

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2337, telex 32362

Jaargang 8, nr 8

3 mei 1974

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

GENEESMIDDELEN BIJ HOOIKOORTS

Hooikoorts is een uiting van een verandering in de immunologische status waarbij specifieke antilichamen tegen stuifmeel (pollen) worden gevormd.

Het gaat - anders dan de naam doet vermoeden - lang niet altijd met koorts gepaard. Allergische reacties manifesteren zich in de conjunctivae, de slijmvliezen van de luchtwegen en bijholten, en in de huid. Hooikoorts komt jaarlijks terug in de periode eind mei tot half juli; in deze periode komt stuifmeel in de lucht voor, met de hoogste concentratie veelal in de laatste week van juni en de eerste week van juli.

Stuifmeel van gras is de meest voorkomende oorzaak. Overgevoeligheid voor één soort gras betekent overgevoeligheid voor alle; differentieren tussen de grassen is dus niet nodig.

Allergie ten opzichte van boompollen komt veel minder vaak voor. Zeer zeldzaam is de allergie ten opzichte van bloempollen. Schimmelsporen kunnen rhinitis vasomotorica symptomen veroorzaken. Dit op hooikoorts gelijkend ziektebeeld komt echter ook voor buiten het pollenseizoen; schimmelsporen zijn vooral in de lucht in juli, augustus en september.

Het contact met de allergenen (pollen) dient voorzover mogelijk te worden vermeden. Het jaarlijks en tijdig toepassen van desensibilisatiekuren is in ernstige gevallen een onmisbare profylactische maatregel. In vele gevallen echter zal de behandeling uitsluitend symptomatisch blijven.

Deze symptomatische behandeling kan gericht zijn op vermindering van de lokale reactie van het slijmvlies met behulp van lokale toepassing van sympathicomimetica, (dinatrium)cromoglicaat en corticosteroiden, of op beïnvloeding van de lokale reactie door niet-lokale toediening van antihistaminica en corticosteroiden.

Antilichamen

Of een individu overgevoelig wordt voor

pollen hangt af van genetische factoren en herhaalde expositie aan allergenen. Personen met aanleg voor hooikoorts ontwikkelen voor het pollenantigeen specifieke antilichamen. De antilichamen plegen zich te binden aan de celwand van de mestcellen in het oog, de huid, het slijmvlies van de luchtwegen en ook aan de basofiele leukocyten in het bloed; daarnaast circuleren antilichamen vrij in het plasma. Als het antigeen in contact komt met het antilichaam, vindt een reactie plaats aan het celoppervlak. Dit leidt tot de vorming en het vrijkomen van vaso-actieve stoffen (o.a. histamine, bradykinine, 5-hydroxytryptamine). De reactie wordt gerekend tot de 'immediate type' overgevoelighedsreactie ('type I' volgens de indeling van Coombs en Gell (1968)).

De vrijgekomen vaso-actieve aminen doen de doorlaatbaarheid van de vaten toenemen en geven aanleiding tot lokaal oedeem, c.q. slijmvlieszwelling en ophoping van eosinofiele cellen; de slijmproductie neemt toe. Bronchoconstrictie kan voorkomen. Bij hooikoorts kunnen andere typen antilichamen en cellulaire afweermechanismen mede een rol spelen.

Een 'type I' reactie kan ook worden opgewekt bij huidproeven. Hierbij wordt sterk verdund allergeenextract intracutaan geïnjecteerd. Indien specifieke antilichamen in de huid aanwezig zijn ontstaat binnen 20 minuten een urticariele kwaddel.

Symptomatologie

De hooikoorts-symptomen door pollen van gras, bomen en bloemen zijn identiek. De diagnose berust vooral op de periodiciteit van de symptomen. De oogverschijnselen zijn een direct gevolg van de aanwezigheid van stuifmeelkorrels in de conjunctivale zak. De rhinitis uit zich vooral door niezen en afscheiding van waterig vocht; meestal is de neuspassage belemmerd. Hoofdpijn wordt wel toegeschreven aan een begeleidende sinusitis.

Urticaria is het gevolg van huidcontact

met gras(pollen). Sommige patienten hebben jeuk aan oren, weke verhemelte en keel, of zij klagen over doofheid tengevolge van een tubair catarrh. Algemene malaise (met of zonder koorts) noopt sommige patienten in het hoogseizoen in bed te blijven. Soms ontwikkelt zich pollenastma; de kans hierop neemt toe naarmate de pollenconcentratie in de lucht groter is.

Symptomatische medicamenteuze behandeling

Sympathicomimetica

Decongestiva van het neusslijmvlies (b.v. efedrine HCl 0,5%) kunnen een tijdelijke verlichting geven van de neusverstopping. Ze kunnen echter het slijmvlies irriteren en aanleiding geven tot 'rhinitis medicamentosa'.

Antihistaminica

Antihistaminica voorkomen de irritatie, het niezen en de waterige afscheiding van neus en conjunctivae, maar zij hebben geen slijmvlieslinkend of bronchusverwijdend effect. Bijna alle antihistaminica hebben tevens een sederende (bij)werking. Kinderen kunnen betrekkelijk hoge doses verdragen zonder slaperig te worden. Het gebruik van antihistaminica moet worden afgeraden bij patienten met epilepsie omdat er vaker insulden door kunnen optreden.

In de (vroeg) zwangerschap moeten piperazine-antihistaminica (cyclizine, chloorcyclizine, meclozine) worden vermeden omdat bij dierexperimenten met piperazine-antihistaminica foetale afwijkingen zijn waargenomen.

Cromoglicaat (Rynacrom®)

Het werkingsmechanisme van cromoglicaat is onbekend. Een van de theorieën is dat het de mestcelwand 'stabiliseert' zodat geen vaso-actieve stoffen kunnen vrijkomen. Cromoglicaat (Rynacrom®) wordt ter profylaxe van de rhinitis toegepast door het in poedervorm in de neus te blazen. De bescherming tegen het optreden van de lokale reactie kan alleen worden onderhouden als tenminste drie à viermaal per dag wordt geïnsuffleerd.

Lomudal® is een voor inhalatie geschikte toedieningsvorm van cromoglicaat voor pro-

fylaxe van asthma bronchiale.

Corticosteroiden

Corticosteroiden moeten slechts worden toegepast indien in voorgaande jaren is gebleken dat met andere middelen geen bevredigende vermindering van de verschijnselen kan worden bereikt.

Lokaal. Lokale nasale toediening van gemiddeld corticosteroidpoeder kan, uitgezonderd bij een sterke zwelling van het neusslijmvlies, effectief zijn in een dosering die zelfs bij enige resorptie de bijnierschorsfunctie niet onderdrukt. Bij insufflatie twee tot viermaal per dag op de juiste wijze zal de totale dosis per dag niet meer zijn dan 15 mg hydrocortison of 0,25 mg dexamethason.

Een langdurige toepassing van corticosteroiden ter insufflatie moet evenzeer worden afgeraden als een langdurige toepassing van corticosteroiden ter inhalatie gezien het risico van lokale slijmvliesatrofie en de kans op lokale schimmelinfecties (zie Geneesmiddelenbulletin 8 (1974) 34).

Oogdruppels met corticosteroiden zijn effectiever dan oogdruppels met antihistaminica, maar mogen slechts incidenteel worden toegepast in verband met de kans op het ontstaan van glaucoom. Bij aantasting van de cornea (b.v. virusinfectie) zijn corticosteroidhoudende oogdruppels uiteraard gecontra-indiceerd.

Oraal. Het gebruik van corticosteroiden gedurende twee weken in het hoogseizoen kan zijn geïndiceerd. Een dosering van 5-7,5 mg prednison per dag is meestal toereikend.

Parenteraal. Intramusculaire injectie van methylprednisolonacetaat (in depotvorm) geeft doorgaans een bescherming van één tot drie weken. Men riskeert hiermee echter een langere onderdrukking van de bijnierschors dan de korte tijd waarin het effect van het corticosteroid gewenst is. Het is niet altijd mogelijk de periode te schatten waarin de piek in het pollenseizoen zal vallen. De dagelijkse praktijk wijst uit dat men vaak gedwongen is een tweede injectie te geven om een volledige protectie te kunnen garanderen.

COMBINATIEPREPARATEN

PLEISTER VAN KIKVORSSCHEN ZONDER KWIK

Olie van Kamillen, Dillen en Witte Lelien, Spyk-olie, van elks vier oncen - Saffraen-olie, twee oncen - Verkens-reuzel, twee ponden - Kalfs-vet, een pond - Laurier-olie, acht oncen - Mannetjes Wierook, twee en half once - Euphorbium, tien vierendeel Loots - Levendige Kikvorsschen, in wyn gewasschen, twaelf in getal - Aerdwormen, met wyn gewasschen, zeven oncen - Bladeren van Moeder-kruud, Kemelshooi en Vreemde Lavendel-bloemen, van elks twee handen vol - Sap van Wilde Vlier en Alant-wortel, Helderer Terpentyn, van elks vier oncen - Vloelende Storaks, drie oncen - Goudglit, twee en een half pond - Olyven-olie, zes oncen - Wit Wasch, twee ponden.
uit: 'Haegsche Apotheek door den Arbeid der Stadsdoctoren', by Johannes de Cros, MDCCCLXII.

Ten tijde dat Johannes de Cros bovenstaand recept in zijn 'Haegsche Apotheek door den Arbeid der Stadsdoctoren' publiceerde, waren geneesmiddelen met twintig en meer bestanddelen niet ongebruikelijk. Tegenwoordig kunnen alleen nog enkele ouderwetse hoestdrankjes (één telt niet minder dan 24 ingrediënten!) en de traditionele kruidenmiddelen daarmee wedijveren.

Combinatiepreparaten mogen dan wel minder exotisch zijn geworden, maar de neiging om er potente stoffen in te verwerken is toegenomen - en daarmee ook het vraagstuk van interacties en synergisme.

De kernvraag is echter nog steeds gelijk aan die welke voor de 'Pleister van Kikvorsschen' had kunnen gelden: in hoeverre is de combinatie logisch, nuttig, werkzaam en veilig?

Bij de thans in Nederland verkrijgbare combinatiepreparaten kan men, voor zover deze reeds door het 'College ter beoordeeling van verpakte geneesmiddelen' zijn geëvalueerd, ervan uitgaan dat de voornaamste vragen op bevredigende wijze zijn beantwoord. Hierbij moet men echter twee punten in gedachte houden.

Ten eerste, dat sommige 'oude' combinaties (vóór 1964 in de handel) nog niet aan de normen van het College zijn getoetst. Er zijn bijvoorbeeld nog combinaties in de handel, die te geringe hoeveelheden van de componenten bevatten. En ten tweede, dat ook de goedkeuring van het College geen vrijbrief is voor het onkritisch voorschrijven van een combinatiepreparaat. Vroeger bestond de opvatting dat het combineren van geneesmiddelen het indicatiegebied vergroot, maar tegenwoordig wordt ingezien dat het indicatiegebied door het combineren soms juist kleiner wordt. Sommige dermatologische en oogheelkundige preparaten bevatten bijvoorbeeld twee bestanddelen, waarvan het gelijktijdig gebruik slechts logisch is in de zeldzame situatie, dat de indicatiegebieden elkaar dekken; in alle andere situaties is één bestanddeel overbodig en dus ongewenst. Doordat combinatiepreparaten nagenoeg uitsluitend bekend staan onder hun handelsnaam, raakt de identiteit van de bestanddelen (en soms zelfs het feit dat het om een combinatie gaat!) maar al te gemakkelijk op de achtergrond. Een recent onderzoek onder een grote groep Canadese artsen toonde aan, hoe weinig van de ondervraagde medici in staat waren van enkele zeer bekende combinatiepreparaten het aantal componenten te noemen en een aanduiding te geven van de aard van de bestanddelen; voor Librax® was het percentage aanvaardbare antwoorden 54, voor Mandrax® 25, voor Complamin® 20 en voor Hydergyne® 0.

Dit geeft te denken; het is immers essentieel dat de arts er zich steeds van bewust is, wát hij voorschrijft en in welke doses, omdat de componenten van een combi-

natiepreparaat aanleiding kunnen geven tot overgevoelighedsreacties, bijwerkingen en interacties met andere geneesmiddelen.

De argumenten die vóór en tegen het gebruik van vaste combinaties worden aangevoerd zijn grotendeels dezelfde als die welke bij het magistraal combineren van geneesmiddelen worden gehanteerd.

Het industriële combinatiepreparaat heeft echter het voordeel dat het gewoonlijk zowel farmaceutisch als klinisch is onderzocht; de gunstige en ongunstige eigenschappen zijn dus beter gedefinieerd dan die van een ad hoc magistrale combinatie. Het industriële combinatiepreparaat heeft daarentegen het evidente nadeel, dat de mogelijkheid van een individuele aanpassing ontbreekt; weliswaar is dit individueel aanpassen van de dosisverhoudingen bij de combinatietherapie vaak niet nodig en ook niet steeds uitvoerbaar, maar in die gevallen waar het wel is aangewezen, is de toepassing van een combinatiepreparaat onjuist. Verder staat de waarde van menige vaste combinatie niet in een redelijke verhouding tot de prijs die ervoor wordt betaald.

HET GEBRUIK VAN EEN COMBINATIEPREPARAAT IS WETENSCHAPPELIJK VERANTWOORD EN ZINVOL:

Waar de componenten elkaars therapeutische (maar niet elkaars toxische!) effecten versterken ('2+2=5' effect).

Dit is zelden het geval. Bepaalde combinaties van anticonvulsieve stoffen kunnen echter, althans bij sommige epileptici, de verschijnselen beter onderdrukken dan enkelvoudige stoffen.

Ampicilline en cloxacilline hebben in vitro samen meer effect dan ieder afzonderlijk, maar het staat niet vast dat dit ook in vivo opgaat.

Hetzelfde geldt voor de combinatie van trimethoprim met sulfamethoxazol. Of hierbij ook de bijwerkingen worden versterkt is nog niet duidelijk; wel worden steeds meer gevallen van hematologische complicaties vermeld, maar dit kan een gevolg zijn van het feit dat deze sulfonamide-bevattende combinatie wordt toegepast in gevallen waar voorheen een antibioticum zou zijn voorgeschreven; bij de sulfonamiden is het risico van hematologische bijwerkingen nu eenmaal groter dan bij vele van de gangbare antibiotica.

Waar de componenten elkaar completeren.

Zowel progestagenen als oestrogenen kunnen conceptie voorkomen, maar slechts bij gebruik van de combinatie bereikt men én een goede cycluscontrole én een bijna 100% betrouwbare anticonceptie.

Waar de farmacokinetiek van een hoofdcomponent gunstig wordt beïnvloed.

Probenecide vertraagt de uitscheiding van penicilline en verlengt daarmee zijn wer-

king.

VERDER IS HET GEBRUIK VAN EEN COMBINATIE UIT LOUTER PRAKTISCHE OVERWEGINGEN ZINVOL:

Waar de componenten elkaars bijwerkingen in evenwicht houden.

Kaliumverlies door het gebruik van diuretica is bij weinig patienten een probleem, doch waar dit verlies aanzienlijk is kan de combinatie met een kaliumsparend diureticum (zoals triamteren of amiloride) zinvol zijn, vooral wanneer tegelijk digitalis wordt toegediend. Wel dient men er op te letten dat de toegediende dosis van elke stof werkelijk overeenkomstig de behoefte van de individuele patient is.

Waar het toedieningsschema anders te ingewikkeld is voor de patient.

Sommige patienten raken gemakkelijk in de war wanneer zij twee of meer geneesmiddelen op verschillende tijdstippen moeten innemen. Een dergelijke situatie kan het gebruik van vaste combinaties b.v. van antihypertensiva, rechtvaardigen, ook al zouden deze minder dan optimaal zijn.

Waar niet op een exacte diagnose kan worden gewacht.

Een enkele keer zal het nodig en verantwoord zijn, alle kanonnen tegelijk af te schieten, b.v. bij een acute levensbedreigende infectie, waarvan de verwekker nog niet is opgespoord. In een dergelijke situatie zijn sommige antibioticamengsels zinvol; in minder acute situaties zijn ze dat echter niet.

Om een placebo-effect te versterken.

Combinaties van vitaminen, al dan niet samen met mineralen en andere voedingssupplementen, kunnen een enkele keer in profylactisch of in therapeutisch opzicht zinvol zijn, maar meestal is de toepassing niet meer dan een nuttige en onschadelijke vorm van placebotherapie. Waar het om een placebo-effect gaat, zal een lange lijst van ingrediënten meer indruk maken dan een korte. Het is echter onjuist voor

dit doel vitaminecombinaties te gebruiken waaraan farmaceutica zijn toegevoegd (procaine, androgenen, vaatverwijders), want dan is men bezig sprookjes te bestendigen, resp. bijverschijnselen te riskeren.

HET GEBRUIK VAN EEN COMBINATIEPREPARAAT IS ZINLOOS EN ONGEWENST:

Waar de patient met één stof kan volstaan.

Als een vasomotorische rhinitis adequaat op een antihistaminicum reageert, kan een combinatie waarin zich bovendien een werkzame dosis efedrine (of een analoog) bevindt, een onnodige belasting voor hart en vaten betekenen. Verder is het niet waarschijnlijk, dat voor de werking van A.P.C.-tabletten zowel acetylsalicylzuur als fenacetine nodig zijn, dat patienten beter slapen op twee slaapmiddelen (of slaapmiddel plus tranquillizer) dan op één, of dat bij het gebruik van huidcorticosteroiden de routinetoevoeging van een antibioticum of desinfectans zinvol is. Ook hebben anti-anemie preparaten met meer dan één bestanddeel zelden enige zin.

Waar de werkingsduur van de ene component niet op die van de andere is afgestemd.

Soms wordt verlangd, dat twee componenten tegelijk werken, soms dat ze elkaar na enige tijd aflossen. Soms blijft het helaas geheel duister wat van de combinatie wordt verwacht: wanneer de ene component reeds na twee uur is uitgewerkt, maar de andere pas na acht uur, wordt de patient aan een wel zeer wisselende therapeutische regimen blootgesteld.

Waar de individueel benodigde dosis van een component niet vaststaat.

Waar de eliminatiesnelheid van een geneesmiddel van individu tot individu sterk varieert, moet de behoefte van de patient worden nagegaan voordat het gebruik van een vaste combinatie wordt overwogen. Dit geldt vooral voor geneesmiddelen, waarvan de eliminatiesnelheid of afbraak individueel is bepaald, zoals isoniazide.

Enige literatuur

Ariens, E.J. Ned. T. Geneesk. 117 (1973) 434; Combinatie van geneesmiddelen; mogelijkheden en beperkingen.
Biron, P. Can. Med. Ass. 109 (1973) 35; 'A hopefully biased pilot survey of physicians' knowledge of the content of drug combinations'.
Cros de, J. 'Haegsche Apotheek door den Arbeid der Stadsdoctoren', 1762.
Mac Mahon, F.G. JAMA 216 (1971) 1008; Drug Combinations; a critique of Proposed New Federal Regulations.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Dr. J. Bijlmer, Deventer

R. Drion, Leidschendam

Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht

Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen

J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)

Dr. K.F. Kerrebijn, Rotterdam

I.Ph.L. Koperberg, Utrecht

L. Kuenen, Leiden

J.B. Lenstra, Rotterdam

Prof. Dr. E. Mandema, Groningen

Dr. Jan van der Meer, Amsterdam

Dr. F.A. Nelemans, 's-Gravenhage

Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden

Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht

Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen

J.H. Pannekoek, Gorinchem

Dr. J. Roos, 's-Gravenhage

Dr. P. Siderius, Leidschendam

Dr. L.I. Swaab, Amsterdam

Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam

Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf, Leidschendam: Dr. M.N.G. Dukes, H. Kortland-Brinkman, H. Olthuis, N.J. Westerman-van der Horst

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen