

Medicamenteuze therapie van reumatische gewrichtsaandoeningen*

DOOR DR. P. VAN DER MEER, REUMATOLOOG TE ROTTERDAM

De bespreking van het onderwerp medicamenteuze therapie van reumatische gewrichtsaandoeningen geschiedt aan de hand van het hierbij afgedrukte therapie-overzicht, waarbij de al dan niet bestaande therapeutische betekenis van de verschillende geneesmiddelen bij de belangrijkste reumatische syndromen zal worden behandeld.

Voor een juiste interpretatie van het therapie-schema volgen hier enige verduidelijkingen en aanvullingen. Het onder elkaar plaatsen van de meest gebruikelijke medicamenten heeft betrekking op een voorgestelde chronologische volgorde, waarbij in het algemeen wordt begonnen met de meer onschuldige en minder ingrijpende vormen van therapie en de zwaardere vormen later worden toegepast. Deze volgorde slaat dus niet op een van boven naar onder of omgekeerd toenemend therapeutisch effect, maar eerder op een van boven naar onder stijgende toxicologische betekenis.

Een vage omschrijving van de betekenis van een genoemd therapeuticum staat in het schema in de meest linkse kolom, waarbij dus niet wordt getracht onderscheid te maken tussen echte anti-reumatica en symptomatische, voornamelijk analgetisch werkende middelen, of anderzijds tussen het anti-reumatische en het antiflogistische effect — Winder (1959) *Nature* 184, 494.

Bij de salicylaten bestaan er al direct moeilijkheden: aanvankelijk voornamelijk als symptomatische-analgetica beschouwd bij reumatoïde artritis, is hun betekenis, vooral onder invloed van de Engelsen en speciaal onder invloed van hun befaamde „cortison-aspirin trial”, toch naar veler opvatting hierboven uitgestegen, zonder dat we van echte „anti-reumatica” zouden willen spreken.

Overtuigd van het grote primaire belang der basistherapie, zonder welke alle medicamenteuze therapie onvoldoende is gegrondvest (het heilwerk, waarop pas verder kan worden gebouwd) kan ik niet nalaten deze ook in mijn medicamenteuze overzicht bovenaan te plaatsen, opdat men niet met een behandelingsschema der reumatische ziekten zal gaan werken, waarin deze grondpijlers der therapie niet zouden figureren. Overigens zij voor een bespreking van de basistherapie verwezen naar het artikel van P. Bakker (1965) *huisarts en wetenschap* 8, 229.

De betekenis van de eerste groep medicamenten, salicyl, amidopyrine (Pyramidon) en difenyl-

butazon (Butazolidine), moet men bij de behandeling van reumatoïde artritis niet onderschatten. Vooral in de beginnende gevallen komt men er vaak mee uit. Uiteraard spreken wij bij deze ziekte niet van genezingen, maar wel van spontane remissies. Anderzijds dient men zich steeds te realiseren dat bij deze ziekte, vooral in beginnende gevallen, veel kans bestaat op een spontane remissie.

Het therapeutisch effect bij reumatoïde artritis van de in bovenstaande volgorde genoemde medicamenten loopt parallel aan de toxiciteit — S. A. den Oudsten en P. van der Meer (1960) *Ann. rheum. Dis.* 19, 251

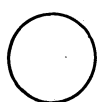
Sinds clinical trials in Amerika en Engeland de significantie van hun therapeutisch effect hebben bewezen, is de betekenis van de anti-malariamiddelen niet meer omstrede. Mijns inziens is de toepassing van deze middelen toch slechts een vorm van ondersteunende therapie, echter niet symptomatisch. Het eventuele effect van de behandeling is pas na drie tot vier maanden te verwachten. De middelen zouden vooral aangrijpen op het systeemkarakter van de aandoening. Daartegenover staan steeds meer intoxicaties bij het gebruik van de anti-malariamiddelen.

Goud is in Europa al in gebruik sinds ongeveer 1935, met een sterke „baisse” van 1945 tot 1955. Het is nu weer in opkomst, vooral dankzij de belangstelling en het werk in de Verenigde Staten. Deze belangstelling werd vooral gewekt en versterkt na de teleurstellende ervaringen met cortison en andere corticosteroiden. Na 25 jaar clinical trials (Engeland) heeft men nu eindelijk de tot dien omstrede nuttige werking van goud vastgesteld. Bij T.N.O. is men begonnen met een onderzoek naar de beste dosering van goud bij reumatoïde artritis. Dankzij middelen als ACTH en prednison is men niet meer zo bang voor huidintoxicaties, echter nog wel voor beenmergbeschadiging ten gevolge van de therapeutische toepassing van goud.

Wanneer wij het therapie-schema vervolgen zou ik eerst de lokale toepassing van de steroïden willen bespreken om dan ten slotte met de algemene toediening van steroïden te eindigen. De betekenis van de lokale, speciaal intra-articulaire toediening, vooral in knieën, maar ook in kleine vinger-gewrichten (en in mindere mate ellebogen, polsen en enkels en in nog mindere mate heupen en schouders), is nu onomstreden bij reumatoïde artritis. Het effect van deze behandeling is slechts symp-

*) Huisartsencursus Reumatische gewrichtsaandoeningen in de praktijk. Boerhaavecursus, oktober 1962.

		Reumatoide arthritis	Morbus Bechterew	Arthrosis	Acuut reuma
Primair		Basistherapie d.w.z. somatische en psychische optimale situatie scheppen o.a. goede voeding goede verhouding oefenen en rust bestrijding anemie (eventueel transfusies); anabolica		Ontlasten (vermijden eventueel verminderen over- belasting) aangedane gewrichten o.a. door vermagering, correctie statische afwijkingen en „gedoseerde rust”	1. ook algemene maatregelen (als „basic treatment”) 2. penicilline (streptokokken- sanering).
Inleidend	Salicyl	+	+	⊕ (analgesie)	+ +
	Pyramidon (amidopyrine)	+	+ +	⊕ ⊖	⊕ ⊕
	Butazolidine (phenylbutazone)	+	+ +	⊕	⊕
	contra-indicatie: hart-, nier-, maag-, (lever-?)		aandoeningen; leeftijd		boven 65 jaar
Anti-activiteit	Antimalaria- preparaten	+	+ ?	—	—
	slechts ondersteunende therapie?				
	Au	+	—	—	—
Suppressief	Steroiden (algemeen)	⊕ ⊕	⊕	⊕	⊕
Locaal aanvullend	Steroiden (intra-articulair)	+ +	⊕ ⊖	+	⊕ ?



= relatieve contra-indicatie, omdat:

- 1) te toxisch
- 2) andere middelen net zo goed en minder toxisch zijn



= absolute contra-indicatie

Tabel 1. Overzicht medicamenteuze therapie en therapeutisch effect der verschillende medicamenten

Intoxicaties (niet volledig), eventuele intoleranties.	Preparaten (niet volledig)	Dosering
maagklachten maagbloeding „salicylisme” (oorsuizen, doofheid, dyspnoe, psychische verschijnselen)	o.a. acetosal, ascal, salicylamid, dispril, enterosalicyl } „enteric coated” enterspirine }	3 - 4 gram daags
leukopenie, eventueel agranulocytose; (maagklachten).		3 x daags 0.5 g! (eventueel in supp. 2 dd 0.750 g!)
maagklachten (ulcerogeen?) maagbloeding (eventueel grote) Na-retentie (oedemen) leukopenie, eventueel agranulocytose (zelden) huidverschijnselen; stomatitis; leverbeschadiging?		Nooit hoger dan 2 tabletten van 0.200 g dd (eventueel supp. ad 250 mg) Op de duur meestal 1 dd tab. I voldoende.
maagdarmverschijnselen huidafwijkingen pigmentverlies corneatroebeling (reversibel) retina-afwijkingen (niet reversibel)	Chloroquin (nivaquin) } Avloclor } Resochin } (diphosphas chloroquini) Plaquenil (sulfas hydroxychloro- quini)	2, later 1 dd tab. I van 250 mg Idem van 300 mg 4, later 2 dd tab. I van 200 mg
dermatitis stomatitis albuminurie; (eventueel nefrose); diarree leukopenie, eventueel agranulocytose; anemie; trombopenische purpura; leverbeschadiging?	meestal aurothioglucose in olie-achtige oplossing 2% - 20% (b.v.: Auromyose; Solganal - B - oleosum).	Bijvoorbeeld Kuur van 2 maal per week intra- musculaire injectie oplopend van 10 tot 50 mg tot een totaal van 1.5 gram. Daarna onderhoudsdosis van 50 mg, eerst wekelijks, dalend tot om de drie weken.
hypercortisonisme (Cushing); (stoornissen mineralenbalans: Na-retentie K-depletie); hypertensie; maagbloeding (ulcerogeen?) diabetische verschijnselen; osteoporose huidbloedingen; psychische stoornissen; polyarteriitis - polyneuritis?	(cortison) (hydrocortison) prednison, } prednisolon, } (triamcinolon), (hexamethason - Decadron); (betamethason - Celestone).	Niet hoger dan 4 tabletten ad 5 mg = 20 mg daags. Trachten onderhoudsdosis te bereiken van hoogstens 10 mg dd (vrouwen, vooral in menopauze: 5 - 7½ mg daags).
geen. gevaar: septische arthritis. snellere destructie? (door overbelasting?)	hydrocortison (-TBA) prednisolon (-TBA) (hexamethason)	1 ml = 25 mg intra-articulair 1 ml = 20 mg intra-articulair om de 1 - 4 weken.

tomatisch, maar niettemin soms van groot belang voor een bepaald aangedaan gewricht. Waarschijnlijk is de stof in staat om soms plaatselijk progressie van het proces te stuiten of te remmen.

Er is bij lokale toepassing nooit enige invloed op het algemene proces evenmin als enige toxische reactie. Met de lokale toepassing van steroiden kan men nimmer volstaan, het is altijd een—relatief onbelangrijk—onderdeel van de behandeling, waarbij de basistherapie hoofdzaak blijft, gevolgd door de algemene medicamenteuze therapie.

Op de therapie met algemene toediening van steroiden (met inbegrip van ACTH, dat ongeveer gelijke werking heeft, zij het naar de thans overheersende mening op de lange duur minder toxisch is), hetzij oraal of parenteraal, zou ik wat dieper willen ingaan, omdat de reumatoloog in de laatste jaren steeds meer geconfronteerd wordt met de gevaren van deze medicamenten, zowel bij de weinige patiënten bij wie hij destijds zelf tot deze indicatie is gekomen—vaak met spijt achteraf!—, maar vooral bij de talrijke reumalijders, bij wie elders—op onvoldoende indicatie—deze therapie is begonnen op gezag van huisartsen, internisten en andere specialisten, en die dan, als de zaak eenmaal mis is, met volontwikkeld hypercorticosteronisme en ook nog lelijk destructieve en vaak nog progressieve vormen van reumatoïde artritis naar de reumatoloog worden verwezen. Er zijn reumatologen, bij wie dit genre lijders een zeer belangrijk percentage van de door hen klinisch behandelde patiënten vormt. In 1949 maakten Hench en Kendall de eerste resultaten bekend van de behandeling van reumatoïde artritis met cortison (compound E), een bijnierschors hormoon en ACTH, het adrenocorticotroop hormoon, een hypofyse-voorkwabhormoon, dat de bijnierschors stimuleert en zo tot verhoogde produktie van bijnierschors hormonen voert. Naar aanleiding van deze eerste opzienbarende successen volgde een stroom van enthousiasme, zowel in medische als lekenkringen: vooral in Amerika en Engeland werden hierna duizenden lijders aan reumatoïde artritis, ook beginnende gevallen, met deze hormoonpreparaten behandeld.

Nu we dertien jaar verder zijn, kan een voorlopige balans worden opgemaakt en kan worden geconcludeerd dat het aanvankelijke optimisme ten opzichte van de therapeutische betekenis van cortison en ACTH helaas niet gerechtvaardigd is gebleken en dat slechts voor enkele gevallen van reumatoïde artritis 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 artritis met cortison en/of ACTH kan geen sprake zijn. De vooral in de Verenigde Staten en Engeland in de eerste jaren na 1949 bij duizenden patiënten met beginnende reumatoïde arthri-

tis verkregen resultaten, welke 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 (Empire Rheumatism Council) 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, zoals prednison en prednisolon, welke overigens een verbetering betekenden ten opzichte van bepaalde ongewenste bijwerkingen der bijnierschors hormonen, en later triamcinolon, dexamethason (Decadron, Oradexon) en betamethason (Celeston) brengen geen essentiële wijzigingen in dit standpunt.

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 antiflogistisch, suppressieve effect van cortison en ACTH bleek van volkomen specifieke 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 artritis wordt gerekend—vooral allerlei aandoeningen van allergische aard moeten worden genoemd.

In de loop der jaren na 1949 is men thans wel algemeen tot het standpunt gekomen, dat slechts in die gevallen van reumatoïde artritis toediening van steroiden is aangewezen, waarin men therapeutisch verder is uitgepraat. Hebben alle genoemde behandelingsvormen onvoldoende effect bij reumatoïde artritis 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 ACTH of cortison te overwegen. In het algemeen zal de instelling op een goede dosis klinisch moeten gebeuren. Met cortison klemde dit laatste waarschijnlijk meer dan met prednison en prednisolon, die 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 1959 waren op de twee centrale reumapoli klinieken te Rotterdam in het totaal onder controle 65 patiënten, die werden behandeld met ACTH, cortison, prednison of prednisolon.

Op de bijna 7.000 gevallen van reumatoïde artritis, die daar sinds 1947 ingeschreven en groten-deels nog onder controle zijn, vormen deze patiënten dus een zeer kleine groep. Ruw berekend kan men zeggen, dat bij deze 65 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.

Vooraf 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 hypercorticoïdisme (Cushing-face, hypertensie, stoornissen in de mineralenbalans en de koolhydraatstofwisseling) geeft, maakt het zo moeilijk op bevredigende wijze met de steroïden te werken.

Het is een varen tussen Scylla en Charybdis en vaak is het zelfs een totaal onmogelijke opgave. De medicus die een lijder aan reumatoïde artritis met corticosteroiden wil gaan behandelen, moet goed begrijpen, dat hij een voor de patiënt zeer belangrijke beslissing neemt, die niet dan na zorgvuldige overwegingen en na het uitputten van alle therapeutische mogelijkheden genomen mag worden.

In het algemeen lijkt het instellen van een patiënt op steroïden dan ook specialistisch werk, bij voorkeur klinisch te verrichten. Voor de huisarts biedt zowel de indicatiestelling als het vinden van de juiste onderhoudsdosis grote moeilijkheden, zo groot, dat ook de specialist er vaak niet op bevredigende wijze uitkomt. Toch blijft er ondanks alle genoemde bezwaren bij reumatoïde artritis een indicatiegebied voor ACTH en corticosteroiden bestaan, al betreft het slechts een zeer kleine fractie der lijders aan deze aandoening.

Grotendeels — ook in ons materiaal — betreft het hier zeer zware gevallen, waar reeds belangrijke destructie der gewrichten en gedeeltelijke of totale invaliditeit is ontstaan en die bovendien 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 ACTH niet teniet gedaan en de activiteit van dergelijke processen is vaak nog zo groot, dat hier een hoge onderhoudsdosis prednison of prednisolon nodig is om een zodanige vermindering der klachten (vooral de pijn!) te bewerkstelligen, dat een en ander de moeite waard is. Deze onderhoudsdosis leidt in dergelijke gevallen na enige maanden bijna altijd tot zulke belangrijke verschijnselen van hypercorticoïdisme, dat het middel erger is dan de kwaal. Het gelukt dan meestal slechts met zeer grote moeite deze dosis — zeer geleidelijk (cave bijnierschorsinsufficiëntie!) bij voorkeur klinisch — in zo belangrijke mate te verlagen, dat de verschijnselen van hypercorticoïdisme voldoende worden gereduceerd, terwijl een totaal staken der hormonale behandeling bij-

na 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 zijn voortgeschreden 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.

Wanneer een dergelijke op den duur — ondanks een lage onderhoudsdosis — zeker risico-brengende therapie de enige kans lijkt te bieden voor de continuering van een sociale aanpassing, vooral in werk en beroep, zal de behandelende medicus gemakkelijker tot deze moeilijke therapeutische beslissing komen. De hoogte van de onderhoudsdosis — voldoende om de activiteit van het proces in bevredigende mate te onderdrukken — bepaalt in het algemeen het uiteindelijke resultaat van de behandeling met steroïden; hoe lager de benodigde onderhoudsdosis, hoe meer kans er bestaat ook op de lange duur tot een bevredigend therapeutisch effect zonder ongewenste bijverschijnselen — hypercorticoïdisme — te komen (zie therapie-overzicht).

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

Bij langdurige toediening van steroïden ontstaan meestal — bijna onvermijdelijk — na enkele weken tot maanden duidelijke cushingachtige verschijnselen, zeker bij een relatief te hoge onderhoudsdosis, tot zich ten slotte eventueel min of meer volledig het syndroom van hypercorticoïdisme ontwikkelt (waarvan natriumretentie en verhoogde kaliumuitscheiding, hypertensie en glucosurie een onderdeel vormen) met als uiterlijke tekenen: onder andere vollemaansgezicht, typische vetafzetting in hals en supraclaviculair, striae, acne, hirsutisme en ten slotte osteoporose met eventueel — vooral van de lumbale wervellichamen — spontane fracturen. Ter voorkoming van de laatste complicatie, een der gevaarlijkste bijwerkingen der corticosteroidtoediening, wordt bij langdurig gebruik aangeraden Durabolin of andere „anabolica” aan de therapie toe te voegen (wekelijks 25-50 mg intramusculair).

De bij reumatoïde artritis reeds verhoogde eiwitafbraak, welke door de verhoogde hoeveelheid

exogene bijnierschors hormonen in het lichaam nog belangrijk wordt versterkt (nog sterkere negatieve stikstofbalans), zou op deze wijze in gunstige zin worden beïnvloed.

Slocumb * heeft reeds in 1953 uitgebreid het klinische 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 zijn de sterke moeheid, de pijnlijkheid der gewrichten, maar vooral van de spieren; daarnaast een opvallende psychische, emotionele labiliteit (perioden van depressie en sterke pijnlijkheid afgewisseld met perioden 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 discongruentie 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 arthritische veranderingen vaak bijzonder meevallen. Bij dit alles overheerst de verhoogde vermoeibaarheid, die vooral van musculaire aard lijkt.

De grootste fout die kan worden gemaakt, is, dat men uit de vermeerdering van klachten de conclusie trekt dat meer cortison of prednison nodig is en zo de verschijnselen van hypercortisonisme verwart 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 prednison moeten overgaan, waarvoor meestal ziekenhuisopname nodig is. In het algemeen zal men de dosis niet sterker kunnen verminderen dan met $\frac{1}{4}$ tablet ($1\frac{1}{4}$ mg) om de drie tot vijf 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 morbus Cushing en morbus Addison. Bovendien zal men bij verdergaande daling er op moeten rekenen, dat de — door de hoge dosis steroïden grotendeels onderdrukte — reumatoïde artritis weer de kop gaat opsteken. Door de toediening van exogene corticosteroiden ontstaat een vermindering van de — endogene — produktie van bijnierschors hormonen en eventueel een atrofie van de bijnierschors. Deze depressie der endogene produktie komt — zoals ook in het dierexperiment duidelijk is gebleken — tot stand, doordat de overmaat van — exogene — steroïden in het bloed de hypofyse remt in haar produktie van ACTH, waardoor de bijnierschors minder wordt gestimuleerd. Dit zou uiteindelijk tot een bijnierschorsatrofie kunnen voeren.

Dient men nu ACTH toe, dan zou deze verminderde bijnierschorsfunctie en eventueel de atrofie worden verhinderd (is er eenmaal een atrofie

van de bijnierschors, dan zal ook ACTH niet meer tot verhoogde produktie van steroïden kunnen voeren). Vandaar ook het door velen toegepaste systeem om langdurige toediening van cortison of prednison en zeker vermindering der dosering altijd te combineren met ACTH (bijvoorbeeld een tot tweemaal per week 60 E cortrophine-Z). Experimenteel noch klinisch staat overigens het nut van deze maatregel geheel vast.

Het gevaar van het ontstaan van een echte bijnierschorsatrofie bij langdurige toediening van corticosteroiden, waarvoor aanvankelijk ernstig werd gevreesd, blijkt gelukkig wel mee te vallen. Wel bestaat er na staken van de corticosteroidtoediening (klinisch en experimenteel) een voorbijgaande hypofunctie van de bijnierschors.

Na een tot drie weken blijkt de bijnierschors echter weer normaal te functioneren op toediening van ACTH (proef van Thorn, uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden). Wanneer men dagelijks de bijnierschors aanzet met ACTH zou volgens sommige auteurs (Larzelere * en anderen) deze periode kunnen worden verkort (60 uur tot 5 dagen).

Hoewel dus na staken van de toediening van corticosteroiden de bijnierschorsfunctie — en dus de endogene hormonale produktie — 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 dit gebied liggen de grootste gevaren der steroïdbehandeling.

Voor al het plotseling staken van een lang voortgezette toediening van prednison kan ernstige ongelukken tot gevolg hebben, soms met fatale afloop. Het gevaarlijkst is natuurlijk de situatie, waarin met de toediening van corticosteroiden wordt gestopt, juist op een moment, dat van de — insufficiënte — bijnierschors een verhoogde activiteit wordt gevraagd, dus bij ernstige infectieziekten, bloedingen, ongevallen, operaties enzovoort. 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 steroïden worden behandeld — precies als bij insulinepatiënten — een kaartje mee te geven, waarop staat, dat zij een bepaalde dosis prednison of prednisolon krijgen, welke in geen geval mag worden gestaakt, althans niet ineens, en dat bij noodtoestanden — operatie, bloedingen, shock, ongevallen, pneumonie enzovoort — bij voorkeur de dubbele dosis moet worden gegeven. Is het door omstandigheden

* (1953) Proc. Mayo Clin. 28, 655.

* (1957) Arch. intern. Med. 99, 888.

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

Op dit terrein liggen ook de gevaren van de voor al in Amerika op zo grote schaal gebruikte „*super-aspirins*”, tabletjes met behalve een salicylaat, een kleine hoeveelheid cortison of prednison met 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 worden gebruikt, bestaat hier toch wel degelijk de mogelijkheid van het ontstaan van een verminderde bijnierschorsfunctie met alle gevolgen van dien, vooral in gevallen van „*emergency*”, waarin een hyperfunctie van de bijnierschors wordt gevraagd.

Zolang het tegendeel niet experimenteel en klinisch is aangetoond, bestaat er mijns inziens alle reden 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 is aangewezen. 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. In ditzelfde licht moet ook het gebruik van Delta-butazolidine worden beschouwd (combinatie van kleine hoeveelheden prednison en Butazolidine!!).

Behalve het genoemde belangrijkste bezwaar en gevaar der corticosteroidtherapie, namelijk de resulterende verminderde bijnierschorsfunctie, bestaat er nog een andere grote moeilijkheid bij de langdurige toediening van corticosteroiden, en wel 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 van hypercorticonisme — een 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 zij moeilijk klinisch te herkennen. Zo zag men hardnekkige cystopyelitiden, etterige pleuritiden enzovoort; moeilijk te behandelen en niet zelden de oorzaak van een fatale afloop.

In dit licht moeten ook de beruchte opfliekingen van tot dien niet meer actieve of soms zelfs klinisch tot dien altijd latent gebleven tuberculeuze infecties worden gezien. Het feit, dat de weerstand van het lichaam tegen bacteriële infecties bij langdurige toediening van corticosteroiden zo belangrijk blijkt te zijn verminderd, toont nog eens aan, van hoe ingrijpend karakter een dergelijke behandeling is.

Samenvatting.

Spreeker behandelt de indicaties van de meest gebruikelijke medicamenten bij de verschillende reumatische aandoeningen. Als eerste — inleidende — groep worden salicylaten, amidopyrine en diphenylbutazon genoemd, waarmee in beginnende gevallen vaak een — al of niet spontane — remissie wordt bereikt. Ook hier dient echter aan de „*basic treatment*” voldoende aandacht te worden besteed. Dan wordt de plaats van de behandeling met antimalaria middelen (chloroquin en dergelijke) en van die met goudpreparaten zo goed mogelijk bepaald, waarbij nog eens de nadruk wordt gelegd op de bij deze medicamenten mogelijke intoxicaties. Ten slotte wordt dieper ingegaan op het gebruik van corticosteroiden (tegenwoordig voornamelijk prednison en prednisolon) en ACTH, meer speciaal bij reumatoïde artritis. Vooral wordt erop gewezen dat de medicus die een lijder aan reumatoïde artritis met corticosteroiden wil gaan behandelen, goed moet begrijpen, dat hij een voor de patiënt zeer belangrijke beslissing neemt, die niet dan na zorgvuldige overwegingen en na het uitputten van alle therapeutische mogelijkheden mag worden genomen.

Auteur is van mening dat het indicatiegebied voor het gebruik van de steroïden bij reumatoïde artritis uiterst klein is en dat het instellen van een patiënt op steroïden dan ook specialistisch werk is, bij voorkeur klinisch te verrichten. Zowel de indicatiestelling als het bepalen van de juiste — dus zo laag mogelijke — onderhoudsdosis blijken grote moeilijkheden te bieden, zo groot, dat ook de specialist er vaak niet op bevredigende wijze uitkomt.

Uitgebreid worden de intoxicaties bij deze behandeling genoemd, waarbij vooral het ontstaan van verschijnselen van hypercorticonisme bij langdurig gebruik vaak onontkoombaar blijkt en speciaal de hierbij optredende osteoporose van het skelet — vooral de lumbale wervelkolom — tot grote moeilijkheden kan voeren. Van ingrijpende aard voor de patiënt, die langdurig met een onderhoudsdosis van een steroïdpreparaat wordt behandeld, zijn verder de dreigende bijnierschorsinsufficiëntie — vooral in „*stress*”-situaties — en daarnaast de bij deze behandeling zich vaak ontwikkelende verminderde weerstand tegen bacteriële infecties, welke ook niet zelden tot een fatale afloop kan leiden.

Summary. Drug treatment of rheumatic affections of the joints.

Indications for the drugs commonly used in various rheumatic affections are discussed. The first group discussed includes the salicylates, aminopyrine and phenylbutazone, which in incipient cases often ensure a remission (spontaneous or otherwise); in these cases too, basic treatment must be given sufficient attention. The importance of treatment with antimalarial agents (chloroquine and such) and with gold compounds is defined as well as possible, with emphasis on the possibility of intoxication caused by these agents. A detailed discussion is devoted to the use of corticosteroids (today chiefly prednisone and prednisolone) and ACTH, specifically in rheumatoid arthritis. It is stressed that a therapist resorting to corticosteroids in the treatment of a patient with rheumatoid arthritis, takes a decision of great importance to the patient; this decision requires careful consideration and must not be taken until all other possible therapies have been exhausted.

It is maintained that the range of indications for steroids in rheumatoid arthritis is exceedingly small, and that it is a specialist's work to adjust a patient to steroids (preferably under clinical conditions). Both determination of indications and determination of the lowest possible maintenance dosage offer considerable difficulties, which even the specialist cannot always adequately solve. Intoxications associated with this mode of treatment are discussed in detail, with special reference to symptoms of hypercorticonism occurring during protracted medication; the associated osteoporosis, especially that of the lumbar vertebral column, can cause considerable difficulties. Other risks of protracted treatment with a maintenance dose of a steroid compound include the possibility of adrenocortical insufficiency, particularly in stress situations, and the fact that this treatment is often associated with reduced resistance to bacterial infections (not infrequently, this may lead to a fatal issue).

Naschrift: In dit artikel — en dus ook in het therapieschema — kon de plaats van het in 1963 in de kliniek geïntroduceerde indomethacin (Indocid) uiteraard nog niet worden bepaald. Samenvattend zou schrijver dezes thans — 1965 — het indomethacin in de tabel willen plaatsen tussen salicyl enerzijds en Pyramidon en Butazolidine anderzijds met duidelijk — volgens vele auteurs (niet schrijver dezes) zelfs even goed als bij toediening van Butazolidine — positief therapeutisch resultaat (vooral subjectief, minder objectief, in het algemeen geen daling van de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes) in vele gevallen van reumatoïde artritis en m. Bechterew en eveneens arthrosis, voornamelijk coxar-

throsis. Voor de toediening van genoemd medicament bij arthrosis bestaat geen contra-indicatie (wat naar de mening van de schrijver wel geldt voor Pyramidon en Butazolidine).

Het — aanvankelijk grote — percentage patiënten, dat Indocid niet kon verdragen (hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid, oorsuizen, braken, maag- en buikpijn, enzovoort) is wel verminderd sedert Indocid thans voornamelijk wordt toegediend in capsules van 25 mg (3-6 dd). Vrij van intoxicaties (maagbloedingen, gastroduodenale ulceraties en ook — eigen ervaring — lage darmbloedingen) blijkt ook dit medicament zeker niet, hoewel de gevaren minder lijken dan bij Pyramidon en Butazolidine.

REFERATEN

VERZORGD DOOR DE STUDIEGROEP ARTIKELENDOCUMENTATIE

65-04. Effect of alcohol on iron absorption. Charlton, R. W., P. Jacobs, H. Seftel en T. H. Bothwell. (1964) *Brit. med. J.* II, 1427.

Verskillende waarnemingen wijzen op een verband tussen excessieve alcoholconsumptie en een overmaat van ijzer in het lichaam. Een derde van het aantal patiënten lijdende aan de klinisch manifeste idiopathische haemochromatosis, heeft een „alcoholisch verleden”. Verder zijn er sterke aanwijzingen, dat alcoholici als groep, een groter dan normaal ijzerdepot in het lichaam bezitten. Tenslotte schijnt de ernst van de weefsel-siderosis, die zo algemeen wordt gevonden bij volwassen Bantoe-mannen van Zuid-Afrika, samen te hangen met hun drinkgewoonten: de eigen gebrouwde alcoholische dranken blijken een hoog ijzergehalte te bevatten. Berekend werd, dat vele mannen alleen al op deze wijze tussen de 50 en 100 mg ijzer dagelijks tot zich nemen.

Andere auteurs wezen er reeds op dat de meeste Europese en Amerikaanse wijnen een aanzienlijke hoeveelheid ijzer bevatten. Het gemiddelde gehalte ijzer in Franse wijnen is berekend op 8,8 mg per liter. Alcohol kan ook op andere wijze een versterkte ijzerresorptie bewerkstelligen, namelijk via zijn gevolgttoestand: recente onderzoeken hebben aan het licht gebracht, dat patiënten met levercirrhosis een versterkte ijzerresorptie vertonen.

Uit de resultaten van de onderzoeken door de auteurs blijkt, dat de absorptie van ijzer, gegeven in de vorm van ferro-ascorbaat en in de vorm van hemoglobine in aanwezigheid van alcohol, geen verhoging te zien geeft. Daarentegen blijkt alcohol de ijzerabsorptie in de vorm van ferrichloride sterk te bevorderen. Bij 17 proefpersonen blijkt de gemiddelde absorptie in alcohol 22,6 procent te bedragen, tegen 4,1 procent in water. Dit effect wordt niet gezien bij vier personen met een histaminerefractaire achloorhydrie (gemiddeld 3,5 procent in water en 5,2 procent in alcohol). Bij vroegere onderzoeken was reeds gebleken dat zoutzuur de absorptie van ferri-ionen bevordert (waarschijnlijk doordat deze hierdoor in oplossing blijven totdat het gebied van het duodenum bereikt is alwaar de absorptie plaats vindt), maar dat hemoglobineijzerabsorptie hierdoor niet wordt beïnvloed; de absorptie uit deze laatste stof vindt blijkbaar via een ander mechanisme plaats. Het relatief geringe effect van de alcohol op de absorptie van de ferro-ionen, verklaren de auteurs met het feit, dat deze laatste bij een hogere pH dan de ferri-ionen nog in oplossing blijven.

De auteurs wijzen erop, dat het verhoogde ijzergehalte in het lichaam van alcoholici, behalve door bovengenoemd mechanisme, ook kan worden bewerkstelligd door pancreatitis, die zo veelvuldig bij alcoholici voorkomt. Een deficiënte excretie van de pancreas schijnt als gevolg een excessieve absorptie van ijzer te kunnen hebben. Uit het dierexperiment en uit proeven bij patiënten met chronische pancreatitis is dit gebleken. Omgekeerd is gebleken dat de ijzerabsorptie kan worden verminderd door toediening van pancreasfermenten. Ook bij levercirrhosis blijkt de ijzerabsorptie sterk te zijn toe-

genomen. Het is evenwel nog niet duidelijk of dit verschijnsel een gevolg is van de cirrhosis of van een bijbehorende pancreasbeschadiging. Vervolgens wijzen de auteurs erop, dat de voeding van alcoholici vaak kwalitatief minderwaardig is. Uit verschillende experimenten is gebleken, dat de ijzerabsorptie toeneemt indien het dieet een hoog ijzergehalte bezit en een te kort aan bepaalde voedingsstoffen. Bedoeld werd een voeding met een hoog vet- en laag fosfaatgehalte tevens eiwit- en choline-arm.

Voorzichtig vragen de auteurs zich af of de idiopathische hemochromatose als apart ziektebeeld wel bestaat. Andere onderzoekers menen dat genoemde ziekte slechts een variant is van de alcoholcirrose bij mensen die tevens een ijzerrijke voeding tot zich nemen. Uit verschillende proeven is gebleken dat bij verschillende patiënten een specifieke metabolische stoornis bestaat, waarbij een uitzonderlijk grote hoeveelheid ijzer wordt geabsorbeerd uit een normale voeding. Tevens is uit familie-onderzoeken van patiënten met hemochromatose gebleken, dat diverse leden een wisselend grote overmaat van ijzer in het lichaam herbergden.

Hoewel dus in vele gevallen een familiale anomalie van de ijzerstofwisseling bestaat, blijkt slechts een gedeelte van deze patiënten een manifeste hemochromatose te krijgen. Bepalende factoren in dit proces zijn dus de hoeveelheid ijzer in het dieet, de verhoogde absorptie-neiging en de hoeveelheid ijzer die het lichaam weer verliest. De auteurs menen dan ook dat een ijzerrijke opname, vooral indien toegediend als alcoholische drank, de ontwikkeling van het volledige klinische syndroom zal versnellen, terwijl anders bij deze patiënten de ziekte wellicht asymptomatisch zou blijven. C. H. Bowles

65-05. Épaule pseudo-paralysée, epaule douloureuse, epaule bloquée. Le démembrément anatomo-clinique de la „periarthrite de l'épaule”. Sèze, S. de, A. Ryckewaert, J. Welfling, M. Caroit et A. Hubault. (1964) *Presse méd.* 72, 1795.

Periathritis humero-scapularis is de verzamelnaam voor schouderaandoeningen met meer of minder pijn en meer of minder functiebeperking. Vroeger werd de oorzaak gezocht in de bursa subacromialis, tegenwoordig meent men, dat afwijkingen in de pezenbundel en in de schouderkapsel aansprakelijk moeten worden gesteld voor deze veelvuldig voorkomende schouderbezwaren. Men kan de volgende indeling maken.

Pseudoparalyse van de schouder; cuffruptuur; peesbundelbreuk. Hierbij vindt men meestal een belangrijk trauma in de anamnese, waardoor de spieren, die heffing en buitenwaartsrotatie van de arm bewerkstelligen, acuut worden belast. Bij ouderen kan een kleine inspanning de peesbreuk veroorzaken. Vooral de pees van de m. supraspinatus, die onder ongunstige mechanische omstandigheden de arm helpt heffen, wordt getroffen. Bij een totale ruptuur vindt men hevige pijn, terwijl actief heffen van de arm onmogelijk is; passief zijn alle bewegingen zonder pijn uitvoerbaar. Drukpijn vlak onder het acromion. Op het arthrogram ziet men een verbinding tussen