlijk wel zo, dat momenteel toediening van A.C.T.H. de enige methode is om te pogen het risico van een te geringe functie van de bijnierschors zo klein mogelijk te maken.

Het gevaar van het ontstaan van een echte bijnierschorsatrofie bij langdurige toediening van corticosteroiden, waarvoor aanvankelijk ernstig gevreesd werd, blijkt gelukkig wel mee te vallen. Van een blijvende, niet reversibele functievermindering van de bijnierschors, zoals bij een atrofie te verwachten zou zijn, is in het algemeen geen sprake. Wel bestaat er na staken van de corticosteroidtoediening een voorbijgaande hypofunctie van de bijnierschors. Na één tot drie weken blijkt de bijnierschors echter weer normaal te functioneren op toediening van A.C.T.H. (proef van *Thorn*, uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden). Wanneer men dagelijks de bijnierschors aanzet met A.C.T.H. zou volgens sommige auteurs — (*Larzelere* en andere) — deze periode verkort kunnen worden (60 uur tot 5 dagen). We zijn dus nu aangeland midden in de moeilijkheden van de door behandeling met corticosteroiden ontstaande verminderde bijnierschorsfunctie, die in het algemeen weliswaar van reversibele aard is en niet tot een echte atrofie leidt. Hoewel dus na stoppen van de toediening van corticosteroiden de bijnierschorsfunctie — en dus de endogene hormonale productie — na ongeveer een week wel weer normaal wordt en er dus weer een normale „basale” schorsactiviteit bestaat, kan toch de patiënt voorlopig — *Nicolas* en anderen noemen zes maanden en langer! — nog wel niet in staat zijn om bij sterke prikkels („severe stress”) te reageren met voldoende vermeerdering van de bijnierschorsfunctie.

Op dat gebied liggen de grootste gevaren der corticosteroidbehandeling. Vooral het plotseling staken

van een lang voortgezette toediening van cortison of prednison, kan ernstige ongelukken tot gevolg hebben, soms met fatale afloop. Het gevaarlijkst is natuurlijk de situatie, waarin met de toediening van corticosteroiden gestopt wordt, juist op een moment, dat van de — insufficiënte — bijnierschors een verhoogde activiteit wordt gevraagd, dus bij ernstige infectieziekten, ongevallen, operaties etc. Er ontstaat dan vrijwel zeker een ernstige bijnierschorsinsufficiëntie met sterke — eventueel dodelijke — collaps.

Geleerd door slechte ervaringen, zijn we ertoe overgegaan onze patiënten, die met corticosteroiden behandeld worden — precies als bij insulinepatiënten — een kaartje mee te geven, waarop staat, dat zij een bepaalde dosis cortison of prednison of prednisolon krijgen, die in geen geval gestaakt mag worden, althans niet ineens, en dat bij noodtoestanden — operatie, shock, ongevallen, pneumonie etc. — liefst de dubbele dosis gegeven moet worden.

(Is het door omstandigheden onmogelijk, bijvoorbeeld bij een gecollabeerde patiënt, de tabletjes per os te geven, dan zal hydrocortison of liever nog prednisolonhemisuccinaat — Di-Adreson-F-Aquosum — intraveneus gegeven moeten worden.)

Op dit terrein liggen ook de gevaren van de vooral in Amerika op zo grote schaal gebruikte „super-aspirins”, tabletjes met behalve een salicylaat, een kleine hoeveelheid cortison of prednison — meestal nog daarbij een antacidicum —. Ook al is de in deze tabletjes vervatte dosis prednison zeer klein — bijvoorbeeld 0,5 mg; bij gebruik van 6-8 tabletjes toch nog 3-4 mg! —, wanneer deze medicamenten gedurende lange tijd gebruikt worden, bestaat hier toch wel degelijk de mogelijkheid van het ontstaan van een gedeprimeerde bijnierschorsfunctie met alle gevolgen van dien in gevallen van „emergency”, waarin een hyperfunctie van de bijnierschors gevraagd wordt.

Zolang het tegendeel niet experimenteel en klinisch aangetoond is, bestaat er mijns inziens alle reden om zich totaal van deze door het publiek zo gemakkelijk geslikte „super-aspirins” (ook het Nederlandse „Rheulysin”!) te onthouden en dergelijke medicamenten zeker niet te gebruiken op vage indicaties als „autoschouder” en „tennisarm”, waar slechts een analgeticum aangewezen is. Wil men deze gecombineerde preparaten van salicylaat en corticosteroid gebruiken, dan doe men dit slechts op een goede indicatie, dat wil zeggen dezelfde indicatie als voor prednison en cortison.

Behalve het genoemde belangrijkste bezwaar en gevaar der corticosteroidtherapie, de eruit resulterende verminderde bijnierschorsfunctie, bestaat er nog een andere grote moeilijkheid bij de langdurige toediening van corticosteroiden, namelijk de verminderde resistentie tegen bacteriële infecties, een praktisch probleem, waarvan de volle draagwijdte mijns inziens nog niet is te overzien. Vaak zien wij bij deze patiënten — al of niet met verschijnselen

## Prof. Dr. K. J. van Deen

In de benoeming van collega K. J. van Deen tot hoogleraar in de sociale geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Groningen hebben velen zich verheugd, zowel om de persoon van Van Deen als om de taak, welke hij op zich gaat nemen en die hem in de gelegenheid stelt daarbij ook de plaats van de huisarts in het geheel van de gezondheidszorg nader en duidelijker te bepalen. De redactiecommissie van „huisarts en wetenschap” deelt ten volle in de voldoening, welke Van Deen's benoeming tot hoogleraar heeft gewekt. Deze benoeming betekent het neerleggen van directe taken in het Nederlands Huisartsen Genootschap, waarvan hij mede-oprichter en bestuurslid was; als buitengewoon lid en als adviseur zal Van Deen de relatie met het N.H.G. gelukkig kunnen voortzetten. En al is er stellig sprake van verlies voor het N.H.G., men mag vertrouwen dat Van Deen dit in zijn nieuwe taak langs indirecte weg zal gaan vergoeden door zijn werk als hoogleraar, dat met de volledige kennis en ervaring van de huisarts zal zijn doortrokken.

Er is reeds geschreven dat men in de benoeming van Van Deen een symptoom van het réveil van de Nederlandse huisarts mag zien. Van deze plaats zij de nieuwe hoogleraar van harte toegewenst dat hij op zijn nieuwe post een bijdrage in de belangrijke wisselwerking tussen huisarts en sociale geneeskunde zal mogen geven.

Fr.

---

van hypercortisonisme — infectie ontstaan of van latent manifest worden, infecties die vaak weerstand bieden aan de gebruikelijke antibiotica. Soms ook verlopen deze infecties met slechts geringe symptomen en zijn ze moeilijk klinisch te herkennen.

Zo zag men hardnekkige cystopyelitiden, etterige pleuritiden etc., moeilijk te behandelen en niet zelden de oorzaak van een fatale afloop.

Het feit, dat de weerstand van het lichaam tegen bacteriële infecties bij langdurige toediening van corticosteroiden zo belangrijk verminderd blijkt te zijn, toont nog eens aan, van hoe ingrijpend karakter een dergelijke behandeling is.

### Geadviseerde literatuur:

- Böni, A. (1957) Schweiz. med. Wochenschr. 9, 208.
- Diraimondo, C. c.s. (1958) Metabolism, januari.
- Fallet, G. H. (1958) Schweiz. med. Wochenschr. 48, 1204.
- Holbrook, W. P. c.s. (1957) J.A.M.A. 164, 13, 1469.
- Howell, D. S. en Ch. Ragan (1956) Medicine, 35, 83.
- Kamm (1958) Het Hormoon, XXII, 149.
- Slocumb, C. H. c.c. (1957) Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic, 9, 32.
- Stillman, J. S. (1958) The new England Journ. of Medicine, 259, 17, 820.