

GENEESMIDDELENBULLETIN

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

Jaargang 15, nr 3

11 maart 1981

GENEESMIDDELEN BIJ CARA* (vervolg)

ANTICHOLINERGICA

Het indicatiegebied van de anticholinergica (b.v. oxyfenonium, en ook thiazinamium) is nog niet voldoende afgebakend ten opzichte van dat van de β -sympathicomimetica en van de xanthinepreparaten.

De werkzaamheid van anti-cholinergica bij CARA berust op remming van de parasymphathicus, met name de zogenaamde muscarinewerking hiervan. Dientengevolge overheerst de bronchusverwijdende activiteit van het sympathische systeem de bronchusvernauwende werking van de parasymphathicus.

Toepassing

Onderhoudsbehandeling bij:

- hyperreactiviteit ten aanzien van niet-allergische prikkels (mist, rook);

- bij ernstige obstructie door gebruik van β -blokkerende stoffen.

Bij patiënten met acute bronchusobstructie (astma-aanval) of met luchtweginfecties worden anticholinergica in het algemeen niet gebruikt omdat zij door hun indrogend effect het ophoesten van sputum kunnen bemoeilijken.

Bijwerkingen

Bijwerkingen vloeien voornamelijk voort uit het anticholinergische effect, zoals vermindering van bronchiaalsecretie met vorming van taai sputum waardoor de verschijnselen van bronchusobstructie kunnen verergeren. Dit kan ook de genezing van bacteriële luchtweginfecties ongunstig beïnvloeden. Verder kunnen optreden:

droge mond, verminderde visus door accommodatiestoornissen, obstipatie, tachycardie, mictieklachten, eventueel urineretentie (cave: prostaathypertrofie en glaucoom), erectie- en ejaculatiestoornissen.

ANTICHOLINERGICA PER INHALATIE

Het effect van anticholinergica per inhalatie op de bronchiaalboom is vergelijkbaar met de orale vorm.

Bijwerkingen

Een lokale bijwerking is een droge mond.

De algemene bijwerkingen zijn met inhalatie-anticholinergica geringer; zij kunnen daarom ook nog worden toegepast als orale of parenterale toediening is gecontraïndiceerd. Bij glaucoom en bij prostaathypertrofie blijft voorzichtigheid geboden.

SYMPATHICOMIMETICA

In dit artikel worden uitsluitend de β -sympathicomimetica genoemd. De werking ervan berust waarschijnlijk op activering van adenylcyclase. Door dit enzym wordt de synthese van cyclisch AMP gestimuleerd, hetgeen via efflux van calcium uit de spiercel leidt tot relaxatie van de bronchusmusculatuur.

Toepassing

- In acute situaties: acute bronchusobstructie (astma-aanval, luchtweginfecties).

- Als onderhoudsbehandeling bij slechts incidentele bronchusobstructieve klachten.

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

Bij acute bronchusobstructie ligt er, wegens de meestal snel optredende verlichting en het ontbreken van een indrogend effect, voor sympathicomimetica een duidelijk indicatiegebied. Bij herhaald gebruik kan echter gewenning ontstaan; het is niet denkbeeldig dat dit optreedt omdat de functie van de β_2 -receptoren is verminderd (zie eerder). Sympathicomimetica komen voor onderhoudsbehandeling dan ook alleen in aanmerking als anticholinergica of antihistaminica met anticholinergische werking zijn gecontraïndiceerd of als met deze stoffen onvoldoende effect wordt bereikt. Sinds enkele jaren echter zijn sympathicomimetica ontwikkeld die een meer selectieve werking op de bronchiaalspieren hebben waarbij het effect op hart en bloedvaten minder op de voorgrond treedt. De zgn. β_2 -sympathicomimetica (zie de tabel) verdienen bij de behandeling van bronchusobstructie de voorkeur boven de niet-selectieve β -sympathicomimetica.

De toedieningswijze is oraal, rectaal, subcutaan, intramusculair, intraveneus of per inhalatie (zie verder).

Bijwerkingen, restricties

Bijwerkingen zijn: hartaritmieën (o.a. tachycardie) tremoren en transpiratie. Bij bloeddrukverhoging, cardiovasculaire stoornissen en hyperthyreoïdie zijn sympathicomimetica doorgaans gecontraïndiceerd.

SYMPATHICOMIMETICA PER INHALATIE

Ook sympathicomimetica kunnen per inhalatie worden toegediend. Het effect treedt sneller op dan na orale toediening en houdt even lang aan. Een voordeel bij gebruik van inhalatiepreparaten is bovendien dat met veel lagere doses kan worden volstaan.

In het algemeen kan aan de patiënt zonder bezwaar een dosis-inhalator worden verstrekt. Wel moet worden gewaarschuwd tegen de risico's van ongelimiteerd gebruik. Dit kan namelijk leiden tot tachyfylixie en de daarmee samenhangende toxische werking op het hart. Waarschijnlijk is het toenemende gebruik van deze verstuivers (met niet β_2 -selectieve sympathicomimetica) de oorzaak geweest van de verhoogde sterfte die enkele jaren geleden in Engeland bij CARA-patiënten is

waargenomen. Bij het gebruik van β_2 -sympathicomimetica zijn deze risico's vermoedelijk kleiner.

Ook met deze stoffen is echter tachycardie waargenomen. Ze dienen daarom slechts incidenteel te worden toegepast. Goede instructies voor het gebruik en een waarschuwing om de voorgeschreven dosering niet te overschrijden zijn ook bij selectief werkende sympathicomimetica in deze vorm geboden.

XANTHINEPREPARATEN (VOORNAMELIJK THEOFYLLINEVERBINDINGEN)

De werking van deze preparaten berust waarschijnlijk op remming van het fosfodiësterase, waardoor de afbraak van cyclisch AMP wordt vertraagd.

Toepassing:

- Acute bronchusobstructie (astma-aanval, luchtweginfecties). Dit is het belangrijkste indicatiegebied.

Eventueel worden zij hierbij gecombineerd met β_2 -sympathicomimetica.

- Als onderhoudsbehandeling wanneer anticholinergica of antihistaminica met anticholinergische werking onvoldoende effect hebben.

De toedieningswijze is oraal, rectaal of intraveneus.

De resorptie van de voor oraal gebruik beschikbare xanthinepreparaten is verschillend. Goed geresorbeerd worden bijvoorbeeld microfijn theofylline en cholinetheofyllinaat (zie de tabel). Door middel van een orale stootdosis kan men trachten een snel effect te bewerkstelligen.

'Retardpreparaten' met hun vertraagde afgifte van de werkzame stof zijn hiervoor niet geschikt; deze zijn bedoeld voor de onderhoudsbehandeling.

Zowel het therapeutische als het toxische effect van xanthinepreparaten correleren vrij goed met de hoogte van de bloedspiegel. Een effectieve bronchusverwijding wordt in het algemeen waargenomen bij een bloedspiegel tussen 10 en 20 mg/l; een hogere spiegel geeft kans op intoxicatieverschijnselen. Bij een lagere spiegel (<10 mg/l) wordt doorgaans weinig effect op de bronchiaalboom gezien. Als bij orale onderhoudsbehandeling het resultaat onvoldoende is, is bepaling van de bloedspiegels bij theofyllinetherapie gewenst. Dit omdat de resorptie van individu tot individu

verschilt.

Tachycardie en kamerextrasystolie zijn redenen om de dosis te verlagen. Volgens recente opvattingen geeft rectale toediening geen gunstiger bloedspiegels dan orale toediening. Gewenning is bij het gebruik van deze preparaten niet waargenomen.

Bijwerkingen, restricties

Theofylline heeft een stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel. Bij orale toepassing is dit risico betrekkelijk gering. Wanneer de stof snel intraveneus wordt toegediend kunnen echter optreden: rusteloosheid, manische toestanden, delirium en convulsies, die soms de dood ten gevolge hebben.

Overdosering bij jonge kinderen - ook bij orale of rectale toediening - kan tot ernstige intoxicatieverschijnselen leiden zoals snelle pols, circulatiestoornissen en convulsies. Bij orale toepassing kunnen maagprikkeling zoals misselijkheid, braken, opgeblazen gevoel en maagpijn optreden.

Intramusculaire injecties zijn veelal uiterst pijnlijk. Toediening in de vorm van zetabletten veroorzaakt dikwijls tenesmi, pruritus ani en eczema ani.

Bij leverfunctiestoornissen, bij decompensatio cordis en bij gebruik van erytromycine is er een grotere kans op toxische verschijnselen; bij roken daarentegen treden lagere bloedspiegels op.

OVERIGE

Expectorantia zouden de expectoratie vergemakkelijken door het sputum minder taai te maken. Zij hebben bij CARA-patiënten een beperkt indicatiegebied. Joodkali bijvoorbeeld, kan wegens het secretiebevorderende effect van nut zijn voor een kortdurende toepassing; langdurig gebruik is wegens de bijwerkingen ongewenst.

Mucolytica kunnen de viscositeit van het sputum verminderen door afbraak van mucoproteïnen. De betekenis hiervan voor de praktijk staat echter nog niet vast.

Antitussiva zijn bij CARA-patiënten in het algemeen gecontraïndiceerd omdat zij de expectoratie belemmeren en daarmee bacteriële infecties in de hand kunnen werken.

SAMENVATTING

Bij de therapie van patiënten met CARA neemt de behandeling van bronchusobstructie een centrale plaats in. Op het gebied van de geneesmiddelen is er een ruime keus. Welke geneesmiddelen men zal toepassen hangt echter af van een aantal factoren.

- Wanneer er een duidelijke allergische component is: cromoglycaat en antihistaminica (met anticholinergisch effect), eventueel β_2 -sympathicomimetica of xanthinederivaten. Ook is ketotifen mogelijk van nut. Bij late bronchusobstructieve reacties kunnen tevens corticosteroiden worden gegeven.

- Wanneer er een duidelijke bronchiale hyperreactiviteit is: antihistaminica (met anticholinergisch effect) of anticholinergica, eventueel β_2 -sympathicomimetica of xanthinederivaten en/of corticosteroiden).

- Bij acute exacerbaties of luchtweginfecties: β_2 -sympathicomimetica, xanthinederivaten en corticosteroiden. Indien al orale corticosteroiden voor de onderhoudsbehandeling worden toegediend moet de dosis kortdurend worden verhoogd; in ernstige situaties moeten zij parenteraal worden toegediend.

Wegens het indrogend effect moet bij luchtweginfecties de toediening van anticholinergica en antihistaminica met anticholinergisch effect worden gestaakt.

- In acute stress-situaties (ongeval, operatie): tijdelijke dosisverhoging van eventueel toegediende orale corticosteroiden. Zonodig kan tot parenterale toediening worden overgegaan. Bij incidenteel kortdurende perioden van bronchusobstructie: β_2 -sympathicomimetica, eventueel te zamen met xanthinederivaten.

VOORBEELDEN VAN GENEESMIDDELEN BIJ DE ONDERHOUDSBEHANDELING VAN VOLWASSENEN			
(groepen van) geneesmiddelen	enkelvoudige preparaten	toedieningsvormen	dosering
CROMOGLYCAAT	Lomudal® (di-Na-zout)	spincappatroon à 20 mg voor inhalatie	1 inhalatie 3-4x daags
CORTICOSTEROÏDEN beclometason	Aldecin® (dipropionaat)	inhalator van 200 doses à 0,05 mg	2 inhalaties 3-4x daags
	Becotide® (dipropionaat)	dosis-aërosol van 200 doses à 0,05 mg	
prednisolon	Glistelone® (steaglaat)	tabl. 6,65 mg (komt overeen met 3,5 mg prednisolon)	5-15 mg daags of dubbele dosis om de andere dag
	Prednisolon FNA	tabl. 5 mg	
	Prednison FNA	tabl. 5 mg	
ANTICHOLINERGISCHE WERKZAME STOFFEN			
oxfenonium	Antrenyl® (bromide)	tabl. 5 mg	5-10 mg 2-3x daags
	Antrenyl duplex® (bromide)	drag. 10 mg (vertraagde afgifte)	
ipratropium	Atrovent® (bromide)	dosis-aërosol van 300 doses à 0,02 mg	2 inhalaties 3-4x daags
thiazinamium	Multergan®	drag. 100 en 300 mg	200-300 mg 3x daags (tijdens de maaltijd)
	Thiazinamium FNA	supp. 150 mg	150 mg 1-3x daags
ANTI-HISTAMINICA			
azatadine	Optimine® (maleaat)	tabl. 1 mg siroop 0,1 mg/ml	1 mg 2x daags
chlorofenamine	Polaramine® (waterstofmaleaat)	repetabs 6 mg tabl. 2 mg siroop 2 mg/5 ml	6 mg 2x daags 2 mg 3-4x daags
ketotifen	Zaditen®	caps. 1 mg tabl. 1 mg siroop 0,2 mg/ml	1 mg 2x daags
promethazine	Phenergan®	drag. 25 mg siroop 1 mg/ml	25-50 mg 's-avonds
	Promethazine FNA (chloride)	caps. 25 mg siroop 1,25 mg/ml	
B ₂ -SYMPATHICOMIMETICA			
fenoterol	Berotec® (bromide)	tabl. 2,5 mg drank 2,5 mg/5 ml supp. 7,5 en 15 mg dosis-aërosol van 300 doses à 0,2 mg	2,5-5 mg 3x daags 7,5 of 15 mg vóór het slapen 1-2 inhalaties 3-4x daags (max. 12 inhalaties/24 uur)
isoetarine	Numotac® (chloride)	tabl. 10 mg (vertraagde afgifte)	10 mg 3-4x daags
salbutamol	Ventolin®	tabl. 2 en 4 mg siroop 0,4 mg/ml dosis-aërosol van 200 doses à 0,1 mg rotacaps 0,2 en 0,4 mg voor inhalatie	2-4 mg 3-4x daags 1-2 inhalaties 3-4x daags (max. 8 inhalaties/24 uur) 1-2 inhalaties 3-4x daags
terbutaline	Bricanyl® (sulfaat)	tabl. 2,5 en 5 mg drank 0,3 mg/ml dosis-aërosol van 400 doses à 0,25 mg	2,5-5 mg 2-3x daags 1-2 inhalaties 3-4x daags (max. 8 inhalaties/24 uur)
tretoquinol	Inolin® (chloride)	tabl. 3 mg	3 mg 3x daags
XANTHINEDERIVATEN			
aminofylline (theofylline-ethyleen- diamine)	Aminofylline FNA	caps. 250 mg tabl. 100 mg drank 70 mg/ml supp. 45, 90, 180, 360 en 480 mg	200-300 mg 3x daags 240-480 mg 3-4x daags
	Euphyllin®	tabl. 100 mg supp. 360 mg	200 mg 4x daags 360 mg 2-3x daags
cholinetheofyllinaat	Cholegyl®	drag. 200 mg	200-400 mg 4x daags (stootdosis 600 mg)
	Dilasmyl®	drag. 200 mg	
theofylline	Antalby®	supp. 700 mg	700 mg 1-3x daags
	Theograd®	tabl. 350 mg (vertraagde afgifte)	350 mg 2x daags (om de 12 uur)
	Theolair®	tabl. 125 mg	125-250 mg 3-4x daags (stootdosis 375 mg)
	Theolair retard®	tabl. 175, 250 en 350 mg	350 mg 2x daags (om de 12 uur)

Gebufl'81

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

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

Verschijnt eenmaal per veertien dagen
Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne