

## HISTAMINE-ANTAGONISTEN EN HYPERACIDITEIT

Histamine wordt in het lichaam - voornamelijk in longen, maag en uterus - aangetroffen als 'vrije' histamine, maar ook gebonden aan bij voorbeeld ribonucleïne-zuren in mestcellen.

Histamine komt vrij bij overgevoelighedsreacties - vooral bij allergische reacties van het directe type - en onder invloed van fysische prikkels of toxinen; ook bij reacties op voedingsmiddelen of geneesmiddelen (waaronder sommige antihistaminica!) komt histamine vrij.

Onder invloed van (vrije en vrijgekomen) histamine neemt de doorlaatbaarheid van de capillairen toe - met als gevolg lokaal oedeem en slijmvlies-zwelling - en treedt verwijding op van vrijwel alle (kleine) bloedvaten. Histamine veroorzaakt contractie van glad spierweefsel in de luchtwegen en het maagdarmkanaal; het versterkt de secretie van het slijmvlies van de luchtwegen. Histamine is, naast gastrine en acetylcholine, ook van invloed op het slijmvlies van de maag; het doet de secretie van maagsap toenemen.

### histamine-antagonisme

Bij bepaalde stoffen behoort tot het werkingspatroon een *antihistamine* werking. Deze werking wordt toegeschreven aan het wedijveren met histamine; als competitieve antagonisten zouden die stoffen beletten dat histamine een aangrijpingspunt vindt in de voor histamine gevoelige celstructuren (de 'receptor'). Zij nemen wel de plaats van histamine in bij de receptor, maar oefenen zelf daar weinig of geen in-

vloed op uit.

Vele farmaca hebben een antihistamine-werking.

Bij een aantal geneesmiddelen, zoals lokaalanesthetica (procaine), kinidine, chloorpromazine, ganglionblokkerende stoffen en sommige sympathicolytica (fenoxybenzamine), wordt het histamine-antagonisme toegeschreven aan het feit, dat in de structuur de ethylaminegroep voorkomt, die ook deel uitmaakt van de structuur van histamine. Evenwel hebben stoffen met een geheel andere bouw, zoals het antiparkinson-preparaat benzatropine, naast de overwegend anticholinergische, ook een antihistaminewerking.

### antihistaminica

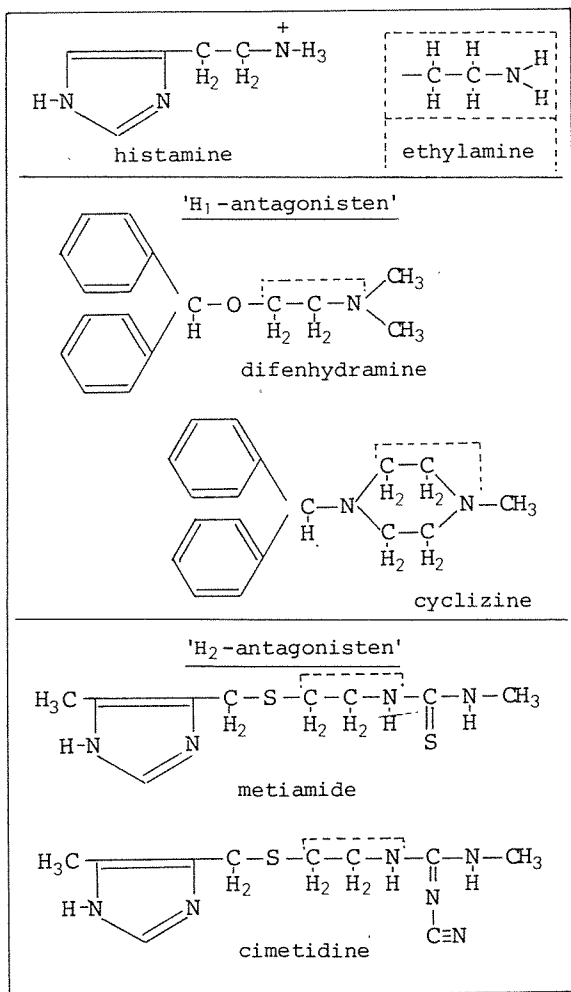
Stoffen waarbij de histamine-antagonerende werking *op de voorgrond treedt*, worden antihistaminica genoemd.

Tot voor kort ging het hier om de tot verschillende groepen behorende histamine-antagonisten die na 1940 ter beschikking zijn gekomen.

De benaming antihistaminicum wijst naar slechts een deel van het werkingspectrum. Antihistaminica hebben ook een antiserotoninewerking en (wellicht daardoor) een zowel remmende als stimulerende werking op het centrale zenuwstelsel; zij werken lokaalanesthetisch, remmen het myocard ('kinidine-effect') en hebben een voornamelijk parasympathicolytisch (anticholinerg) effect op het autonome zenuwstelsel. Welk van deze aspecten op de voorgrond treedt, hangt af van het type

antihistaminicum en van de dosering.

Het antagonerende effect strekt zich niet uit tot alle histamine-effecten. De invloed op allergische verschijnselen van de luchtwegen, zoals bronchoconstrictie en broncho-obstructie bij asthma bronchiale is als regel gering. Dat enkele van deze antihistaminica wel enig therapeutisch effect hebben bij astma wordt toegeschreven aan hun anticholinergische eigenschappen. Weliswaar antagoneren de 'klassieke' antihistaminica het histamine-effect op exocriene klieren zoals de speekselklieren, maar de door histamine opgewekte maagsapsecretie blijft onbeïnvloed.



### andere histamine-antagonisten

De sinds 1972 ontwikkelde stoffen burimamide, metiamide en cimetidine hebben, evenals vele van de eerder genoemde antihistaminica, een aan die van histamine verwante structuur. Deze stoffen bleken het effect van histamine op de maagsapsecretie wél te beïnvloeden.

Ter verklaring dient de theorie dat verschillende typen histaminereceptoren kunnen worden onderscheiden: in de bronchiën en in de darm H<sub>1</sub>-receptoren, in de maag H<sub>2</sub>-receptoren en in de kleine bloedvaten beide typen. De tot dusver bekende farmaca met antihistaminewerking wedijveren bij de H<sub>1</sub>-receptoren, stoffen zoals cimetidine zouden H<sub>2</sub>-receptoren blokkeren.

Burimamide, metiamide en cimetidine doen bij de hond en bij de mens de maagsapsecretie sterk afnemen, zowel de normale als de verhoogde secretie. Vooral de vorming van maagzuur neemt af, minder die van pepsine. De produktie van maagzuur wordt steeds onderdrukt, ongeacht of de secretie is opgewekt door de toediening van histamine of gastrine, dan wel door vagusprikkeling of het gebruik van voedsel. Metiamide en cimetidine bleken dan ook werkzaam te zijn bij het Zollinger-Elisonsyndroom (pancreastumor, grote hoeveelheden gastrine in het bloed, overmatige maagzuursecretie) en bij het ulcus duodeni (veelal een hoge maagzuursecretie gedurende de nacht).

Of het secretieremmende effect van metiamide en cimetidine ook kan worden toegeschreven aan histamine-antagonisme als de secretie is opgewekt door vagusprikkeling, het gebruik van voedsel, of samenhangt met 'stress' of verbrandingen, is geenszins duidelijk. Ter verklaring van de feiten is geopperd, dat door de 'blokkering' van H<sub>2</sub>-receptoren de invloed van gastrine en acetylcholine (vagusprikkeling) mede wordt uitgeschakeld, of wel dat histamine de gemeenschappelijke weg is waarlangs de verschillende prikkels de maagzuur producerende cellen bereiken.

Van de drie thans bekende stoffen met H<sub>2</sub>-receptorblokkerende werking is burimamide niet werkzaam bij orale toediening. Het oraal wel goed werkzame metiamide werd uitvoerig onderzocht. Toen daarbij bleek dat het beenmergremming en agranulocytose kan veroorzaken, werd alle aandacht gericht op de mogelijkheden tot therapeutische toepassing van cimetidine; van deze verbinding wordt op grond van de structuur (de thio-ureumgroep in metiamide is vervangen door een cyanoguanidegroep) verwacht dat het minder bijwerkingen heeft dan zijn voorganger.

## TOEPASSING VAN CIMETIDINE (*Tagamet*®)

De mate van secretieremming is afhankelijk van de dosering. Bij orale toediening van 200-400 mg wordt als regel na ruim een uur de maagzuursecretie teruggebracht tot ongeveer een derde. De gangbare dosering is 1-1,6 gram cimetidine per 24 uur; de totale dosis wordt in vier gedeelten toegediend (tijdens de maaltijden en vóór de nacht).

In sommige gevallen waren hogere doses nodig. Verhogen van de dosering boven 2 g/24 uur bleek geen zin te hebben, omdat het effect dan *niet* meer toeneemt.

Op grond van de invloed op de maagzuursecretie is cimetidine toegepast bij het Zollinger-Ellisonsyndroom; de resultaten waren geheel overeenkomstig de verwachting. Ook bij ulcus duodeni en ulcus ventriculi trad in korte tijd verlichting van de klachten op; herstel werd sneller bereikt dan bij toepassing van antacida.

Er zijn aanwijzingen dat cimetidine ook van invloed is op de klachten bij oesophagitis en dat de toepassing soms van nut is bij de behandeling en de profylaxe van maagbloeding bij leverziekten, en van bloedingen bij ulcera of erosies van het maag- en darmslijmvlies.

## ONGEWENSTE WERKINGEN VAN CIMETIDINE

Voor zover bekend komen bij de voorremming van de maagzuurproductie benodigde doses cimetidine andere gevolgen van histamine-antagonisme niet tot uiting.

Niet opgehelderd is of cimetidine van invloed is op de 'histaminereceptoren' in het hart en de bloedvaten; evenmin is duidelijk of de H<sub>1</sub>-receptoren - waarbij de traditionele antihistaminica als histamine-antagonist functioneren - ongevoelig zijn voor cimetidine.

Bij de tot dusver opgedane ervaring met cimetidine, waarbij het gedurende vier tot acht weken werd toegepast, zijn geen ernstige bijwerkingen aan het licht gekomen. Voorgekomen zijn diarree, erytheem en spierpijnen; vooral na toepassing van verhoudingsgewijs hoge doses. Zulke bijwerkingen komen ook voor bij toepassing van de 'traditionele' antihistaminica, maar de andere voor die

stoffen kenmerkende bijwerkingen, zoals sedering, visusstoornissen, vegetatieve bijwerkingen en overgevoelheidsreacties werden bij de toepassing van cimetidine in de gebruikelijke dosering tot nog toe niet gezien. Wél is melding gemaakt van het optreden van agranulocytose en beenmergremming enkele maanden na een vijf weken durende toepassing van cimetidine in de aanbevolen dosering; maar of hier sprake is van een oorzakelijk verband valt niet uit te maken.

De remming van de maagzuursecretie houdt aan zolang cimetidine wordt toegepast; daarna keert de produktie van maagzuur veelal terug tot het niveau dat voor de behandeling bestond. In het geval dat na het beëindigen van de behandeling de zuursecretie opnieuw bijdraagt tot het recidiveren van de klachten en de afwijkingen, zou de toediening van cimetidine moeten worden voortgezet of worden herhaald. Uit de schaarse gegevens valt echter niet op te maken of de langdurige toepassing van cimetidine mogelijkwijs nadelige gevolgen heeft; bij voorbeeld is niet bekend of een gebruik van langere duur aanleiding geeft tot afwijkingen van het bloed, of tot stoornissen van de pancreasfuncties en van het immuunsysteem.

## DE PLAATS VAN CIMETIDINE

De aandacht is thans vooral gericht op het gebruik van cimetidine bij de behandeling van ulcus duodeni en ulcus ventriculi. Over de vraag, welke plaats aan cimetidine kan worden toegerekend, heerst geen eenstemmigheid.

Omdat de pijn bij maag- en duodenumulcera verband houdt met het maagzuur, worden ter verlichting van de klachten vooral die farmaca gebruikt, die de zuurgraad in de maag verlagen (antacida) of die de secretiebevorderende invloed van de n. vagus tegengaan (anticholinergica).

Of hiermee de 'genezing' van het ulcus wordt bevorderd is nog steeds een open vraag.

Bij ulcuspatiënten die met cimetidine werden behandeld, is bij endoscopisch onderzoek vastgesteld dat de zweer tijdens de behandeling plaats had gemaakt voor een litteken. Recidieven bleven echter ook na deze behandeling

niet uit; wellicht geldt dit evenzeer als de toepassing van cimetidine lange tijd wordt voortgezet.

Genezing van de 'ulcusziekte' komt dan ook niet tot stand; de etiologie moge nog onopgehelderd zijn, wel is aanne- melijk dat naast factoren zoals hyper-

aciditeit vele andere - ook psychische - in het geding zijn, die niet worden beïnvloed door de genoemde farmaca. Het voortzetten van de behandeling met cimetidine langer dan bij voorbeeld vier weken - waarvan de risico's onbe- kend zijn - lijkt vooralsnog niet van voordeel en bovendien ongewenst.

<><><><><>

## 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  
S. Flikweert, Nijkerk

Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam  
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen  
J.F.A. Idema, de Wijk (Drenthe)  
Dr. W. de Jong, Utrecht  
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht  
L. Kuenen, Leiden  
Dr. H. Mattie, Leiden

Dr. Jan van der Meer, Rotterdam  
Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht  
Dr. J.P. Nater, Groningen  
Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen  
Dr. P. Siderius, Leidschendam  
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam  
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

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

*Copyright:* Geneesmiddelenbulletin

*Uitgave:* Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

*Verschijnt eenmaal per veertien dagen*