

Evaluatie van antireumatische therapie*

Inleiding

De evaluatie van enige vorm van therapie bij een chronisch recidiverende aandoening met een onbekende etiologie en pathogenese, alsmede een per patiënt uiteenlopend klinisch beloop, zoals bij reumatoïde artritis, is een buitengewoon moeilijke opgave. Toch is het belangrijk dat ook huisartsen meedenken over dergelijke ongemakkelijke onderwerpen. Immers, de gezamenlijke huisartsen in Nederland hebben jaarlijks 40-50 miljoen contacten met consulterende mensen. Hierbij wordt een ongeveer even groot aantal recepten geschreven, waarvan vele meer dan één voorschrift bevat. Ongetwijfeld zullen hierbij vele voorschriften voor antireumatica zijn. Zo vermeldt *Huygen* uit het Nijmeegs Instituut voor Huisartsgeneeskunde op basis van een continue morbiditeitsregistratie, een prevalentie van reumatoïde artritis en arthrosis deformans bij vrouwen van 65 jaar en ouder van respectievelijk 18 en 194, en bij mannen van 65 jaar en ouder van respectievelijk 11 en 98 per duizend mensen. Deze cijfers hebben betrekking op de populatie welke de huisarts consulteert en niet op die van de totale bevolking.

De huisarts kan op twee manieren bijdragen aan de evaluatie van antireumatische therapie. Ten eerste door evaluatie van de individuele patiënt na diagnostische verkenning en instellen van de therapie en ten tweede door bij te dragen aan groepsonderzoek of door zelf-onderzoek te doen in een bepaalde populatie.

Evaluatie van de individuele patiënt.

Hiermee wordt bedoeld de „controle” van mensen met een waarschijnlijke of zekere

* Lezing gehouden op 4 november 1977 in het kader van een reumasymposium van de Erasmus Universiteit Rotterdam onder auspiciën van de G.J. Mulder Stichting.

** Lector huisartsgeneeskunde Erasmus Universiteit Rotterdam.

diagnose, zoals deze dagelijks plaatsvindt in spreekkamers van dokters of thuis bij de patiënt. Wij hebben dan te maken met het schatten van het welbevinden op lichamenlijk en psychosociaal gebied als resultante van het arts-patiënt contact. Dit schatten is gebaseerd op subjectieve mededelingen en indrukken alsmede objectieve waarnemingen.

Het gesprek wordt ongetwijfeld heel vaak geopend met de vraag van de dokter: „Hoe gaat het ermee?” Juist in de huisartsgeneeskundige situatie is het woordje „ermee” zo veel omvattend. Immers, dat „ermee” dient betrekking te hebben op de

DR. E. VAN DER DOES, HUISARTS**

„gehele” mens die in geval van klagen als iemand met een probleem moet worden benaderd. Dat probleem kan van somatische en/of psychische en/of sociale aard zijn. Aangezien men bij het eerste consult vaak niet direct weet wat de aard van het probleem is, dienen klagende mensen integraal denkende dokters tegenover zich te vinden.

Integrale geneeskunde is die vorm van geneeskunde welke er van uitgaat dat mensen klachten kunnen hebben vanuit hun drie omgevingsvelden, en wel vanuit één, twee of alle drie. De drie velden zijn het somatische, het psychische en het sociale omgevingsveld. In deze drie velden zal de diagnostiek plaatsvinden. De therapie hangt af van de resultaten van de diagnostische verkenning. In geval van reumatoïde artritis zal de therapie vaak gemengd zijn en op de drie velden gericht moeten zijn.

Als men gewend is op deze probleemgerichte wijze te denken en de patiënt integraal te benaderen dient de evaluatie van de ter controle komende reumapatiënt ook integraal te zijn.

Deze evaluatie omvat in het somatische vlak een schatting van het effect van de

basisbehandeling in de vorm van gedomineerde rust, oefentherapie bij inactief stadium, eventueel aangevuld met fysieke therapie en/of medicamenteuze therapie. Voorts is er met betrekking tot de psychische aspecten voor de huisarts een aantal belangrijke taken: praten met de patiënt over zijn kwaal, bemoedigen zonder valse hoop te geven, continue begeleiding en trachten bij te dragen tot acceptatie van de kwaal met uitzicht op streven naar een zo actief mogelijk leven. Niet in de laatste plaats is er dan nog het bespreekbaar maken van de zo vaak aanwezige angst voor invaliditeit.

Tenslotte moet men als huisarts in het sociale vlak denken waarbij onder meer aanpassen van de woning, verstrekken van huishoudelijke hulp enzovoort, aan de orde kunnen komen en waarbij zal moeten worden geschat in hoeverre patiënt(e) zichzelf thuis kan redden, alsmede in staat is sociale contacten te onderhouden, als daaraan behoefte is.

Deze evaluatie dient van tijd tot tijd in samenwerking met een revalidatieteam (revalidatiearts, maatschappelijk werker, fysiotherapeut) te worden gedaan, aangezien de huisarts onvoldoende geschoold is om steeds in dit soort gevallen te kunnen schatten wat de mogelijkheden van patiënten zijn, terwijl hij of zij niet altijd op de hoogte zal zijn van wat er op het gebied van voorzieningen en hulpmiddelen is ontwikkeld.

Dit alles is geen geringe opgave, een rol met overigens weinig „glamour”, maar wel voldoening gevend. Samenvattend kan worden gesteld dat bij de evaluatie van de ingestelde therapie, op het tijdstip waarop de patiënt ter controle komt, de volgende vragen de revue dienen te passeren:

1. Past het etiket nog wel? Als iemand volgens de criteria van de American Rheumatism Association (A.R.A.) een waarschijnlijke diagnose heeft, heeft hij altijd nog 50 procent kans op één van een twintigtal andere ziekten (zie volgende paragraaf).

2. Wordt niet elk nieuw bijkomend symptoom klakkeloos aan reumatoïde artritis toegeschreven? Dit kan in de hand worden gewerkt, indien men beseft dat de reumatoïde artritis een systeemziekte is.

3. Kan de patiënt de zaak zowel fysiek als psychisch nog wel aan?
4. Is het beleven van de klacht, zoals de pijn, de stijfheid en beperking van de gewrichten, wel in overeenstemming met de werkelijkheid en is het niet veeleer de angst voor invaliditeit die het leven en daarmee het klachtenpatroon van de patiënt beheerst, dan de activiteit van het reuma?
5. Is voortzetting van de therapie (fysische en/of medicamenteuze) nog zinvol of moet deze juist worden begonnen?
6. Moet men aan andere therapie denken naast basis-, medicamenteuze en fysieke therapie, zoals: hulpmiddelen en/of chirurgische therapie?
7. Zijn er mogelijk bijwerkingen van geneesmiddelen?
8. Is verwijzing nodig?
9. Was de verwijzing goed gedocumenteerd?
10. Is de samenwerking met de reumatoloog geregeld?

Bijdragen aan onderzoek, respectievelijk eigen onderzoek in een bepaalde populatie door de huisarts

Er doen zich bij het onderzoek naar het effect van antireumatische therapie diverse moeilijkheden voor, waarbij de vraag rijst of dergelijk onderzoek wel goed uitvoerbaar is (*Van der Korst*). Stel, men wil het effect nagaan van een geneesmiddel. Men zal dan in elk geval twee vergelijkbare groepen patiënten moeten hebben, die in één ding verschillen, namelijk het al dan niet gebruiken van het geneesmiddel, of het gebruiken van verschillende middelen welke men wil vergelijken. Men zal voorts duidelijk voor ogen moeten hebben op welke patiënten met welke ziektebeelden men de te onderzoeken therapie toepast en wat bekend is van het natuurlijke beloop van deze ziektebeelden.

Stel nu, men wil het effect van een geneesmiddel onderzoeken bij reumatoïde artritis. De eerste vraag is: wat zijn de criteria voor de diagnose? Het is bekend dat in de huisartsgeneeskunde lang niet altijd meteen of op lange termijn een pasklare diagnose bij de hand is, terwijl er wel een beleid vereist en/of verlangd wordt. Dit geldt voor een groot aantal ziektebeelden waarvan de symptomatologie in vele gevallen niet zo klassiek is als de tekstboeken doen vermoeden.

Zowel op acute aandoeningen, zoals myocardinfarct, als op meer chronische ziekten, zoals reumatoïde artritis is dit van toepassing. Bij de diagnosestelling is een scherp „cut-off point” dus lang niet

altijd aanwezig en heeft men in geval van reumatoïde artritis getracht door toepassing van diagnostische criteria, opgesteld door de American Rheumatism Association (*Ropes en anderen*, 1957 en 1959) daarvoor enige omgrenzingen te verkrijgen.

De criteria zijn onderverdeeld in een zestal klinische, één röntgenologische, twee serologische en twee histologische kenmerken. Zij omvatten:

1. ochtendstijfheid langer dan 15 minuten;
2. pijn bij beweging of druk op één gewricht;
3. zwelling weke delen of vocht in één gewricht;
4. als punt 3, maar van tenminste één ander gewricht;
5. symmetrische gewrichtszwelling;
6. subcutane noduli;
7. afwijkingen op de röntgenfoto;
8. aanwezigheid van reuma-factoren;
9. mucine-precipitatietest van het synoviale vocht;
10. histologie van de tunica vaginalis;
11. histologie van de noduli.

Indien men nu meent bij een patiënt drie of vier A.R.A.-criteria positief te vinden dan spreekt men van waarschijnlijke reumatoïde artritis. Patiënt heeft dan altijd nog 50 procent kans op een twintigtal andere diagnoses. Bij vijf positieve criteria spreekt men van zekere reumatoïde artritis en bij zeven criteria duidt men dit aan met de term „klassiek” en heeft patiënt vrijwel geen kans op een andere diagnose (bij minstens zes weken bestaande verschijnselen).

Men zou van mening kunnen zijn dat het verantwoord is om bij een geneesmiddelonderzoek bijvoorbeeld twee groepen patiënten te vergelijken waarvan de leden een zekere reumatoïde orthritis hebben. Zelfs dat is niet juist, omdat iemand met een zekere reumatoïde artritis, inclusief een positieve serologie een andere prognose heeft dan iemand met een zekere reumatoïde artritis zonder positieve serologie.

Een volgende moeilijkheid is, dat het klinische beloop van reumatoïde artritis zo verschillend is. Men kent vier vormen van beloop, namelijk:

1. het maligne beloop: gewrichtsklachten treden op tezamen met andere uitingen van reumatoïde artritis en deze voeren tot invaliditeit;
2. langzaam progressief beloop: gekenmerkt door schommelingen in ernst der verschijnselen, maar patiënt komt niet in remissie;
3. het beloop wordt gekenmerkt doordat één aanval optreedt in het leven en verder niet meer;

4. het chronische recidiverende beloop met exacerbaties en remissies, wisselend in ernst en duur.

Het is niet te voorspellen hoe bij één bepaalde patiënt het beloop zal zijn. In 1962 schreef *Goslings*: „De enige wetenschappelijke methode om een oordeel te krijgen over het effect van het geneesmiddel op een chronische recidiverende ziekte met een zeer uiteenlopend sponstaan beloop en met steeds wisselende activiteiten, is het jarenlang vervolgen van twee groepen patiënten, waarvan de ene groep het te toetsen nieuwe geneesmiddel krijgt en de andere groep het op dat moment als het meest effectief geldende middel dan wel een indifferent placebo gebruikt.”

Alle mogelijke selectiefactoren dienen te worden uitgesloten en de groepen moeten „at random” worden gevormd en voldoen aan de A.R.A.-criteria van zekere reumatoïde artritis en ook gelijkwaardig zijn, wat betreft verdeling over sexen, leeftijdsgroepen, duur van het ziekteproces, hoogte van de bezinkingssnelheid van de erythrocyten, graad van anemie, positieve rose-test enzovoort.

Het onderzoek moet liefst dubbelblind worden uitgevoerd en men zal zoveel mogelijk toetsen aan objectieve criteria.

Het recent verschenen rapport *Intromart* over de toepassing van het „antireumaticum”, Naprosyne, heeft helaas niets met onderzoek te maken. Wat was namelijk de opzet? Men heeft aan driehonderd huisartsen gevraagd Naprosyne voor te schrijven bij een aantal patiënten, bij wie men een antireumaticum geïndiceerd achtte, om dan na zes weken na te gaan welke patiënten verbeterd zijn, teneinde deze verbetering of genezing aan Naprosyne toe te schrijven.

Door 264 artsen werd over 1825 patiënten gerapporteerd. In de grote vergaarbak van door de huisarts gestelde indicaties bevonden zich onder meer: patiënten met arthrosis, „duidelijke” reumatoïde artritis en „andere vormen van reuma”, „andere aandoeningen van waarschijnlijk inflammatoire origine”, traumata, periarthritis humeroscapularis, tendosinovitis, tendinitis, myositis, lage rugpijn enz. Als men bedenkt wat in het voorgaande werd opgemerkt over het beloop en de moeilijkheden bij de diagnostiek van patiënten met reumatoïde artritis dan is het uiteraard ontoelaatbaar patiënten met dit ziektebeeld te mengen met patiënten met vele andere symptoom- en syndroomdiagnosen, waarvan het natuurlijke beloop niet goed bekend is of waarvan het beloop in korte tijd zelfbeperkend is.

Het grootste bezwaar is evenwel dat bij al deze indicaties het middel nergens mee

vergeleken is, noch met iets anders, noch met een placebo. De eindconclusie is dat het middel in ruim 70 procent der gevallen effectief is en de vraag wordt gesteld of men dan nog een ander antireumaticum nodig heeft! Uiteraard is deze conclusie van nul en gener waarde.

Men kan het vraagstuk ook nog op een andere wijze benaderen. Wij lichten er nu één indicatie uit, namelijk reumatoïde arthritis. Het is uit longitudinaal Engels en Amerikaans onderzoek (*Duthie en anderen; Short & Bauer*) gebleken dat lijdens aan reumatoïde arthritis, bij wie voornamelijk basistherapie wordt gegeven en het natuurlijke beloop zo min mogelijk wordt gestoord, voor 25 procent in remissie komt en klachtvrij wordt en dat 25 procent lichte restverschijnselen toont; 40 procent blijft deels invalide en 10 procent is totaal invalide. Dit betekent dus dat een remissie of stilstand met lichte afwijkingen bij ongeveer 50 procent van de lijdens aan reumatoïde arthritis te verwachten is. Bovendien geldt daarbij dat hoe eerder men onder controle komt, hoe beter de resultaten zijn. Er zijn dus sterke aanwijzingen dat vroege aandacht, waarbij basisbehandeling centraal staat in de helft der gevallen belangrijk is (*Duthie en anderen*). Als men nu „de vergaarbak” van patiënten met reumatoïde arthritis ook nog gaat vermengen met patiënten met allerlei andere, soms vage ziektebeelden, welke vaak – met of zonder aandacht – spontaan verbeteren en men laat hierop een geneesmiddel (of placebo!) los, dan is het niet zo verbazingwekkend dat het percentage gunstige reageerders stijgt van 50 tot ruim 70!

Dit alles wekt de suggestie dat er een ruim indicatiegebied voor dit middel bestaat, wat op geen enkele wetenschappelijke grond berust. Wat er in wezen is gebeurd, is dat 264 artsen, 1825 maal een middel hebben voorgeschreven bij door henzelf gestelde indicaties. Wat eenmaal in de

pen zit laat zich er niet zo gemakkelijk verkrijgen, tenzij er een volgende artsbezoeker langs komt met een „nog beter” middel.

Het is jammer dat men op deze manier een middel gaat propageren. Het toont aan dat er nogal wat ontbreekt aan onze wetenschappelijke vorming en inzicht in reclametechnieken.

Wat gebeuren moet is dat in het curriculum aan medische faculteiten plaats wordt ingeruimd waardoor aanstaande artsen wordt geleerd artikelen over geneesmiddelenonderzoek kritisch te lezen en waar tevens een juiste attitude ten aanzien van reclametechnieken kan worden ontwikkeld. Deze onderwerpen dienen geregeld weer te keren in nascholingsprogramma's.

Samenvatting. Besproken wordt hoe de huisarts bij de evaluatie van een therapie – in dit geval de medikamenteuze antireumatische – zijn aandeel kan leveren. Enerzijds evalueert de huisarts ten behoeve van de individuele patiënt welke door hem wordt gezien, anderzijds kan hij als deelnemer bijdragen aan een studie in de populatie.

De moeilijkheden die men bij de uitvoering van deze taken kan ondervinden worden besproken. De punten die bij het arts-patiënt contact de revue dienen te passeren worden vermeld. Tevens worden de moeilijkheden besproken, die men bij het opzetten van een studie over het effect van een antireumatische therapie kan ondervinden.

In dit licht wordt opgemerkt dat het rapport over de toepassing van Naprosyne, aan de totstandkoming waarvan 264 huisartsen deelnamen, slechts een schijn van wetenschappelijkheid heeft en dat aan de conclusies geen objectieve waarde mag worden toegekend.

Summary. Evaluation of anti-rheumatic therapy. This paper discussed the way in which the general practitioner can contribute to the evaluation of a therapy – in

this case, anti-rheumatic medication. On the one hand, the general practitioner evaluates for the benefit of the individual patient he sees; on the other hand, he can make his contribution to a population study. The difficulties which can arise in this respect, are discussed.

The points to be considered in the doctor-patient contact are reviewed, as are the problems which can arise in designing a study of the effect of anti-rheumatic therapy. It is pointed out in this context that the report on the use of Naprosyne, to which 264 general practitioners contributed, has only the appearance of a scientific document, and that its conclusions should not be accepted as objective.

Duthie, J.J.R. en anderen. (1955) Ann. Rheum. Dis. 14, 133.

Goslings, J. Inleiding Boerhaave-cursus reumatologie, in: Syllabus reumatische gewrichtsaandoeningen in de praktijk, oktober (1962, Boerhaave kwartier, Leiden.

Huygen, F. J. A. (1977) Ned. T. Geront. 8, 142.

Intromart, De toepassing van Naprosyne. Verslag over de toepassing van Naprosyne door een groep Nederlandse huisartsen, gebaseerd op een rapport, samengesteld door Intromart b.v., Hilversum, 1977, Sarva Nederland, Den Haag.

Korst, J. K. van der. Congresindrukken betreffende de farmacotherapeutische behandeling van reumatische aandoeningen. Rheuma wereldwijd, september 1977, Ciba Geigy.

Ropes, M. W. en anderen. (1957) Ann. Rheum. Dis. 16, 118.

Ropes, M.W. en anderen. (1959) Ann. Rheum. Dis., 18, 49.

Short, C.L. & W. Bayer. (1948) N. Eng. J. Med. 238, 142.