

GENEESMIDDELENBULLETIN

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

Jaargang 9, nr 2

31 januari 1975

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

TEGEN DE HOEST

De medicamenteuze bestrijding van hoest kent een rijkdom aan benamingen: antitussiva, expectorantia, emollientia, mucolytica (ook wel secretolytica of sedatieve expectorantia genoemd), secretomotorica, bronchocathartica (stimulerende expectorantia) en hoestdempende stoffen (antitussiva in engere zin). Deze terminologie - hoe kleurrijk ook - draagt weinig bij tot meer duidelijkheid; zij duidt veeleer op de onzekerheid of de verschillende medicamenten werkzaam zijn, en zo ja, op welke wijze.

In het oordeel dat door de patiënt over het medicament wordt gegeven zijn de invloed op de hevigheid en die op de frequentie van de hoest vermengd; mechanische onderzoekmethoden (b.v. geluidsregistratie) geven voornamelijk informatie over de hoestfrequentie. Het komt vaak voor dat tijdens de toepassing van een geneesmiddel, de hoest als minder onaangenaam wordt ervaren, zonder dat objectief enige verandering is opgetreden.

Bij chronische hoest realiseert de patiënt zich veelal niet de variaties in het hoesten van dag tot dag; sommigen passen zich aan, voor anderen wordt de hoest juist steeds kwellender.

Het vormen van een juist oordeel over het effect van een behandeling is dan ook uiterst moeilijk. De bevindingen bij dieren en bij kunstmatig opgewekte hoest bij de mens geven geen voldoende uitsluitsel; verschillen in techniek, criteria en beoordeling bij de diverse klinische onderzoekingen veroorzaken vaak meer twijfel dan zekerheid.

De toepassing van een 'antitussivum' steunt meestal - hoe kan het hier ook anders - op traditie en empirie; slechts bij uitzondering zal de keuze een rationele zijn.

Hoesten is een reflectoir gebeuren dat meestal op gang wordt gebracht door prikkels die uitgaan van de luchtwegen en de longen (bronchusslijm, corpus alienum). Er is in wezen sprake van een fysiologische 'selflimiting' reflex die leidt tot eliminatie van de prikkel.

Hoesten dient dan ook niet altijd te worden onderdrukt, maar soms juist te worden bevorderd teneinde

'stase' van slijm of exsudaat op te heffen b.v. bij patiënten die bedlegerig zijn.

De reflex kan echter ook worden opgewekt door prikkels die elders (b.v. in hart, oor, lever of zelfs uterus) hun oorsprong vinden, dan wel door prikkels die ondanks het hoesten blijven bestaan (b.v. bronchustumoren, longstuwing).

Onderdrukken van hoest is verantwoord, indien de er aan ten grondslag liggende ziekte of aandoening wel bekend is maar een etiologische therapie of niet mogelijk is, of het hoesten niet voldoende wegneemt. Verder alleen daar waar de opbrengst niet ter zake doet (hoest door prikkeling van b.v. pleura of oor; afvoer van excreet uit de luchtwegen is belemmerd) en het hoesten de patiënt te veel belast of schade doet, zoals na een oogoperatie.

Onderdrukken van hoest kan worden bereikt met farmaca die het verloop van de reflex belemmeren; meestal worden hiertoe centraalremmende stoffen (morfinomimetica zoals codeïne, of sedativa) gebruikt. Deze beïnvloeden echter niet alleen het hoesten, maar tevens de normale ademhaling (afnemen van de frequentie en de diepte van de ademhaling).

Verlichten van hoest houdt in, dat 'belasting' en 'opbrengst' meer met elkaar in overeenstemming worden gebracht. Hiertoe kan men trachten de samenstelling van het bronchusslijm gunstiger (minder visceus) te maken, dan wel de perifere prikkeling te verminderen. Aan verschillende geneesmiddelen wordt een 'hoestverlichtende' of 'verzachtende' uitwerking toegeschreven; dit effect is vrijwel niet adequaat onderzocht.

In de praktijk wordt vaak gestreefd zowel naar een gunstiger verhouding tussen hoest-opbrengst en hoest-inspanning, als naar het onderdrukken van de hoest, dus naar het gelijktijdig toepassen van een 'expectorans' en een 'antitussivum'. Er is een overvloed van combinaties in gebruik, zowel magistrale standaardbereidingen en merkpreparaten, als dranken samengesteld naar individuele voorkeur van de arts.

VERLICHTEN VAN HOEST

STOFFEN MET INVLOED OP AARD EN HOEVEELHEID VAN HET BRONCHUSSLIJM

Slechts bij enkele van deze farmaca - hoe bekend ook - is de werkzaamheid aangetoond of althans aannemelijk gemaakt.

Ammoniumchloride wordt in doses van 300 - 600 mg toegepast in een drank in de veronderstelling dat hierdoor de produktie van minder visceus slijm zal toenemen. Bij deze dosering bestaat het risico van acidose, met name bij kinderen en bij patiënten

met nierfunctiestoornissen.

Een sluitend bewijs voor de werkzaamheid bij hoest is niet geleverd.

B.v. *Mixtura resolvens FNA*; bevat 300 mg ammoniumchloride/15 ml, anijsspiritus en succus liquiritiae.

Succus liquiritiae vindt al van oudsher toepassing als 'hoestmiddel'; het heeft een door velen gewaardeerde smaak, maar geen invloed op het hoesten.

Kaliumjodide. Dat de toediening van jodiden per os de secretie van slijm doet toe-

nemen en de viscositeit van slijm verlaagt, is niet met zekerheid aangetoond; wel bleek bij een onderzoek over het effect van hoge doses kaliumjodide (4-36 g/dag) bij asthma bronchiale, dat het opbrengen van sputum minder inspanning vergde. De toegepaste doses veroorzaakten bijwerkingen zoals zwelling van de speekselklieren, coryza en hoofdpijn.

Ook lagere doses geven bijwerkingen: joodacnē, coryza, urticaria en glottisoedeem. Langdurig gebruik kan aanleiding geven tot struma; toepassing van kaliumjodide bij zwangeren kan de oorzaak zijn van 'jodiumstruma' bij het ongeboren kind en daardoor moeilijkheden geven bij de partus.

Kaliumjodide wordt meestal in een drank toegepast; uitscheiding in het speeksel veroorzaakt de onaangename (na)smaak.

Kaliumjodide comp. FNA bevat 500 mg KJ + 500 mg ipecacuanhatinctuur per 15 ml, Kaliumjodide FNA caps. 100 mg KJ per capsule.

Guaifenesine (glycerylguaicolaat, guaia-coglycerine-ether) zou van invloed zijn op de produktie en de aard van het bronchusslijm, maar de gegevens hierover zijn tegenstrijdig; zowel een aanzienlijke toename van de slijmproduktie als het geheel uitblijven van enige verandering in de hoeveelheid en de consistentie van het slijm, zijn beschreven.

De halfwaardetijd van guaifenesine is slechts ongeveer één uur; enig effect zou alleen kunnen worden verwacht bij een frequente toediening (om de twee à vier uur). Bij guaifenesine-bevattende combinatiepreparaten loopt men bij deze toedieningsfrequentie het risico van intoxicatie door de andere componenten!

Guaifenesine is bestanddeel van Balsoclase®-supp., Polaramine® expectorant, Toplexil® siroop en Tussefan® expectorans.

Ipecacuanha. Bij enkele onderzoeken gaf de toediening van preparaten van ipecacuanha-wortel een aanzienlijke toename van de slijmproduktie in de tractus respiratorius, maar het effect bij hoest is niet duidelijk aangetoond. Ipecacuanha en het daaruit geïsoleerde alkaloid emetine worden uitsluitend in combinatie met andere stoffen toegepast.

B.v. Ipecacuanha comp. FNA bestaat uit gelijke delen ipecacuanha-, althaea- en tijmstroop.

Water(damp). De viscositeit van het sputum hangt onder meer af van de mate van hydratatie van het gehele organisme. Niet alleen het drinken van veel water(houdende dranken), maar ook het toevoegen van water aan de inademingslucht kan de consistentie verbeteren. Omdat de lucht in de longen volledig met waterdamp is verzadigd, kan het watergehalte van het bronchusslijm alleen toenemen door het toevoeren van waterdruppels (aerosol), maar niet door het traditionele 'stomen'. Met stomen kan wel de hydratatie van de slijmvliezen van de neus (keelholte) worden verhoogd.

De toevoeging van reukstoffen zoals menthol, eucalyptol, kamfer of vluchtige

oliën (in oplossing of verwerkt in een zelf) geeft aan de waterdamp blijkbaar de 'geur van geneeskraft'. Men zij echter bij deze reukstoffen wel beducht voor prikkeling van de slijmvliezen (hoestprikkel, bronchospasme) en met name bij jonge kinderen voor het optreden van ernstige laryngospasmen en dyspnoe.

Siropen en 'slijmstoffen'. Oplossingen die ongeveer 50% suiker en/of slijmstoffen bevatten, hebben een 'verzachtend' effect, wellicht doordat de prikkeling van de slijmvliezen van de farynx en het proximale deel van de larynx afneemt.

Een 'verzachtende' uitwerking bij hoest wordt onder meer toegeschreven aan het aftreksel van Iers mos (decoctum Carrageen), aan heemstwortelpreparaten (sir. Althaeae), tijm (sir. Thymi) en ook aan sir. Liquiritiae.

Van deze stoffen zijn geen bijwerkingen bekend; sommige combinatiepreparaten bevatten evenwel naast suiker en slijmstoffen ook sterk werkzame bestanddelen, die een nauwkeurige dosering van de 'hoestsiroop' noodzakelijk maken.

STOFFEN DIE HET BRONCHUSSLIJM AFBREKEN

Met de toediening van zulke stoffen wordt beoogd het bronchusslijm minder visceus te maken en daarmee te bereiken dat de expectoratie minder inspanning vraagt.

Ontsteking van het slijmvlies leidt tot de vorming van meer slijm, dat meestal sterk visceus is. De viscositeit hangt samen met de aanwezigheid van 'vezels' die bestaan uit mucopolysacchariden. Bacteriële enzymen breken weliswaar deze vezels af, maar door de destructie van het bronchusslijmvlies komen desoxyribonucleïnezuren (DNA) vrij die eveneens 'vezels' vormen en de viscositeit weer doen toenemen.

Antibacteriële therapie leidt meestal tot verdwijnen van de DNA-vezels, een normale viscositeit, en tot het verlichten of verdwijnen van de hoest.

Broomhexine zou bij orale toediening aanleiding geven tot de secretie (door de seromuceuze bronchusklieren) van slijm waarin het vlechtwerk van mucopolysaccharide vezels is verbroken; de viscositeit van het geproduceerde slijm wordt daardoor verlaagd. Bij patiënten met chronische niet-purulente bronchitis kan daarbij soms verlichting van het hoesten optreden; bij purulente bronchitis zal dit alleen het geval kunnen zijn indien gelijktijdig antimicrobiële therapie wordt toegepast. Voor zover bekend blijven de bijwerkingen van broomhexine beperkt tot geringe maag-darmstoornissen.

Broomhexine-HCl, Bisolvon® oraal 3 dd 4-8 mg; 1-2 tabletten à 4 mg of 5-10 ml siroop à 4 mg/5ml.

'Mucolytica'. De toepassing van deze stoffen is niet zozeer gericht op het bestrijden van hoest, maar op het mogelijk maken van expectoratie en de resorptie van

slijm; b.v. bij de behandeling van sommige vormen van asfyxie, atelectase en mucoviscidosis, dan wel ter voorkoming van obstructie van de luchtwegen (na operaties, bij 'intensive care').

Een 'mucolytische' werking wordt toegeschreven aan stoffen die de disulfideverbindingen verbreken van de macromoleculen die het sputum visceus maken, zoals *acetylcysteine* (Mucomyst®) en *mesna* (Mistabron®).

Voorts aan stoffen met oppervlaktetensionverlagende werking ('detergentia') zoals *tyloxapol* (Alevaire®), en enzymen die het slijm ontleden (*trypsine*, *chymotrypsine*). De mucolytica kunnen door middel van verstuiving of endotracheale instillatie ter plaatse worden gebracht.

OVERIGE STOFFEN

Antihistaminica zijn op de hoest bij asthma bronchiale of andere allergisch genoemde aandoeningen nauwelijks van invloed. Ingeval hoest afneemt wordt dit wel aan een sederende en aan een bronchiolytische (parasympathicolytische) werking van het antihistaminicum toegeschreven.

Antihistaminica zijn, meestal samen met allerlei 'hoestmiddelen' en met hoestdempende stoffen, verwerkt in diverse hoestsiroopen.

O.a. Polistine® expect., Benylin® expect., Phenergan® expect., Polaramine® expect., Toplexil® siroop.

Bronchusverwijdende stoffen (bronchiolytica) zijn bij hoest alleen op hun plaats als bronchoconstrictie op de voorgrond staat; dit geldt voor sympathicomimetica zoals efedrine en voor spasmolytica zoals cholinetheofyllinaat. Parasympathicolytica zijn hier van weinig invloed; sommige, zoals atropine, werken zelfs ongunstig doordat zij de expectoratie belemmeren.

Combinaties. Van talloze hoestdranken en combinaties zou men zich kunnen afmaken met de kwalificatie 'overbodig maar onschadelijk'; sommige bevatten echter stoffen zoals codeïne of efedrine, waardoor de 'hoestsiroop' ongeschikt is voor gebruik naar behoefte!

Combinaties met schadelijke stoffen (chloroform, bromoform): Buckley's® mixtura, Bromoform comp. FNA, Siroop Rami®.

Combinaties met morfinomimetica (codeïne, normethadon, dextromethorfan): Bronchicum® elixer forte Nattermann, Ipesandrine® siroop, Makatussin® forte hoestdruppels, Melrosom® extra sterk siroop, Siroop Rami®, Romilar® expectorans, Ticarda® druppelvloeistof en tabletten, Torfine® siroop.

Combinaties met codeïne-alternatieven: Balsoclase® siroop en suppositoria, Becantex® expectorans.

Combinaties met sympathicomimetica (efedrine, methylsinefrine): Abdijsiroop®, Bronchicum® elixer Nattermann, Bronchicum®

elixer forte Nattermann, Ipesandrine® siroop, Lidrosan® druppels, Makatussin® forte hoestdruppels, Makatussin® hoestdruppels, Polaramine® expectorant, Siroop Famel®, Ticarda® druppelvloeistof en tabletten, Torfine® siroop, Violent® hoestsiroop, Wybert® hoestsiroop.

Franje. De werking bij hoest van vele stoffen valt te betwijfelen; in het bijzonder geldt dit voor allerlei bijvoegsels. Tot de waarschijnlijk overbodige bestanddelen van combinaties behoren onder meer oleum Pini, -Eucalypti en -Anisi; tinctura Lobeliae, azijn, laurierkerswater, anijsspiritus, natriumbicarbonaat (o.a. in Emserzout); kreosoot, guaiacol (-ether), extracten van Drosera en Hyoscyamus, papaverine, kaliumsulfoguaiacolaat, tolubalsem, saponinepreparaten (Senega, Polygala, Primula); geringe doses van braakmiddelen zoals stibium pentasulfide, koperacetaat, braakwijnsteen.

ONDERDRUKKEN VAN HOEST

Op welke wijzen de hoest door farmaca wordt onderdrukt is niet opgehelderd; men spreekt wel van remmen van centra in de medulla spinalis of van verhogen van de prikeldrempel voor het optreden van de hoestreflex; sommige stoffen zouden de prikkelbaarheid van perifere receptoren doen afnemen.

Het blijft dan ook een hachelijke zaak het hoestonderdrukkende effect van de verschillende stoffen te vergelijken.

CODEINE

Codeïne geldt als het prototype van de hoestonderdrukkende stoffen: andere farmaca worden beoordeeld ten opzichte van codeïne, zowel aangaande het effect op de hoest als de ongewenste werkingen.

Sommige werkingen van codeïne, zoals sedering en pijnstilling, zouden tot het hoestonderdrukkende effect bijdragen.

Codeïne veroorzaakt in de voor het onderdrukken van hoest benodigde doses (20 mg codeïne-HCl per keer, 80 mg per 24 uur voor volwassenen) aanmerkelijk minder bijwerkingen dan bij de voor pijnstilling gebruikelijke, hogere, dosering. Bijwerkingen zoals sufheid, misselijkheid, braken en constipatie komen bij toepassing van 20 mg codeïne niet vaker voor dan bij een placebo; remming van de ademhaling treedt doorgaans op bij doses boven 60 mg, hypotensie pas bij doses boven 90 mg. Kinderen zijn waarschijnlijk gevoeliger voor de werkingen van codeïne dan volwassenen.

Het verslavend vermogen van codeïne wordt, met name in de voor het onderdrukken van hoest toegepaste dosering, aanmerkelijk geringer geacht dan dat van morfine.

Het effect van codeïne bij pijn neemt boven 60 mg niet meer toe; mogelijk geldt zulk een bovengrens (30 mg?) ook voor het effect bij hoest.

ALTERNATIEVEN VOOR CODEINE

Noscapine (=narcotine) en narceïne zijn sterk verwante opium-alkaloiden met iso-chinolinestructuur.

De hoestonderdrukkende werking van noscapine komt vrijwel overeen met die van codeïne; narceïne zou minder werkzaam zijn. Het werkingspatroon verschilt weinig van dat van codeïne, maar noscapine heeft geen analgetische eigenschappen en het geeft geen aanleiding tot gewenning of verslaving.

Noscapine: Noscapine caps. en siroop FNA; Noscapect®, 1963; Meenk® hoestpoeders en caps., 1968.
Narceïne + emetine: Daronarcin®, 1961.

Semisynthetische derivaten van opium-alkaloiden met fenanthreen-(morfine-) structuur. *Hydrocodon* (=dihydrocodeïnion) wordt toegepast als -bitartraat of -hydrochloride (Codinovo®, 1941) of als acetylverbinding (=thebacon, Novocodon®, 1947). Hydrocodon geeft aanleiding tot gewenning en verslaving; het verslavend vermogen zou sterker zijn dan dat van codeïne.

Nicocodon (=nicotinezuur ester van codeïne, Lyopect®, 1963) verschilt, zowel wat het hoestonderdrukkende effect als de overige werkingen betreft, nauwelijks van codeïne.

Synthetische stoffen met fenanthreen-(morfine-) structuur.

Normethadon wordt toegepast in combinatie met een sympathicomimeticum; met deze toevoeging wordt onder meer beoogd bronchodilatatie tot stand te brengen. Normethadon is, zowel wat het hoestonderdrukkende effect als de overige werkingen betreft, vrijwel gelijk aan morfine.

Normethadon + methylsynefrine veroorzaakt ademhalingsremming; het verslavend vermogen is gelijk aan dat van morfine.

Normethadon + methylsynefrine, Ticarda®, 1949.

Dextromethorfan wordt toegepast in combinatiepreparaten. Het hoestonderdrukkende

effect is gelijk aan dat van codeïne; ook wat de overige eigenschappen betreft is er weinig verschil.

Evenwel is uit de daartoe gebruikelijke onderzoeken niet gebleken dat dextromethorfan verslavende eigenschappen heeft. Romilar® expectorans, 1957, en Torfine®, 1963.

Stoffen met uiteenlopende structuur.

Isoaminil (Peracon®, 1960), *butamiraat-citraat* (Sinecod®, 1974), *pentoxyverine* (=carbetapentaan, Tuclase®, 1955) en *fedrilaat* (Tussefan®, 1972) zouden de hoestonderdrukkende werking voornamelijk ontleenen aan hun remmende invloed op het centrale zenuwstelsel. Het effect bij hoest is waarschijnlijk gelijk aan dat van codeïne. Alleen bij isoaminil zijn aanwijzingen dat het aanleiding kan geven tot verslaving. Overigens zijn de gegevens over deze stoffen niet toereikend voor een duidelijke uitspraak.

Natriumdibunaat (Becantex®, 1953), *oxolamine* (Bredon®, 1961) en *benzonataat* (Tesalon®, 1956) zouden een hoestonderdrukkend effect hebben doordat zij perifere receptoren remmen en in het verloop van de hoestreflex ingrijpen. Aan deze stoffen wordt ook een ontstekingsremmend of een spasmolytisch effect toegeschreven; het is niet duidelijk of deze werkingen bijdragen tot het hoestonderdrukkende effect. De stoffen hebben waarschijnlijk geen verslavende eigenschappen.

Geen van deze codeïne-alternatieven heeft uitgesproken voordelen of nadelen in vergelijking tot codeïne - behoudens het nadeel van de prijs.

Chloroform en bromoform zijn enige tijd oraal toegepast ter onderdrukking van hoest; het zijn obsoleete farmaca, die toxisch zijn voor hart, lever en nieren. Niettemin worden zij nog wel aangetroffen in enkele combinatiepreparaten.

FARMACOTHERAPIE BIJ HOEST

<p><i>hoest bij de frequent voorkomende, 'self-limiting' en kortdurende (meestal virale) luchtweginfecties:</i></p> <p>als regel geen farmacotherapie, eventueel:</p> <p>volwassenen: mixtura resolvens FNA ipecacuanha comp. FNA</p> <p>kinderen : siroop; b.v. honing, tijmsiroop, althaeasiroop</p>	<p><i>hardnekkige en/of 'belastende' hoest:</i></p> <p>volwassenen: codeïne (-hydrochl.) 3-4x daags 20 mg noscapine 3-4x daags 50 mg broomhexine hydrochl. 3x daags 4-8 mg</p> <p>kinderen : noscapine siroop FNA 3-4x daags 15 ml (15 ml=15 mg noscapine)</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

gebu© 66 '75

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
R. Drion, Leidschendam
Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht

S. Flikweert, Nijkerk
Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)
Dr. W. de Jong, Utrecht
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
L. Kuenen, Leiden
Dr. Jan van der Meer, Amsterdam

Dr. F.A. Nelemans, 's-Gravenhage
Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden
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

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