

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 15, nr 2

27 januari 1981

GENEESMIDDELEN BIJ CARA*

Chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) worden gekenmerkt door kortademigheid en/of hoesten en opgeven van sputum. Deze verschijnselen wisselen, niet alleen van patiënt tot patiënt, maar ook van het ene moment op het andere. De wijze waarop de ziekte zich presenteert kan daardoor variëren, hetgeen zijn weerspiegeling vindt in benamingen zoals asthma bronchiale, chronische bronchitis en astmatische bronchitis. Al deze ziektebeelden hebben echter één pathofysiologisch substraat, namelijk de min of meer reversibele, diffuse bronchusobstructie. Deze komt tot stand door contractie van de bronchiaalspijeren; voorts kunnen slijmvlieszwelling en toegenomen slijmproductie een rol spelen. In latere stadia van de ziekte kan bovendien elasticiteitsverlies van het longparenchym in het geding zijn.

De mate van obstructie bepaalt voor een groot deel de ernst van het ziektebeeld met de daarbij optredende complicaties. De behandeling is dan ook voornamelijk op deze obstructie gericht.

FACTOREN DIE KUNNEN LEIDEN TOT BRONCHUSOBSTRUCTIE

Diffuse bronchusobstructie kan worden geïnduceerd door:

- allergische reacties;
- een hyperreactief mechanisme.

Allergische reacties

Allergische reacties zijn de uiting van een immunologische verandering waarbij na contact met bepaalde al-

lergenen specifieke antilichamen worden gevormd.

Voorbeelden van allergenen (soortvreemde eiwitten, polysacchariden, haptenen + dragermoleculen) zijn:

- *inhalatie-allergenen* zoals huisstof, huisstofmijt, pollen, huidschilfers, veren, schimmels, houtsoorten, meelsoorten;
- *niet geïnhalede allergenen*: sommige medicamenten of metabolieten daarvan, voedingsbestanddelen zoals koemelk en kippe-eiwit.

Naar het tijdstip waarop de verschijnselen optreden onderscheidt men:

- *directe allergische reacties*; deze beginnen binnen 10 tot 20 minuten na het contact met de allergenen en houden ongeveer een uur aan;
- *late allergische reacties*; deze beginnen na ongeveer drie tot zes uur en houden soms 24 uur of langer aan. Ook is een combinatie van beide reacties mogelijk.

De specifieke antilichamen die zich na het contact met allergenen vormen zijn immunoglobulinen van het type IgE. Bij de directe allergische reacties hechten zij zich vooral aan de mestcellen en aan basofiele granulocyten in het bloed. Na het contact van deze met IgE beladen cellen en het allergeen komen 'mediatoren' vrij bijvoorbeeld histamine en het 'slow-reacting substance of anaphylaxis' (SRS-A).

Deze mediators leiden, hetzij rechtstreeks, hetzij via het autonome zenuwstelsel tot bronchoconstrictie, slijmvlieszwelling en hypersecretie.

*Dr A. Löwenberg in samenwerking met prof. dr N.G.M. Orie, prof. dr H.J. Sluiter en prof. dr K. de Vries

Het mechanisme van de late reactie is nog niet duidelijk. Waarschijnlijk spelen ook hierbij IgE, de mestcel en de basofiele granulocyt een belangrijke rol.

Sommige stoffen kunnen bronchusobstructie veroorzaken doordat ze rechtstreeks histamine en andere mediators vrijmaken uit de mestcel. Dit berust dus niet op een immunologische reactie. Voorbeelden van dergelijke 'histamineliberators' zijn: bepaalde geneesmiddelen zoals polymyxine, morfine, codeïne, chloordiazepoxide; röntgencontrastmiddelen; de teststof 48/80, toxinen, onder andere van insecten en slangen; voedingsmiddelen zoals kreeften en mosselen.

Het hyperreactief mechanisme

Met hyperreactief mechanisme wordt aangeduid dat bepaalde prikkels een sterkere bronchusobstructie teweegbrengen dan normaal kan worden verwacht. Dergelijke prikkels zijn bijvoorbeeld: warmte, kou, mist, rook, stof en virale infecties.

Ook bij bronchusobstructie door allergische reacties kan een zekere hyperactiviteit mede in het spel zijn. Waarschijnlijk berust het hyperreactief mechanisme op stoornissen van het autonome zenuwstelsel (verhoogde prikkelbaarheid). Bovendien zijn er aanwijzingen dat bij sommige CARA-patiënten de functie van de β_2 -receptoren is verminderd, waardoor de parasymptisch bepaalde, contraherende invloed overheerst.

BEHANDELING

Algemene aspecten van de therapie

Met de gedachte dat voorkomen beter is dan genezen, zal de behandeling in principe moeten bestaan uit de eliminatie van schadelijke prikkels, bijvoorbeeld allergenen en rook (sanering). Aangezien dit lang niet altijd uitvoerbaar is, moet men proberen vroeg in het ziekteproces in te grijpen, om complicaties met soms blijvende gevolgen te voorkomen, zoals: bacteriële infecties met *acute* (bronchitis, infiltraten, sepsis) en *chronische* (fibrose, bronchiëctasien) effecten, elasticiteitsverlies, respiratoire insufficiëntie en cor pulmonale.

In het hierna volgende wordt een overzicht gegeven van de beschikbare therapieën. Daarbij valt de nadruk op farmaca voor de profylaxe en behandeling van bronchusobstructie. Farmacologische beïnvloeding van het autonome zenuwstelsel, namelijk remming van de parasymphicus en activering van de sympathicus, speelt daarbij een belangrijke rol. Overige behandelingen zoals fysiotherapie, antibacteriële therapie en toediening van zuurstof blijven hier verder buiten beschouwing. Voor hyposensibilisatie (immunotherapie) wordt verwezen naar Gebu 12 (1978) nr 2.

*CROMOGLYCAAT**

De werking van cromoglycaat wordt toegeschreven aan stabilisering van de mestcelwand waardoor het vrijkomen van 'mediatoren' wordt geblokkeerd en het optreden van bronchusobstructie wordt voorkomen. Cromoglycaat heeft zelf geen anti-mediator-effect (antihistamine- of anti-SRS-S-activiteit), het heeft geen invloed op de fixatie van IgE aan de mestcel en werkt niet bronchusverwijdend. Het werkt alleen als het ten tijde van de allergeen-antilichaambinding aanwezig is, dat wil zeggen als het vóór de allergeen-expositie wordt toegediend.

Toepassing:

Per inhalatie als onderhoudstherapie indien een duidelijke allergische component aanwezig is, ter preventie zowel van directe als van late reacties. De werkingsduur is vier tot zes uur; de bescherming tegen continue expositie van allergenen (bv. huisstof) kan alleen worden gewaarborgd indien het minstens drie- tot viermaal daags wordt toegediend.

Bijwerkingen:

Cromoglycaat wordt gewoonlijk goed verdragen. Incidenteel ziet men irritatie van de keel, bronchusobstructie (door aspecifieke prikkeling?), sporadisch allergische reacties (van het type III) met ernstige afwijkingen onder andere van de longen en/of van het pericard.

*CORTICOSTEROÏDEN**

Corticosteroiden zijn effectief bij late allergische reacties; voorts zijn ze van nut voor het remmen van

* Voor de preparaten die bij de onderhoudsbehandeling worden toegepast, en voor de toedieningswijze en dosering, wordt verwezen naar de tabel (zie volgende aflevering)

microbiële ontstekingsreacties. Bij acute astmatische toestanden, met name die welke zijn ingeleid door infecties, zijn corticosteroiden een machtig wapen. Langdurig gebruik moet echter zoveel mogelijk worden vermeden wegens het risico van ernstige bijwerkingen. Bij langdurig gebruik van corticosteroiden is overleg met een specialist gewenst.

Toepassing

- Kortdurende stootbehandeling bij acute astmatische toestanden (vaak uitgelokt door virale infecties) en bij luchtweginfecties. De toedieningswijze is oraal of (in ernstige situaties) parenteraal. Vaak worden corticosteroiden gegeven te zamen met (β_2 -)sympathicomimetica en theofyllinederivaten. Omdat in deze situaties een bacteriële infectie kan optreden, is ter voorkoming of ter behandeling hiervan de toepassing van een antibacterieel middel gewenst.

- Onderhoudsbehandeling bij late allergische bronchusobstructieve reacties, bij recidiverende infecties en bij onvoldoende resultaat van andere behandelingen.

Bijwerkingen, restricties

Van de ernstige bijwerkingen die bij langdurige toepassing kunnen optreden worden hier slechts genoemd: osteoporose met eventuele fracturen, diabetes mellitus, hypertensie, maagzweer en -bloeding en bijnierschorssuppressie. Geregelde controle is daarom noodzakelijk. Met een alternerend doseringsschema (i.p.v. een dagelijkse dosis, een dubbele dosis om de andere dag) kan bijnierschorssuppressie worden verminderd.

De contraïndicaties vloeien voornamelijk voort uit wat onder 'bijwerkingen' is vermeld. Corticosteroiden mogen voorts niet worden toegepast bij sommige virusinfecties (o.a. herpesgroep) of bij actieve dan wel bij vroeger doorgemaakte tuberculose met uitgesproken restverschijnselen zonder dat voldoende medicamenteuze protectie wordt geboden.

Bij stress (operaties, infecties, shock, trauma) of bij verergering van CARA dient de dosis tijdelijk te worden verhoogd. Onder dergelijke omstandigheden kan zich namelijk een ernstige bijnierschorssinsufficiëntie

openbaren; ook kan een acute verergering van de bronchusobstructie ontstaan.

Bovendien dient rekening te worden gehouden met het feit dat na beëindiging van een onderhoudsbehandeling met corticosteroiden, de bijnierschorssuppressie nog wel een jaar kan blijven bestaan, hetgeen in stress-situaties aanleiding kan geven tot insufficiëntieverschijnselen. Derhalve moeten in deze situaties wederom tijdelijk corticosteroiden worden toegediend.

Bij braken of diarree dient de orale toediening te worden vervangen door de parenterale. In verband met het genoemde risico van bijnierschorssinsufficiëntie moet de toediening steeds geleidelijk worden beëindigd. Ook de patiënt moet weten dat het gebruik van deze medicijnen niet ineens mag worden gestaakt.

*CORTICOSTEROIDEN PER INHALATIE**

De laatste jaren zijn corticosteroiden ontwikkeld die per inhalatie kunnen worden toegediend, waardoor de kans op ongewenste verschijnselen aanmerkelijk kleiner is. Inhalatiecorticosteroiden worden uitsluitend als onderhoudsbehandeling toegepast, waarbij de indicaties dezelfde zijn als die van de preparaten die oraal of per injectie worden toegediend. Bij patiënten met ernstige CARA kan hiermee niet altijd worden volstaan en is een aanvullend orale toediening noodzakelijk. Het voordeel van de lokale therapie is dat het gebruik van de orale medicatie vaak kan worden verminderd.

Bij exacerbaties of in stress-situaties, moet men overgaan op toediening per os of per infuus. Een bijwerking van inhalatiecorticosteroiden is irritatie van keel en stembanden, soms veroorzaakt door candida-infecties. Deze kunnen onder andere met nystatine-zuigtabletten worden bestreden. Teneinde de kans op deze infecties te verminderen is het gewenst dat na het inhaleren de mond met water wordt gespoeld.

ACTH

ACTH-preparaten worden wel bij kinderen toegepast omdat ze de groei minder zouden remmen dan corticosteroiden. Ze kunnen alleen parenteraal

worden toegediend. Een enkele maal kunnen overgevoelighedsreacties optreden.

ANTI-HISTAMINICA*

De werkzaamheid van antihistaminica berust op een competitief antagonisme met histamine ten aanzien van zijn receptoren. Histamine kan daardoor geen contractie veroorzaken van de bronchiaalspiers. Het effect van antihistaminica bij CARA is in het algemeen beperkt. Dit komt waarschijnlijk omdat histamine slechts één van de bronchusvernauwende stoffen is die uit de mestcellen vrijkomen. Het nut van antihistaminica bij CARA berust meestal op de anticholinergische werkzaamheid (zie ANTICHOLINERGICA) die vele van deze preparaten in verschillende mate bezitten.

Toepassing

Onderhoudsbehandeling bij CARA indien een allergische component aanwezig is.

Bijwerkingen

Bijna alle antihistaminica hebben tevens een meer of minder sederende werking, waardoor onder andere de rijvaardigheid kan worden beïnvloed. Duizeligheid kan optreden door thiazinamium (zelden) en door promethazine (betrekkelijk vaak). Bij thiazinamium zijn, met name bij de toediening van 300 mg dragees, slikbezwaren beschreven met hevige pijn ter hoogte van het borstbeen en krampen in de bovenbuik door ulcera in de oesophagus. Bij de toediening per zepil veroorzaakt deze stof vaak irritatie en tenesmi; bij herhaalde intramusculaire injecties kunnen pijnlijke infiltraten optreden met ulceraties, chronisch huidinfecties en harde irreversibele fibrosing met verdwijnen van vetweefsel.

Een kortgeleden geïntroduceerd antihistaminicum zonder anticholinergische werking is *ketotifen*, dat voornamelijk ter preventie van astma-aanvallen wordt toegepast. Aan deze stof werd in een eerdere aflevering van het Geneesmiddelenbulletin aandacht besteed (14 (1980) nr 10).

In de eerstkomende aflevering volgen de anticholinergica, de sympathicomimetica, de xanthinepreparaten, de overige farmaca zoals expectorantia, de samenvatting en de tabel met enkele voorbeelden van farmaca voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen

CORRECTIE

De paginanummers 55, 56, 57 en 58 van Gebu 15 (1981) nr 1 moeten worden gewijzigd in 1, 2, 3 en 4

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Prof. Dr. E. van der Does, Rotterdam

Prof. Dr. A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk
Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
Prof. Dr. W. de Jong, Utrecht
Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
Prof. Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Prof. Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, J.H. de Haan, Prof. Dr. T. Huizinga, Mw H.H. Kortland-Brinkman, Dr. J.P. Nater

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen