

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 17, nr 8

15 juni 1983

IN DIT NUMMER OOK:

- Amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin®)
Waarom de verhouding 4:1?

SCOPOLAMINE TRANSDERMAAL BIJ REISZIEKTE

Preventie van reisziekte met scopolamine door middel van toediening via de huid met behulp van een pleister met gereguleerde afgifte

Eén van de functies van de epidermis is die van barrière: bescherming tegen verlies van vocht naar buiten en tegen indringing van stoffen naar binnen. De hoornlaag (stratum corneum) levert hiervoor de hoofdbijdrage. Is deze laag eenmaal gepasseerd dan ondervindt de penetrerende stof weinig obstakels meer. De penetratie begint met een adsorptie aan de oppervlakkige gelegen cellen, gevolgd door een diffusie door en een verdeling in het stratum corneum. De penetratiesnelheid is onder meer afhankelijk van de aard van de stof, de oplosbaarheid, het molecuulgewicht, de concentratie van de stof in het vehiculum, de verdelingsquotiënt tussen huid en vehiculum en de dikte en de toestand (bv. vochtigheid) van de hoornlaag. Penetratie van stoffen kan ook en bovendien sneller plaatsvinden via de talgklier- en zweetkliergangen, maar het oppervlak hiervan is relatief veel geringer.

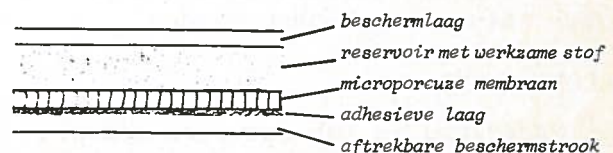
Van geneesmiddelen die voor een lokaal effect op de huid zijn bedoeld is de penetratie door de huid ongewenst, daar dan algemene effecten kunnen optreden. Als voorbeeld kunnen worden genoemd corticosteroïdzalven, al dan niet toegepast onder occlusie. Aan de andere kant kan van de penetratie door de huid gebruik worden gemaakt voor een 'systemisch' effect,

bijvoorbeeld met nitroglycerine in zalfvorm. Een andere mogelijkheid bestaat hierin, dat het geneesmiddel voor een algemeen effect in een reservoir met een pleister op de huid wordt aangebracht. Men spreekt dan ook wel van het transdermale therapeutische systeem (TTS).

DE PLEISTER MET GEREGULEERDE AFGIFTE

De pleister in casu bestaat uit een flexibel plastic schijfje met een contactoppervlakte van 2,5 cm² en een dikte van 0,2 mm. De schijf bestaat uit vijf lagen:

- een impermeabele achterzijde/bescherm laag;
- een reservoir met een onderhoudsdosis van de werkzame stof;
- een microporeuze polyester membraan met behulp waarvan het geneesmiddel geleidelijk wordt afgegeven;
- een adhesieve laag die de 'plakpil' op de epidermis vasthecht en die ook een oplaaddosis ('priming dose') van de actieve substantie bevat;
- een aftrekbare beschermstrook.



De microporeuze membraan van het besproken systeem is ongeveer tienmaal minder doorgankelijk dan de epidermis en bepaalt daardoor de snelheid waarmee het geneesmiddel door de huid kan penetreren. Hiermee worden verschillen in dosering tussen de patiënten vermeden. Het systeem geeft continu en met een gelijkmatige snelheid het geneesmiddel af gedurende een periode van enkele dagen. De concentratie in het bloed vertoont daardoor geen pieken of dalen maar blijft nagenoeg constant.

De wijze waarop het systeem functioneert kan het beste worden vergeleken met de werking van een intraveneus druppelinfuus. Ondanks de oplaaddosis in de kleeflaag begint het effect eerst enige uren na de applicatie. De pleister kan door de patiënt zelf worden aangebracht op de onbehaarde huid, bij voorkeur achter het oor. Op deze plaats vindt de beste resorptie plaats. Bovendien zijn de inter-individuele verschillen wat betreft de resorptie hier klein. Bij douchen en baden moet natuurlijk de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen.

Voordelen van transdermale toediening zijn:

- Na lokale applicatie komt de stof direct in de circulatie waardoor een eventueel 'first-pass'-metabolisme in de lever wordt vermeden.
- Er kunnen stoffen worden toegediend die, om welke reden dan ook, niet oraal kunnen worden gegeven.
- Het systeem is geschikt voor 'onbetrouwbare' patiënten (geriatrie, pediatrie).

Nadelen zijn:

- Lang niet alle stoffen zijn geschikt voor transdermale toediening. Het systeem is alleen geschikt voor stoffen die zowel hydrofiel als lipofiel zijn en die een molecuulgewicht hebben kleiner dan 800.
- De hoeveelheid geneesmiddel die met behulp van dit systeem kan worden toegediend is beperkt, zodat dit slechts kan worden toegepast voor in kleine doses werkzame geneesmiddelen. Gezien deze nadelen zal de transdermale toediening slechts in een beperkte mate toepassing kunnen vinden.

SCOPOLAMINE

In Nederland is tot dusverre één preparaat geregistreerd, waarbij van het

transdermale toedieningssysteem gebruik wordt gemaakt. Het betreft Scopoderm TTS®, een pleister die een dosis scopolamine bevat.

Werkingswijze

Scopolamine is effectief bij bewegingsziekten zoals wagen-, lucht- en zeeziekte. Het werkingsmechanisme van dit alkaloid is nog niet geheel duidelijk maar wordt toegeschreven deels aan een remming van de vestibulaire stimulatie (met als resultaat onderdrukking van de braakreflex) en deels aan een directe werking op het braakcentrum. Bij injectie of orale toediening van scopolamine ontstaat door de dan optredende hogere concentratie in het bloed, behalve het therapeutisch bedoelde anti-emetische effect, ook een reeks anticholinergische verschijnselen. Deze zijn onder meer: droge mond, bradycardie (lage doses), tachycardie (hoge doses), bloeddrukdaaling, visusstoornissen (mydriasis, accommodatiestoornissen) en slaperigheid. Soms ontstaan, voornamelijk in hoge doseringen, ook reacties zoals opwinding, rusteloosheid, hallucinaties of delirium.

Deze bijwerkingen vormen uiteraard een belangrijke hinderpaal voor de orale toediening van scopolamine. Dit kan in belangrijke mate worden ondervangen door scopolamine via een transdermaal systeem toe te passen. Het systeem bevat 1,5 mg opgelost scopolamine en wel 0,2 mg in de kleeflaag (oplaaddosis) en 1,3 mg in het reservoir.

Farmacokinetiek

Vanuit de oplaaddosis in de kleeflaag komt na 6-15 uur 140 microg vrij. Hiervan blijft 100 microg in de huid achter. De overige 40 microg komt in de circulatie. Daarna geeft het systeem gedurende ongeveer 72 uur gelijkmatig 5 microg per uur af. In totaal wordt er in drie dagen uit het systeem 0,5 mg scopolamine afgegeven.¹ Door meting van de in de urine uitgescheiden scopolamine is vastgesteld dat er binnen zes uur een evenwicht wordt bereikt tussen de geresorbeerde en uitgescheiden hoeveelheden. Nadat de pleister van de huid is verwijderd, daalt de plasmaspiegel gedurende enige uren toch nog slechts langzaam omdat het nog in de huid aanwezige scopolamine in de bloedsomloop terechtkomt.

Ervaringen uit de praktijk

Bij onderzoekingen naar de werkzaamheid van scopolamine transdermaal bij de preventie van zeeziekte bleek het hierbij significant meer effect te hebben dan placebo. Daarentegen werd dimenhydrinaat* per os (50 mg vóór en tijdens de zeereis) niet werkzamer bevonden dan placebo. De enige bijwerking van betekenis tijdens gebruik van scopolamine transdermaal was een droge mond.²

Verder is het effectief gebleken in de ruimtevaartgeneeskunde.^{3 4}

Bijwerkingen

Door de lage afgiftesnelheid worden de bijwerkingen van scopolamine meestal beperkt tot een verminderde speekselsecretie en een droge mond. De concentratie die noodzakelijk is voor de anti-emetische werking ligt maar weinig onder die waarbij de speekselsecretie wordt geremd. Deze bijwerking treedt vooral in het begin op als gevolg van een kleine concentratiestijging door de oplaaddosis. Ook zijn wel slaperigheid, lichte bloeddrukdaling, mydriasis (onscherp zien) en concentratiestoornissen gemeld.

Andere bijwerkingen die tot dusverre incidenteel in de literatuur werden beschreven zijn psychotisch gedrag en unilaterale mydriasis. De laatste bijwerking kan echter ook door contaminatie van het oog zijn veroorzaakt.

Contra-indicaties, interacties, voorzorgen

Over de risico's van toepassing tijdens de graviditeit zijn onvoldoende gegevens voorhanden: zwangeren en zogende moeders dienen daarom voor alle zekerheid geen scopolamine te gebruiken. Wegens gebrek aan gegevens tot dusver zijn ook kinderen beneden de 18 jaar voorlopig van deze behandeling uitgesloten.

Bij het besturen van voertuigen is, gezien de kans op slaperigheid en de genoemde visusstoornissen, terughoudendheid geboden. Zowel de werking als

de bijwerkingen van scopolamine worden versterkt door antihistaminica en andere middelen tegen reisziekte en door alcohol.

Een absolute contra-indicatie is overgevoeligheid voor scopolamine.

Om te verhinderen dat resten van de werkzame stof in de ogen geraken (hetgeen zou kunnen leiden tot een tijdelijk onscherp zien en verwijding van de pupillen) moeten na ieder contact met scopolamine de handen worden gewassen en als de pleister is verwijderd, ook de plek achter het oor.

Toepassing

Om een optimaal effect te bereiken, dient Scopoderm TTS® 6-15 uur vóór de aanvang van een reis op een onbehaarde droge plek achter het oor te worden aangebracht. Deze pleister kan 72 uur werkzaam blijven, maar kan uiteraard ook eerder worden verwijderd als de reis van kortere duur is. Als een langduriger effect nodig is, moet de pleister na 72 uur worden verwijderd en kan een nieuwe achter het andere oor worden aangebracht.

Bij toepassing gedurende meer dan een week is het aan te bevelen na elke periode van drie dagen één dag pauze in te lassen vóór het plakken van een nieuwe pleister. Dit dient om cumulatie in de huid te voorkomen. Omdat in de meeste gevallen adaptatie optreedt zal een dergelijke langdurige behandeling echter zelden nodig zijn. Verder is de samenstelling zodanig gekozen dat met één pleister tegelijk kan worden volstaan.

CONCLUSIE, PLAATSBEPALING

Met scopolamine in een transdermaal therapeutisch systeem wordt een nage-nog constante werkzame concentratie van scopolamine in het bloedplasma verkregen. Doordat de werkzame stof geleidelijk vrijkomt, is er minder kans op bijwerkingen dan bij orale en parenterale toedieningsvormen van scopolamine het geval is.

Literatuur

1. Shaw, J. & J. Urquhart Trends in Pharmacol. Sci. (1980) 8
Programmed, systemic drug delivery by the transdermal route.
2. Price, N.M. et al. Clin. Pharmacol. Ther. 29 (1981) 414
Transdermal scopolamine in the prevention of motion sickness at sea.
Price, N.M. et al. Clin. Ther. 2 (1979) 258
Transdermal delivery of scopolamine for prevention of motion-induced nausea in rough seas.

3. McCauley, M.E. et al. Aviat. Space Environ. Med. 50 (1979) 1108
Effect of transdermally administered scopolamine in preventing motion sickness.
4. Graybiel, A. et al. Aviat. Space Environ. Med. 53 (1982) 770
Antimotion-sickness efficacy of scopolamine 12 and 72 hours after transdermal administration.

AMOXICILLINE/CLAVULAANZUUR (AUGMENTIN®)

waarom de verhouding 4:1?

In een vorige aflevering (Gebu 16 (1982) nr 11) is een schets gegeven van amoxicilline + clavulaanzuur (Augmentin®).

In dat artikel werd vermeld dat clavulaanzuur als eerste een belangrijke nieuwe ontwikkeling vertegenwoordigt op het terrein van de antibiotica: de toepassing van stoffen die de enzymen remmen waarmee bacteriën bepaalde antibiotica kunnen inactiveren. De toevoeging van deze enzymremmers heeft tot gevolg dat de betrokken bacteriën voor deze antibiotica weer gevoelig worden. Augmentin is aanvankelijk beschikbaar gekomen als amoxicilline/clavulaanzuur in de gewichtsverhouding 2:1. Een nadeel van deze verhouding is dat bij toepassing van hoge doseringen per os hinderlijke bijverschijnselen van de tractus digestivus optreden zoals diarree. De voornaamste oorzaak hiervan is clavulaanzuur. In verschillende centra is waargenomen dat het oraal toedienen aan volwassen patiënten van meer dan 3 x 250 mg clavulaanzuur per etmaal een sterke stijging veroorzaakt van de frequentie van bovengenoemde gastro-intestinale reacties (o.a. Mashimo, 1982). Met het oog hierop is destijds van fabriekswege geadviseerd

de combinatie met de 2:1-verhouding te gebruiken in een dosering bij volwassenen van 3 x per etmaal 250/125 mg, hetgeen overeenkomt met een dagelijkse hoeveelheid van 375 mg clavulaanzuur; derhalve ruim beneden de grens van het optreden van excessieve intestinale prikkelingsverschijnselen. Een dosering van 750 mg amoxicilline per etmaal is niet altijd toereikend voor het verkrijgen van een optimaal resultaat. Zoals in bovengenoemde aflevering werd vermeld kan dit bezwaar worden ondervangen door amoxicilline afzonderlijk bij te geven. De behandeling wordt daardoor echter wat omslachtig.

De fabrikant is nu aan genoemd bezwaar tegemoet gekomen door alle toedieningsvormen van Augmentin in de gewichtsverhouding 2:1 te vervangen door overeenkomstige specialités in de verhouding 4:1. Daardoor zijn thans verkrijgbaar: tabletten 500/125 mg; sachets 250/62,5 mg en suspensies 125/31,25 mg per 5 ml. Geadviseerd wordt nu een volwassen patiënt te behandelen met een dosering van 3 x per etmaal 1 tablet 500/125 mg (375 mg clavulaanzuur), welke hoeveelheid nodig kan worden verdubbeld.

Kinderen ontvangen naar rato van hun leeftijd en lichaamsgewicht lagere doseringen in de vorm van de suspensie of als sachet.

Augmentin in de verhouding 2:1 is inmiddels uit de handel genomen.

De vraag kan worden gesteld of de lagere dosering clavulaanzuur verantwoord is met het oog op een volledige neutralisering van de hoeveelheid β -lactamasen die bacteriën in een infectiehaard kunnen produceren. Deze vraag kan in bevestigende zin worden beantwoord in de gevallen dat deze β -lactamasen voor clavulaanzuur goed gevoelig zijn (zoals in het vorige artikel is beschreven, vormen bepaalde bacteriesoorten enzymen die niet gevoelig zijn). Voor een volledige blokkering van de enzymatische afbraak van amoxicilline ter plekke van de infectie is een concentratie van 2 mg clavulaanzuur per 1 meestal toereikend (documentatie van de fabrikant); bij de geadviseerde dosering van Augmentin (4:1) is deze concentratie in het bloed en de urine ruimschoots bereikbaar.

Omtrent de plaats van Augmentin onder de antimicrobiële farmaca wordt nog het volgende opgemerkt. Het lijkt niet verstandig dit middel ongelimiteerd bij infecties toe te passen. Het is namelijk niet uit te sluiten dat hierdoor de kans op resistentievorming voor clavulaanzuur wordt verhoogd. Wel kan aan deze bacteriologisch héél actieve en weinig schadelijke combinatie een belangrijke plaats worden toegekend indien is vastgesteld dat de betrokken bacteriën hiervoor gevoelig zijn, maar niet meer voor alléén amoxicilline of andere penicillinen. Dit betekent derhalve dat faciliteiten beschikbaar moeten zijn voor een goede

bacteriologische diagnostiek. In de huisartspraktijk is dit meestal moeilijk uitvoerbaar. Van dit onderzoek zou kunnen worden afgezien indien bekend is dat in een bepaald gebied resistente stammen vóórkomen en het aannemelijk is dat de patiënt hiermee is besmet. Verder dient men in zijn overweging te betrekken of niet andere antibiotica eerder in aanmerking zullen komen. Zo ligt het meer voor de hand infecties door penicillinasevormende stafylokokken met flucloxacilline (Floxapen®) te behandelen dan met een combinatie zoals Augmentin. Eerstgenoemde stof heeft namelijk een smal antibacterieel spectrum, terwijl Augmentin moet worden gerekend tot de stoffen met een brede werking. Een potentieel risico van het toepassen van breedspectrum antibiotica is verschuiving in de colonflora en kans op ontwikkeling van superinfecties.

Samenvattend kan men zeggen dat Augmentin in de gewijzigde samenstelling een aanwinst is, mits aan een aantal voorwaarden wordt voldaan. Onbepaalde toepassing zou er namelijk toe kunnen leiden dat resistentie ontstaat en dat dus de waarde van dit middel verloren gaat. Het blijft daarom raadzaam het uitsluitend toe te passen wanneer bacteriologische diagnostiek is verricht of indien op epidemiologische gronden kan worden verwacht dat de betrokken bacteriën resistent zijn geworden tegen amoxicilline (en andere penicillinen). Het uit routine toepassen van Augmentin in de huisartspraktijk moet dan ook worden ontraaden.

Literatuur

Mashimo, K. in: The results of clinical studies with BRL 25000 (Augmentin) in Japan, 227-239. Proc. Int. Symp. Augmentin, Excerpta Medica, Amsterdam 1982.

CORRECTIE

Van het artikel 'Ranitidine versus cimetidine' in Geneesmiddelenbulletin 17 (1983) nr 4 is op pagina 21, onderaan de eerste kolom onder de titel 'Overzicht van de eventuele nadelige gevolgen van de behandeling', een deel van de tekst weggefallen.

Hieronder volgt de ontbrekende tekst:

Maskering van de symptomen bij maagcarcinoom

Cimetidine en ook ranitidine beïnvloeden de klachten veroorzaakt door maagcarcinoom. Het verdwijnen van de symptomen kan daarom de werkelijke aard van de aandoening maskeren. Goede diagnostiek voor en tijdens de behandeling met deze middelen is essentieel.

Verondersteld verband met het ontstaan van maagcarcinoom

In de Engelse medische literatuur verschenen verontrustende mededelingen dat cimetidine in sommige gevallen de oorzaak zou zijn van maagcarcinoom. In de meeste beschreven gevallen was

Het BUREAU BIJWERKINGEN GENEESMIDDELEN is verhuisd. In verband hiermee was het niet te voorkomen dat het telefoonnummer moest worden gewijzigd.
Het *nieuwe telefoonnummer* is: 070 - 998751
Het *postadres* is hetzelfde gebleven: Postbus 439, 2260 AK LEIDSCHENDAM

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Dr H.A. van Geuns, Leidschendam	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam	Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen	Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam	Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
	Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Dr P. Siderius, Leidschendam
	Dr J. Lubsen, Rotterdam	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
	Dr H. Mattie, Leiden	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur