

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 18, nr 3

17 februari 1984*

IN MEMORIAM PROF. DR T. HUIZINGA (1 augustus 1911 - 9 februari 1984)

Op 9 februari jl. is, na een langdurige ziekte, overleden prof. dr T. Huizinga, oud-voorzitter van de Redactiecommissie en Adviesraad van het Geneesmiddelenbulletin.

Nog onlangs is in deze kolommen aandacht besteed aan zijn terugtreden uit bovengenoemde functies. Van de vele taken die hij tijdens zijn werkzame leven heeft verricht, was de behartiging van de belangen van het Geneesmiddelenbulletin er één die hem na aan het hart lag, ook ná zijn aftreden als voorzitter.

Hij kenschetste het Geneesmiddelenbulletin terecht als: 'de enige werkelijk onafhankelijke bron van voorlichting over geneesmiddelen uitgegeven door de overheid'. Wij hopen op de ingeslagen weg te kunnen voortgaan omdat het Geneesmiddelenbulletin door velen, die bij de farmacotherapie zijn betrokken, hoog wordt geschat.

Het is de verdienste van Huizinga geweest hieraan in belangrijke mate te hebben bijgedragen.

Wij zullen zijn inzicht en bezielende invloed zeker missen.

Namens de Adviesraad, Redactiecommissie, -staf
en -secretariaat,

E. van der Does, voorzitter.

MUCOLYTICA BIJ AANDOENINGEN VAN DE LAGERE LUCHTWEGEN**

Bij patiënten met aandoeningen van de lagere luchtwegen, zoals chronische a-specifieke respiratoire aandoeningen (CARA), bestaat soms een duidelijke behoefte de hoeveelheid en samenstelling van het bronchussecreet therapeutisch te beïnvloeden. Voor dit doel worden thans verschillende middelen aanbevolen - de zogenoemde mucolytica - die oraal, per inhalatie of intratracheaal kunnen worden toegediend. Hiertoe worden gerekend broomhexine, acetylcysteïne, carbocisteïne en mesna (zie tabel).

Hypersecretie vormt samen met bronchospasme

en hyperemie (oedeem) een trias. Het aantal patiënten dat werkelijk overvloedig en taai sputum produceert, is echter beperkt. Wel kunnen door bijkomende factoren, zoals emfyseem of bronchiëctasieën, die het ophoesten van het sputum nadelig beïnvloeden, soms ernstige problemen met de ademhaling ontstaan.

Primair is de behandeling van het grondlijden. Pas daarna kan eventueel het toedienen van mucolytica worden overwogen. Alleen in die gevallen waarin het grondlijden niet of niet effectief kan worden behandeld (b.v. inoperabel carci-

* Bijgewerkt tot 26 maart 1984

** Prof. dr J.D. Bleeker, prof. dr H.J. Sluiter en drs E.Th. Edens, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

noom), zouden mucolytica primair kunnen worden toegepast. De bedoeling van dit artikel is om na te gaan in hoeverre de toepassing van mucolytica bij lage luchtwegaandoeningen doelmatig is. Daartoe zal eerst een bespreking worden gewijd aan de eigenschappen van het respiratoire slijmvlies.

HET 'TAPIS ROULANT'

Respiratoir slijmvlies is histologisch een meerrijig trilhaarepitheel, waarin naast trilhaarcellen mucusproducerende slijmbekercellen voorkomen. Samen met de submukeuze klieren vormen deze slijmbekercellen een ongeveer 13 microg dikke mucuslaag op de oppervlakte van het slijmvlies. Door de gecoördineerde slagbeweging van de trilharen op de trilhaarcellen wordt onder normale omstandigheden deze slijmlaag langs de oppervlakte voortbewogen in de richting van de larynx en de ingang van de slokdarm met een snelheid van ongeveer 0,5-1 cm per minuut: hoe dichter bij de larynx, hoe sneller. De laag wordt als het ware glad getrokken. De totale oppervlakte van het respiratoire slijmvlies, blootgesteld aan de ademhalingslucht, is groot, ongeveer 60 m².

Dit 'tapis roulant' werkt onder normale omstandigheden zeer efficiënt en vormt een belangrijke dynamische barrière tegen het binnendringen van schadelijke bestanddelen en bacteriën uit de ademhalingslucht.

Ook de samenstelling van de mucus is een essentiële factor in deze barrière. Mucus bestaat voor 95% uit water, voor het overige grotendeels uit glycoproteïnen; dit zijn zeer lange moleculen, die voor een viskeus-elastisch karakter zorgen.^{1 2} Mucus is in staat relatief grote hoeveelheden water te binden en gemakkelijk ook weer af te staan. Daarnaast vinden we er in: afweerstoffen, zoals lysozymen, proteaseremmers en immunoglobulinen, met name het 'secretory IgA'.

STOORNISSEN VAN DE FUNCTIE VAN HET TAPIS ROULANT

De functie van het respiratoire slijmvlies, met name het tapis roulant-effect, kan enerzijds worden verstoord door een afwijkend gedrag van de trilhaarcellen en anderzijds door verandering in de hoeveelheid en de samenstelling van de mucus. Enkele oorzaken die kunnen leiden tot een afwijkend gedrag van het trilhaarepitheel zijn:

- uitdroging van het slijmvlies door een langdurig blootstellen aan te droge lucht (centrale verwarming);
- een te hoge of een te lage pH van inhalatie- of instillatievloeistoffen; deze moet liggen tussen 6,5 en 7,5;³
- een te hoge of te lage osmolariteit, bijvoorbeeld het opsnuiven van een niet-isotonische keukenzoutoplossing;
- toxische beschadiging onder andere door tabaksrook, cocaïne, menthol of teerprodukten;
- traumatische beschadiging, zoals bij broncho-

scopie, langdurige intubage, waarbij vooral het schuiven van de tube ernstige schade kan veroorzaken, anastomose-problematiek na 'sleeve-resection', maar ook bij narcose met 'jet ventilation' treedt beschadiging op door de sterke, vaak te droge luchtstroom.

Ziekten die aanleiding kunnen geven tot verandering in de hoeveelheid en de samenstelling van de mucus zijn bijvoorbeeld:

- CARA (te veel secreet);
- influenza, in het beginstadium (te weinig secreet);
- astma en mucoviscidose (te taai secreet dat door de trilharen niet goed kan worden verplaatst);
- longoedeem (te dun secreet dat te weinig cohesie heeft om door de trilhaarslag te kunnen worden getransporteerd).

Behalve door het tapis roulant zal reiniging van de lagere luchtwegen mede worden bereikt door produktief hoesten.

Hiertoe is echter een andere mate van visco-elasticiteit van het bronchussecreet vereist dan voor het tapis roulant-effect. Fysiotherapie kan de bronchusreiniging door ophoesten ondersteunen.

Onder pathologische omstandigheden, bijvoorbeeld bij een luchtweginfectie, zal het bronchussecreet een sterk gevarieerde samenstelling vertonen door bijmenging van transsudaat, van exsudaat en van levende en dode cellulaire elementen. Bovendien kunnen, door afsluiting van kleinere bronchi met taaie slijmproppen, perifere delen van de bronchiaalboom niet meer bereikbaar zijn voor inhalatietherapie. Bij de keuze van de therapie en bij de beoordeling van het resultaat zal men hiermee rekening moeten houden.

MEDICAMENTEUZE BEINVLOEDING VAN HET TAPIS ROULANT

Geneesmiddelen die worden toegepast met het oogmerk de samenstelling en hoeveelheid van het bronchussecreet in gunstige zin te beïnvloeden moeten aan bepaalde eisen voldoen:

- ze moeten de trilhaarfunctie niet belemmeren (pH, osmolariteit);
- ze moeten de samenstelling van het bronchussecreet in gunstige zin beïnvloeden, zowel ten behoeve van het tapis roulant als ten profijte van het hoesten.

Dit is geen geringe opgave, als men de grote variatie in het bronchussecreet bij verschillende luchtwegaandoeningen in aanmerking neemt.

De werking van mucolytica

Mucolytica beogen de visco-elasticiteit van bronchussecreet te verlagen, onder andere door bepaalde bindingen in de zeer lange molecuulketens van de glycoproteïnen af te breken en de ketens te fragmenteren. Hierdoor zouden de 'clearance' (de bronchusreiniging door het mucociliaire transport) en het hoesten worden bevorderd. Ze kunnen hetzij per os, hetzij lokaal, door instilla-

tie (intratracheaal) of door middel van een aërosol, worden toegediend.

De aërosol vereist, wil men werkelijk perifere delen van de bronchiaalboom kunnen bereiken, goede apparatuur. De soms aangeboden handvernevelaar of eenvoudige verstuivers produceren wel eens een zodanige deeltjesgrootte, dat het merendeel van de nevel reeds boven de stemspleet op de wand neerslaat. Een dergelijk toediening is ondoelmatig. Bovendien kan een bronchospasme optreden, vooral wanneer de osmolariteit of de pH van de gebruikte vloeistof niet aan eerder genoemde eisen voldoet. Zoals reeds aangeduid, zullen soms perifere delen van de bronchiaalboom door blokkade van slijmpropfen niet bereikbaar zijn.

De resorptie van de per os toegediende mucolytica is goed; ook blijken ze goed in het longparenchym te penetreren.⁴ Verder blijken mucolytica - en dit is natuurlijk alleen van belang voor de aërosolen - geen duidelijk nadelige invloed te hebben op de trilhaarfunctie, mits de aërosol voldoet aan de eisen wat betreft pH en osmolariteit.⁵

Beoordeling van het effect van mucolytica

Bij de beoordeling van het resultaat van het toegediende medicament wordt blijkens de literatuur veelal gebruik gemaakt van sputum. Sputum is een mengsel van opgehoest bronchussecreet en speeksel.

Als criteria gebruikt men de hoeveelheid en de consistentie, vaak ten onrechte aangeduid als viscositeit of visco-elasticiteit. De hoeveelheid kan, door de bijmenging van speeksel en het onvermijdelijke partieel inslikken, echter geen juist criterium zijn. Ook de samenstelling is door de toevoeging van glycoproteïnen uit het speeksel veranderd. Visco-elasticiteit van zuiver bronchussecreet blijkt uit een onderzoek bij patiënten die laryngectomie hebben ondergaan, in de loop van de dag te variëren. Bovendien verandert de visco-elasticiteit na het ophoesten in korte tijd zeer snel. Ook de wijze van bepalen en de te gebruiken apparatuur zijn voor deze niet-homogene vloeistof zeer kritisch. Dit alles maakt, dat gegevens op basis van sputumonderzoek, en zeker van verzameld sputum over langere tijd, met de grootste reserve moeten worden beoordeeld. Wel kan bronchus-clearance-onderzoek, bijvoorbeeld met behulp van met technetium (99m) gemerkte partikels, waardevolle aanwijzingen geven over de snelheid van het mucus-transport.⁶⁻¹⁶ Het bezwaar is echter, dat de interin-

dividuele variatie zo groot is dat vergelijking tussen groepen niet goed mogelijk is. Per individu zijn de waarden wel redelijk constant en reproduceerbaar zodat slechts de resultaten van de medicatie bij één en dezelfde persoon enige informatie kunnen geven.¹⁰⁻¹⁴

Een ander belangrijk criterium om het therapeutisch resultaat mede te beoordelen is het longfunctie-onderzoek. Dit biedt een goede mogelijkheid het resultaat bij elke patiënt en bij verschillende groepen patiënten objectief te onderzoeken. Juist uit het longfunctie-onderzoek blijkt dat het effect van mucolytica niet uitkomt boven dat van placebo. Vooral bij de lokale behandeling met vocht per aërosol blijkt de toevoeging van mucolytica geen beter effect te hebben dan de toediening van het vocht alleen.¹⁷⁻¹⁹ In enkele onderzoeken leken de uitkomsten wel positief uit te vallen maar door de gebrekkige opzet ervan zijn hierover geen conclusies mogelijk.²⁰⁻²²

Tenslotte zou in enkele 'multicenter'-onderzoekingen zijn aangetoond dat bij patiënten met chronische bronchitis die waren behandeld met acetylcysteïne, minder exacerbaties zijn opgetreden dan bij degenen aan wie placebo was toegediend. Ook hier vertoonden de opzet en de wijze van beoordeling gebreken zodat de betekenis van deze uitkomsten in twijfel moet worden getrokken.²³⁻²⁴

BIJWERKINGEN EN INTERACTIES

Acetylcysteïne kan misselijkheid en exantheem veroorzaken, verder inactiveert deze stof in vitro penicillinen en cefalosporinen, hetgeen betekent dat deze middelen niet tegelijkertijd per aërosol moeten worden toegediend. Bovendien worden als bijwerkingen van mesna beschreven: misselijkheid, braken en exantheem en geeft broomhexine incidenteel aanleiding tot maagklachten.

CONCLUSIE

Goede criteria om het effect van mucolytica op de hoeveelheid en samenstelling van het bronchussecreet te beoordelen ontbreken. Verder zijn er geen aanwijzingen dat mucolytica meer effect hebben op de longfunctie dan een placebo. Op grond daarvan is er bij aandoeningen van de lagere luchtwegen voor het gebruik van deze middelen eigenlijk geen plaats.

Algemene oriënterende literatuur

Elstein M, Parke V in: Experimental medicine and biology. Mucus in health and disease. New York: Plenum Press, 1977: 89.

Tomasi TB in: The immune system of secretions. New Jersey: Prentice Hall Inc., 1976

Eur J Respir Dis 1980; 61 (suppl III).

Mucolytics and oral acetylcystein (symposiumverslag) waarin in het bijzonder:

Chodosh S. Mucus in the bronchi and respiratory pathophysiology, 35-36.

Discussion. Mucus and respiratory disease, 40-43.

Discussion. Round table on the biological properties of acetylcystein, 63.

Discussion. Round table on acetylcystein in chronic bronchitis, 111.

IN NEDERLAND VERKRIJGBARE MUCOLYTICA	
<i>generische namen</i>	<i>merknamen</i>
acetylcysteïne	Fluimucil® Mucocil® Mucomyst® Mucopect® acetylcysteïne FNA
broomhexine	Bendogen® Bisolvon® Broomhexinehydrochloride 'M-P'®
carbosissteïne	Bronchipect® Rhinathiol® Siroxyl® Solvepect® (ook Na-vrij) Pulmoclast®
mesna	Mistabron®

Gebu® 2'84

Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does
(voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk
H.A. van Geuns, Leidschendam

Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Prof. dr G.J. Kloosterman, Amsterdam
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr H. Mattie, Leiden
Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam

Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht
Dr P. Siderius, Voorschoten
Prof. dr H.K.A. Visser, Rotterdam
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

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

Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur