

44 **DE INHALATIE ALS TOEDIENINGSVORM VAN GENEESMIDDELEN**

PRIKBORD

45 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**
Salmeterol (Serevent®) β_2 -sympathicomimeticum bij CARA

46 **VARIATIES**
Nicotine (Nicotinell TTS®) ontwenningmiddel bij nicotineverslaving

46 **LET OP!**
Vaginale bloedingen met tibolon (Livial®)

47 **MAGISTRAAL**
Geen Ferri maar Ferro

47 **GVS IN HET KORT**
Wijzigingen per 1 september 1992

DE INHALATIE ALS TOEDIENINGSVORM VAN GENEESMIDDELEN*

Inleiding

Het inhaleren van geneesmiddelen wordt al sinds de oudheid toegepast. Omstreeks 1935 komen er aërosolen beschikbaar en in 1960 wordt de druk-aërosol geïntroduceerd. Inmiddels zijn ook droogpoederinhalatoren en vernevelaars op de markt gekomen. Inhalatietherapie wordt vooral bij CARA-patiënten toegepast. In dit artikel zal bij het geven van voorbeelden dan ook deze groep worden aangehaald. Andere behandelingen, zoals van *Pneumocystis carinii* pneumonie met pentamidine (Gebu 1991; 25 (4): 19-21) en van cystic fibrosis met inhalatie van antibiotica zullen niet aan bod komen. In dit artikel worden de voor- en nadelen van de verschillende toedieningsvormen aan de orde gesteld.

Geneesmiddeltoediening door middel van inhalatie heeft een aantal voordelen boven systemische toediening. Doordat het geneesmiddel direct op de plaats van werking komt, is er een snellere werking en is er minder geneesmiddel nodig, waardoor er meestal minder systemische bijwerkingen zijn te verwachten. Soms kan een geneesmiddel slechts per inhalatie worden toegediend.

Het inhaleren van geneesmiddelen is op zichzelf tegennatuurlijk. Een effectief afweermechanisme in de luchtwegen verhindert dat deeltjes diep doordringen in de luchtwegen. De eerste belemmering vormt de anatomie. Bij inademing moeten de deeltjes een 'bocht' om. Door het 'rechtuit' gaan zal directe impactie (neerslaan) plaatsvinden in de keelholte en bovenste luchtwegen. De deeltjes die niet neerslaan zullen uiteindelijk onder invloed van voornamelijk de zwaartekracht in de perifere luchtwegen terecht komen.

Het grootste gedeelte van de deeltjes blijkt neer te slaan in de keelholte (80-90%). Een verbetering van de efficiëntie van de inhalatie zal moeten worden gezocht in een vermindering van de impactie in de mond-keelholte en een toename van de sedimentatie in de perifere luchtwegen. Depositie van de deeltjes in de luchtwegen is enerzijds afhankelijk van eigenschappen van de deeltjes (grootte, aantal en zwaarte) en anderzijds van biologische eigenschappen (bouw en (patho)fysiologie van de luchtwegen en het inhalatiepatroon). De deeltjesgrootte is van groot belang voor de werkzaamheid. Deeltjes met een grootte tussen de 0,3 en 5 μm dringen door in de kleinere luchtwegen. Deeltjes < 0,3 μm worden weer uitgeademd, terwijl deeltjes > 5 μm neerslaan in de oropharynx.

Omdat de plaats van de receptoren onvoldoende bekend is, is het nog onduidelijk hoe diep het geneesmiddel in de bronchiaalboom moet doordringen. Voor β_2 -sympathomimetica zijn dat waarschijnlijk perifeer in de bronchiaalboom gelegen receptoren, voor anticholinergica centraal gelegen receptoren. Overigens ontstaat, zelfs bij

slechts 10% depositie in de luchtwegen, bij de gebruikte sterkten van de β_2 -sympathomimetica vaak al een maximale bronchodilatatie.

Het is belangrijk om bij inhalatiecorticosteroiden de impactie te verminderen ter preventie van orale candidiasis en heesheid. Alleen spoelen of gorgelen is niet voldoende om de corticosteroiden uit de mond-keelholte te verwijderen. Een maaltijd of een glas melk na de inhalatie is efficiënter. ■

De verschillende toedieningsvormen voor inhalatie

Er zijn tegenwoordig drie inhalatiesystemen beschikbaar: dosis-aërosolen, droogpoederinhalatoren en vernevelaars.

DOSIS-AËROSOLEN. Hierbij bevindt het geneesmiddel zich als suspensie of als oplossing onder hoge druk in een klein reservoir. Bij de suspensie is het geneesmiddel als fijn poeder verdeeld in het drijfgas, namelijk het chloorfluorkoolwaterstof freon, in combinatie met een oppervlakte actieve stof zodat zo min mogelijk aggregatie van geneesmiddelenkristallen plaatsvindt. Bij de oplossing bevindt het geneesmiddel zich in een homogene vermening met het oplosmiddel en het drijfgas freon. Het freon en het oplosmiddel verdampen, waarna kleine vloeistofdruppeltjes met daarin het geneesmiddel kunnen worden geïnhaleerd.

Het drijfgas komt met hoge snelheid vrij. Als gevolg hiervan slaat een groot deel van het geïnhaleerde geneesmiddel neer in mond-keelholte. Omdat, zodra de aërosol vrijkomt, tegelijk moet worden ingeademd om deze zo diep mogelijk in de luchtwegen door te laten dringen, hebben veel gebruikers coördinatieproblemen met dit tegelijkertijd inademen en vrijkomen van de aërosol. De beste techniek van het inhaleren bestaat uit de volgende stappen: de aërosol schudden voor gebruik, volledig uitademen, voordat de aërosol wordt ingedrukt langzaam beginnen met inademen (men sluit de lippen om het mondstuk en kan het hoofd iets naar achteren houden), vervolgens puffen en tegelijk rustig en gelijkmatig blijven inademen, de adem enige tijd vasthouden en uitademen. Zelfs als de inhalator optimaal wordt gebruikt zal waarschijnlijk niet meer dan maximaal 10-15% van het geneesmiddel in de kleinere luchtwegen terecht komen.

Een ander nadeel van de aërosol is het soms optreden van een 'koud freon'-effect. Na afgifte van de aërosol verdampst ongeveer 20% van het freon. Hierdoor koelt de rest van de aërosol af, waardoor de patiënt met de inspiratie stopt als de aërosol de achterzijde van de keel bereikt. Tevens kan bronchoconstrictie optreden. Verder is freon milieu-onvriendelijk; het draagt bij aan de aantasting van de ozonlaag. De ontwikkeling van drijfgassen voor gebruik in aërosolen die de ozonlaag niet aantasten, is in volle gang

*Dr M. Deenstra, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

maar resultaten kunnen niet voor 1995 worden verwacht. Voor zover dit bij de patiënt toepasbaar is, is het alternatief de droogpoederinhalator.

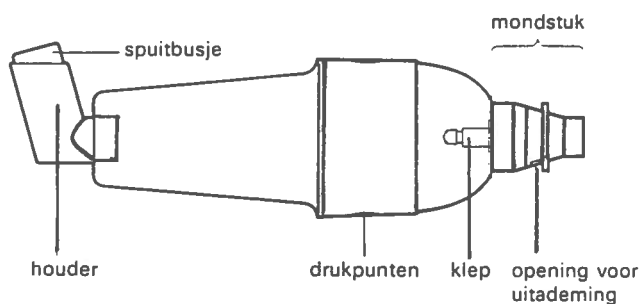


fig. 1 aërosol + inhalatiekamer

Hulpmiddelen bij de dosis-aërosolen. Om de snelheid van de deeltjes van de aërosol en daarmee de impactie te verminderen zijn diverse hulpmiddelen, die de afstand tussen verstuiver en de mond vergroten, ontwikkeld (tabel 1). Er zijn verlengde mondstukken te krijgen, die eigenlijk niet meer zijn dan (half) dichte buisjes. Bij een dicht buisje ontstaat tevens een klein reservoir waarin het geneesmiddel enige tijd blijft zweven, waardoor minder coördinatie nodig is. Sommige firma's bieden nog grotere reservoirs aan voor gebruik op hun producten. Dit zijn grote voorzet- of inhalatiekamers met een inhoud van ± 750 ml die de grootte en vorm van een rugbybal hebben met een één-weg inspiratieklep. Eén of twee pufjes aërosol worden in de inhalatiekamer gespoten waarna het geneesmiddel als een langzaam bewegende wolk blijft zweven. Grote deeltjes, die anders in de keelholte zouden neerslaan, slaan nu neer tegen de wand van de inhalatiekamer. De gebruiker kan met meerdere teugen rustig het geneesmiddel inademen.

De effectiviteit van de inhalatiekamer blijkt afhankelijk van de grootte en de vorm. Doordat deeltjes in een groter volume worden geïnhaleerd en grotere deeltjes sedimenteren in de kamer, ontstaat waarschijnlijk een betere perifere depositie. Een belangrijk nadeel van de hulpmiddelen is echter de omvang. Bij de verlengde mondstukken valt dit nog wel mee, vaak zijn ze opvouwbaar of uittrekbaar, bij de grote kamers is dit niet het geval. Helaas zijn de hier beschreven hulpmiddelen niet universeel toepasbaar voor alle aërosolen, al zijn soms verloopstukken verkrijgbaar.

Kinderen vanaf ± 3 jaar kunnen vaak goed overweg met een inhalatiekamer en kunnen in 5-10 rustige ademdeugten de aërosol voldoende inademen. Wel blijken jonge kinderen bij ernstige benauwdheid soms moeite te hebben om het klepje te openen bij de inademing. De twee helften van de kamer kunnen dan van elkaar worden gehaald en de helft met de dosis-aërosol over neus en mond worden geplaatst waardoor zonder weerstand kan worden ingeademd. Kinderen vanaf ± 6 jaar kunnen de dosis-aërosol zonder inhalatiekamers gebruiken.

Naast de inhalatiekamer is de 'auto-inhalator' geïntroduceerd. De auto-inhalator beschikt, als extra ten opzichte van de conventionele dosis-aërosol, over een mechaniekje dat de dosis door de inhalatie laat vrijkomen. Een

nadeel is de vrij harde klik, waarvan sommige patiënten kunnen schrikken waardoor zij de inspiratie voortijdig kunnen onderbreken. De auto-inhalator kan niet worden gecombineerd met een inhalatiekamer.

DROOGPOEDERINHALATOREN. Naast de dosis-aërosolen zijn droogpoederinhalatiesystemen ontwikkeld (tabel 2). Hierbij bestaan geen coördinatieproblemen tussen het vrijmaken en inhaleren van de dosis doordat het poeder wordt verstoven door de inhalatielucht. Droogpoederinhalatiesystemen bestaan uit een poederformulering, een doseersysteem en een inhalatie-apparaatje. Het poeder bevat het actieve bestanddeel in een gemicroniseerde vorm en vaak een drager of vulstof zoals glucose of lactose. De diameter van de deeltjes van deze vulstof is zo groot dat deze daardoor en vanwege het onvoldoende separeren van drager en geneesmiddel, voornamelijk neerslaan in de mond en de oropharynx.

tabel 1. AEROSOL TOEDIENINGSSYSTEMEN MET BESCHIKBARE HULPSTUKKEN

stofnaam	merknaam®	verlengd mondstuk	inhalatiekamer
beclometason	Becloforte Becotide		Volumatic Volumatic
budesonide	Pulmicort	Spacer	Nebuhaler
cromoglicinezuur	Lomudal Forte	Coördinator ¹	Fisonair ¹
fenoterol	Berotec	Aerotube	Aerochamber
ipratropium	Atrovent	Aerotube	Aerochamber
salbutamol	Aerolin Ventolin	Auto-inhalator niet te combineren met hulpmiddelen	Volumatic
terbutaline	Bricanyl	Spacer	Nebuhaler

1. Alleen rechtstreeks bij de fabrikant te bestellen

tabel 2. TOEDIENINGSSYSTEMEN VOOR DROOGPOEDERS

stofnaam	merknaam®	Inhalator	toedieningsvorm
beclometason	Beclometason Cyclocap Becotide Rotacap Becotide Rotadisk Clenil	Cyclohaler Rotahaler Diskhaler 'Multi-dose'-poederinhalator	capsules capsules blisters op schijf ingebouwd doseersysteem
budesonide	Pulmicort	Turbuhaler	ingebouwd doseersysteem
cromoglicinezuur	Lomudal Lotal Vicrom	Spinhaler inhaler Spinhaler	capsules capsules capsules
fenoterol	Berotec Inhalette	Inhalator Ingelheim	capsules
ipratropium	Atrovent Inhalette	Inhalator Ingelheim	capsules
salbutamol	Salbutamol Cyclocap Ventolin Rotacap Ventolin Rotadisk	Cyclohaler Rotahaler Diskhaler	capsules capsules blisters op schijf
terbutaline	Bricanyl	Turbuhaler	ingebouwd doseersysteem

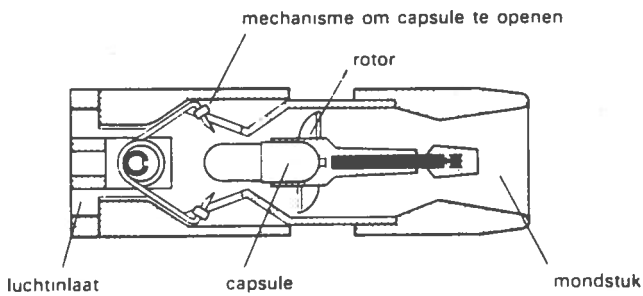


fig. 2 een droogpoederinhalator

Waarschijnlijk bereikt slechts 5-15% van het geneesmiddel de luchtwegen. Een lage inspiratiestroom zal de separatie verder doen verminderen en dus nog meer depositie in de oropharynx veroorzaken. Snelle inspiratie zal betere lediging geven, omdat een zekere mate van turbulente luchtstroom nodig is om de aggregaten van drager en geneesmiddel los te maken. De huidige inhalatie-apparaatjes zijn zodanig geconstrueerd dat deze al bij een lage inspiratiestroom een goede turbulente stroom mogelijk maken. De eerste droogpoederinhalatiesystemen waren bestemd voor eenmalige toediening. Hierbij wordt het geneesmiddel, gemengd met een lactosedrager, geïnhaleerd uit een harde gelatine capsule, nadat deze is doorgeprikt of uit elkaar is gevallen.

De verdere ontwikkeling van de gebruiksvriendelijkheid van de droogpoederinhalatiesystemen heeft geleid tot apparaatjes voor meervoudige toediening. Hierbij is nog een onderscheid te maken in apparaatjes met gevulde systemen, zoals blisters op een schijf en apparaatjes met een ingebouwd doseersysteem, waarbij geen drager meer wordt toegepast. Een nadeel is dat de patiënt niet meer merkt dat het zuivere geneesmiddel wordt geïnhaleerd, hetgeen soms onzekerheid kan veroorzaken over de vraag of er wel geneesmiddel wordt ingeademd.

Het probleem van de 'hand-longcoördinatie' is met de droogpoederinhalator opgelost. Daarentegen is de hoeveelheid geneesmiddel die beschikbaar komt afhankelijk van de inspiratiestroom, waardoor dit systeem niet geschikt is bij ernstige bronchusobstructie en bij kleine kinderen. Kinderen van 5-6 jaar kunnen in het algemeen al goed overweg met droogpoederinhalatie.

Ook bij droogpoederinhalatie kunnen het geneesmiddel zelf, de vulstoffen of de conserveermiddelen prikkelend zijn waardoor het systeem voor sommige patiënten ongeschikt is. Vocht kan het poeder doen klonteren: dus droog en koel bewaren.

VERNEVELAARS. Het gebruik van inhalatie als dosis-aërosol en droogpoeder heeft een grote vlucht genomen. Er zijn echter situaties waarbij deze toedieningsvormen onvoldoende werkzaam kunnen zijn, bijvoorbeeld bij ernstige bronchusobstructie, onvoldoende hand-longcoördinatie en toename van dyspnoe of hoesten na inhalatie. Ook zijn er geneesmiddelen die niet in een aërosol of poederinhalatie zijn te verwerken, zoals antibiotica en mucolytica. In dergelijke gevallen kan inhalatie van een vernevelde oplossing van het geneesmiddel uitkomst bieden.

Er zijn twee soorten vernevelaars voorhanden: de jet-vernevelaar en de ultrasone vernevelaar.

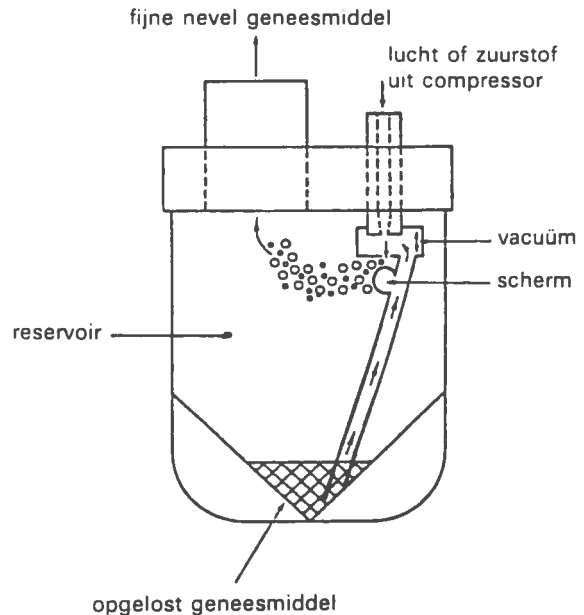


fig. 3 het principe van de jet-vernevelaar

Jet-vernevelaar. De nevel wordt verkregen door middel van het Venturi-principe, waarbij lucht of zuurstof uit een compressor door een nauwe opening wordt geperst. Er ontstaat een negatieve druk waardoor vloeistof wordt aangezogen en gemengd met de luchtstroom en wordt uitgeblazen als een wolk van druppeltjes.

De hoeveelheid en deeltjesgrootte van de nevel hangen af van het ontwerp van de vernevelaar en de kracht van de compressor en blijken te verschillen tussen de diverse merken en zelfs tussen exemplaren van eenzelfde type.

In vergelijking tot de ultrasone vernevelaar is de jet-vernevelaar eenvoudig geconstrueerd, weinig kwetsbaar, gemakkelijk te reinigen en relatief goedkoop in aanschaf en onderhoud. Nadelen zijn onder andere de grotere kans op verstopping van het Venturi-systeem, het relatief hoge geluidsniveau en het niet regelbaar zijn van de hoeveelheid geproduceerde nevel.

Ultrasone vernevelaar. Hierbij wordt de bodem van een vloeistofreservoir in snelle trilling gebracht door een hoog frequent kristal. Hierdoor komen kleine druppeltjes van de oplossing los en vormen een fijne nevel. De aard van de nevel is afhankelijk van de trillingseigenschappen van het apparaat. Hoe hoger de amplitude van het kristal des te meer deeltjes worden gegenereerd. Een hogere trillingsfrequentie (> 1 MHz) levert kleinere deeltjes op. Dit vereist echter een veel duurder kristal. Er is verschil tussen de diverse merken, maar over het algemeen is er met name wat de hoeveelheid grotere deeltjes betreft een hogere opbrengst dan bij de jet-vernevelaar. Voordelen van de ultrasone vernevelaar zijn het grotere bedieningsgemak, de regelbaarheid en de grotere opbrengst. Nadelen zijn de kwetsbaarheid van het kristal en de hoge prijs.

Opvallend is dat ondanks het verschillende mechanisme van de twee typen vernevelaars de geproduceerde nevel in kwaliteit en kwantiteit toch grotendeels overeenkomt. De prijs zal naast de andere vermelde factoren vooral de keuze bepalen. Hierdoor wordt in Nederland voornamelijk de jet-vernevelaar gebruikt. De eigenschappen van de verschillende vernevelaars worden door de fabrikanten onvoldoende aangegeven en de werking wordt niet goed gecon-

troleerd, zodat een gefundeerde keus niet valt te maken. De vernevelaars worden over het algemeen door de zorgverzekeraar aan de patiënt ter beschikking gesteld. Soms is het overleggen van een machtiging en een offerte van de fabrikant van de apparatuur noodzakelijk.

De nevel wordt tijdens rustige ademhaling geïnhaleerd uit een open buis of via een masker. Hierdoor kan ook een patiënt met ernstige bronchusobstructie gemakkelijk inhaleren. Ook bij het gebruik van een dosis-aërosol met inhalatiekamer is weinig handvaardigheid en geen hand-longcoördinatie vereist. Toch is het inhaleren via een vernevelaar vaak effectiever. Waarschijnlijk komt dit omdat bij het vernevelen veel hogere doseringen worden toegepast.

Er zijn echter duidelijk bezwaren aan het vernevelen met elektrische apparatuur verbonden.

- Vernevelen kost veel meer tijd.

- De nevel bij de ultrasone vernevelaars kan gemakkelijk besmet raken met micro-organismen. De vernevelaar moet regelmatig worden gereinigd en gedesinfecteerd,

hetgeen door de patiënt vaak niet goed wordt uitgevoerd.

- Vernevelaars zijn groot en afhankelijk van netspanning en kunnen dus minder gemakkelijk worden meegenomen (er is nu een draagbare vernevelaar beschikbaar gekomen).

- Conserveermiddelen kunnen bronchusirritatie veroorzaken. Dit kan juist bij CARA-patiënten aanleiding geven tot bronchoconstrictie. Deze nadelige effecten van conserveermiddelen moeten echter sterk worden gerelativeerd. In sommige gevallen kunnen, bij aangetoonde overgevoeligheid van de patiënt voor het conserveermiddel eenvoudige dosisoplossingen zonder conserveermiddel een uitkomst bieden. Nadeel van deze eenvoudige toedieningen is de hoge prijs.

- Vernevelaars kennen vaak een hoge depositie in het apparaat waardoor weinig geneesmiddel beschikbaar komt.

Met vernevelaars kunnen tegenwoordig de volgende geneesmiddelen worden verneveld: β_2 -sympathicomimetica, anticholinergica, cromoglicinezuur, antibiotica, mucolytica en corticosteroïden. ■

Conclusie en samenvatting

Er is tot nu toe geen inhalatiesysteem dat voor alle patiënten in alle situaties geschikt is. De depositie en de effectiviteit van aërosolen en droogpoederinhalatoren lijken in de meeste onderzoeken niet sterk te verschillen.

Meervoudige dosis poederinhalatoren zijn gemakkelijk in gebruik, maar de hoeveelheid geneesmiddel die beschikbaar komt is afhankelijk van de inspiratiestroom. Hierdoor zijn deze bij kleine kinderen en bij patiënten met zeer lage inspiratoire stroom, zoals bij ernstige bronchusobstructie, slechts beperkt bruikbaar. Ook hangt de beschikbare hoeveelheid geneesmiddel af van de vochtigheidsgraad van de omgevingslucht.

Voorlopig blijven dosis-aërosolen dus nodig. Wanneer

een patiënt, ook na uitgebreide instructie, moeite blijft hebben met de coördinatie bij het gebruik van een aërosol, kunnen inhalatiekamers of het gebruik van een auto-inhalator een oplossing bieden. Deze hulpmiddelen maken de medicatie duurder en moeten daarom slechts worden toegepast in speciale gevallen. Het gebruik van een inhalatiekamer is wel goedkoper dan vernevelen.

Vernevelaars moeten worden gereserveerd voor acute gevallen van ernstige bronchusobstructie, wanneer grote hoeveelheden geneesmiddel moeten worden toegediend. Voor chronisch gebruik kan men vaak ook uitkomen met een dosis-aërosol/inhalatiekamer. Daarnaast kan een vernevelaar nodig zijn voor die patiënten die niet goed kunnen inhaleren of niet goed kunnen omgaan met inhalatiekamers en poederinhalatie (jonge kinderen en ouderen). ■

Trefwoorden: inhalatie; dosis-aërosolen; vernevelaars; droogpoederinhalatoren

Stofnaam	Merknaam®
pentamidine	Pentacarinat

Literatuur algemeen

- Crompton GK. Inhalation devices. Eur J Respir Dis 1982; 63: 489-492.
- Crompton GK. New inhalation devices. Eur Respir J 1988; 1: 679-680.
- Morén F, Newhouse MT, Dolovich MB. Aerosols in medicine. Elsevier Science Publishers BV. ISBN 0-444-80610-5.
- Clark TJH, Cochrane GM. Bronchodilator therapy. Adis Press Limited. ISBN 0-86471-005-4.
- Newhouse MT. Metered dose pressurized aerosols and the ozone layer. Eur Respir J 1990; 3: 1232-1233.
- Newman SP. Nebuliser therapy: scientific and technical aspects. Draco AB (ed.) Lund Sweden 1989. ISBN 91-86058-23-1.

Geneesmiddelen bulletin

Onafhankelijk informatieblad over geneesmiddelen voor allen die deze voorschrijven of afleveren, onder verantwoordelijkheid van de Stichting Geneesmiddelenbulletin te Rijswijk.

Adviesraad: dr H. Mattie (voorzitter), Leiden; P.C.M. van den Berg, anesthesist, Amsterdam; prof. dr J.R.B.J. Brouwers, Heerenveen; S. Flikweert, huisarts, Nijkerk; prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen; dr D.E. Grobbee, Rotterdam; prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam;

dr J.V.T.H. Hamerlynck, Amsterdam; A.C.J. van der Hoeven, huisarts, Avenhorn; dr A.L.M. Kerremans, Helmond;

dr J. de Koning, Rijswijk; dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede; prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht; dr I.L.D. Nauta, Nijmegen;

mw. dr B.C.P. Polak, Rotterdam; prof. dr A.J. Porsius, Utrecht; R.W. Zaadnoordijk, tandarts/kaakchirurg, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; drs H. Buurma, Leiden; drs. W. Blijleven, Rijswijk;

mw. dr L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; dr J.W.A. van Loenhout, Amstelveen; prof. dr J.P. Nater, Groningen; mw. drs. M. Pannevis, Rotterdam

Redactiestaf-/secretariaat: prof. dr M.N.G. Dukes, drs. W.G.M. Toenders, drs. M.L. Bouvy (a.i.) / mw. J.J. Doorschodt-van der Steenhoven,

mw. M. Klopper, mw. H.G. Oetomo-Ratha. Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070)3360370, Fax (070)3360589

Uitgever: Wegener Tijl Medische Media, Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020)5182828, Abonnementen 06-0224222

Adreswijzigingen aan dit adres

Het Geneesmiddelenbulletin neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins

ISSN: 0304-4629

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



NIEUWE GENEESMIDDELEN

In deze rubriek worden nieuwe geneesmiddelen besproken, kort nadat ze zijn geregistreerd, of in de handel gebracht. Van sommige producten kan de plaatsbepaling slechts voorlopig zijn omdat nog relatief weinig bekend is over de veiligheid en effectiviteit. Toch menen we dat een vroeg commentaar van belang kan zijn voor de praktijk. Wanneer na verloop van tijd nieuwe gegevens daartoe aanleiding geven komen we op de eerste bespreking terug.

De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van september 1992, inkooprijzen excl. BTW.

Salmeterol

Serevent®25 Inhalator
Serevent®50 Rotadisks (Glaxo BV)
Dosis-aërosol 25 mcg/inhalatie;
inhalatiepoeder 50 mcg/inhalatie
β₂-sympathicomimeticum

Salmeterol (Serevent®) is net als formoterol (Foradil®) (zie Gebu Prikbord 1992; 26 (9): 42) een langwerkend β₂-sympathicomimeticum.

Salmeterol heeft dezelfde indicatie als formoterol: onderhoudsbehandeling bij bronchiaal astma die onvoldoende reageert op behandeling met inhalatiecorticosteroiden en zo nodig kortwerkende bronchodilatoren, alsmede van chronische bronchitis en emfyseem. In vitro wordt het vrijkomen van mediators zoals histamine, leukotriënen en prostaglandine D₂ uit mestcellen van menselijk longweefsel sterk en langdurig geremd. De klinische betekenis van een mogelijk anti-inflammatoir effect bij de mens is echter niet bewezen. Volgens de registertekst moet het dan ook in ieder geval bij asthma bronchiale altijd worden gecombineerd met inhalatiecorticosteroiden.

Het luchtwegverwijdende effect van salmeterol treedt na 15-20 minuten in en houdt evenals dat van formoterol circa 12 uur aan. In verband met de langzaam intredende werking dient bij een acute exacerbatie een kortwerkende β₂-agonist te worden toegepast.

In een dubbelblind onderzoek bij 667 patiënten met lichte tot matige astma werd salmeterol 50 mcg 2 dd vergeleken met salbutamol 200 mcg 4 dd, beide als dosis-aërosol. Tijdens het drie maanden durende onderzoek werd de profylactische medicatie in de vorm van corticosteroiden voortgezet. Salmeterol verbeterde de piekstroom en de symptomen beter dan salbutamol. In een dubbelblind onderzoek bij 12 patiënten werd dit resultaat bevestigd en werd geen tachyfylixie als reactie op β₂-stimulatie gevonden na

14 dagen behandelen met salmeterol.

In een kortdurend onderzoek bij 20 patiënten verminderde salmeterol de symptomen van nachtelijk astma en de daling van de piekstroom, maar deed deze niet volledig verdwijnen. De slaapkwaliiteit verbeterde door salmeterol 50 mcg 2 dd maar niet door 100 mcg 2 dd, wellicht als gevolg van een centraal stimulerend effect bij hogere doseringen.

Bij gebruik van 100 mcg 2 dd treden bijwerkingen, met name tremor en tachycardie, vrij frequent op. Bij zwangeren is het gecontraïndiceerd, omdat in proefdieren een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen is geconstateerd.

In tegenstelling tot formoterol kent salmeterol geen bewaarproblemen.

Plaatsbepaling

De plaats van salmeterol verschilt niet wezenlijk van die van formoterol. Salmeterol is wat het bronchusverwijdend effect betreft even effectief als de kortwerkende β₂-sympathicomimetica en formoterol. In de meest recente internationale consensusrapporten hebben de langwerkende β₂-sympathicomimetica een plaats gekregen bij matig tot ernstige astma, wanneer inhalatiecorticosteroiden en zo nodig kortwerkende β₂-sympathicomimetica onvoldoende werkzaam zijn. Dit geldt vooral wanneer nachtelijke klach-

ten, een grote variabiliteit van de piekstroom (> 20-30%) of het optreden van exacerbaties de problemen vormen. Er zijn echter geen gegevens die er op duiden dat nachtelijke astma-aanvallen geheel kunnen worden voorkomen. Met name bij patiënten met ernstige astma is het vrij frequent optreden van bijwerkingen, zoals tremor en tachycardie, bij doseringen van 100 mcg 2 dd een reden voor grote zorgvuldigheid. Een nadeel is, meer nog dan bij formoterol, de hoge prijs. Voor de inhalator is de dagprijs drie keer zo hoog als die van salbutamol.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	prijs 30 dagen	bijbetaling
salmeterol	Serevent			
	50 Rotadisks	100 mcg	99,75	
	25 Inhalator	100 mcg	75,65	14,60
formoterol	Foradil inh.	24 mcg	61,05	
salbutamol	Ventolin inh.	1600 mcg	25,56	

VARIATIES

Nicotine

Nicotinell TTS® 10, 20 en 30 (Ciba Geigy BV)

Pleisters met resp. 17,5, 35 en 52,5 mg nicotine

ontwenningmiddel bij nicotine-verslaving

Reeds enige jaren is nicotine bevattende kauwgom (Nicorette®) op de markt als hulpmiddel ter bestrijding van nicotine-onthoudingsverschijnselen na het stoppen met roken (zie Gebu 1988; 22 (5): 23-26). Deze kauwgom heeft in combinatie met een intensief programma van gedragsverandering wel enig effect. In een onderzoek in de huisartsenpraktijk zonder bijzondere begeleiding was het resultaat echter na 11 maanden niet significant verschillend van placebo: na nicotinekauwgom stopte 10% met roken, na placebo 7%. Volgens de fabrikant hebben de pleisters ten opzichte van de kauwgom een grotere effectiviteit door de constante nicotinespiegel, een groter gebruiksgemak, een kleinere verslavingskans en het voordeel van een duidelijk begin- en eindpunt van de behandeling. De vraag is nu of de pleister als toedieningsvorm inderdaad een vooruitgang is ten opzichte van de kauwgom.

Nicotinell TTS® zijn ronde pleisters die verkrijgbaar zijn in drie afmetingen, namelijk 10, 20 en 30 cm². Ze bevatten resp. 17,5, 35 en 52,5 mg S(-)-nicotine opgelost in Eudragit, en geven gereguleerd in 24 uur gemiddeld 7, 14 en 21 mg S(-)-nicotine door de huid aan het bloed af.

Er zijn geen onderzoeken waarin een pleister is vergeleken met kauwgom, maar er zijn wel enkele dubbelblinde onderzoeken waarin is vergeleken met placebo. In een groot onderzoek werd gedurende drie maanden behandeld met nicotinepleister 21 mg, 14 mg of 7 mg/24 uur (van een ander merk dan Nicotinell TTS®) of placebo, ondersteund door een intensief begeleidingsprogramma van groepsbijeenkomsten. Na zes weken was er ten opzichte van placebo geen significant verschil in de 7 mg-groep, wel in de 14 en 21 mg-groep. Na een half jaar was alleen in de 21 mg-groep het verschil

nog significant: 26% rookte niet meer tegen 18% in de placebogroep. In een ander onderzoek waarbij 16 weken werd behandeld, ondersteund met zeven afspraken van 20-60 minuten, werd behalve na een half jaar ook het resultaat na één jaar gemeten: 11% was volledig gestopt in de nicotine-groep en 2% in de placebogroep. Er is slechts één onderzoek in de huisartsenpraktijk verricht. Na drie maanden behandelen zonder extra begeleiding was het succespercentage met Nicotinell TTS® significant beter (36%) dan met placebo (23%). Na zes en na negen maanden was er echter geen significant verschil meer met placebo.

In principe kan de nicotinepleister soortgelijke bijwerkingen veroorzaken zoals die, welke kunnen optreden bij nicotinetoeediening in de vorm van roken. Men kan echter verwachten dat deze bijwerkingen van de pleister minder zullen zijn dan die van het roken vanwege de lagere en minder variabele plasmaspiegels van nicotine. In tegenstelling tot hetgeen bij de kauwgom het geval is, treden als bijwerking op de plaats van de pleister vaak jeuk en een lichte vorm van erytheem op. Af en toe kunnen onder meer vóórkomen ernstig erytheem, misselijkheid, maagklachten, verhoogde transpiratie en droge mond en keel. Behalve bij gegeneraliseerde huidaandoeningen is de pleister onder meer gecontraïndiceerd bij een groot aantal cardiovasculaire aandoeningen en tijdens de periode van zwangerschap en borstvoeding. Bij de FDA zijn 33 gevallen gemeld van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, waaronder hartaanvallen die in verband worden gebracht met de toepassing van nicotinepleisters. Bij 23 nader onderzochte patiënten bleek bij 17 (74%) van hen waarschijnlijk sprake te zijn geweest van een overdosering nicotine doordat, ondanks het gebruik van de pleister, toch werd gerookt.

Plaatsbepaling

De resultaten van de behandeling van ontwenningverschijnselen met nicotinepleisters zijn op de langere termijn even weinig indrukwekkend als die met de kauwgom. Eén jaar na begin van een vier maanden durende behandeling met de nicotinepleister aangevuld met een begeleidingsprogramma, is het succespercentage ongeveer 11%. Met placebo is dit 2%, een klein maar significant verschil. Onderzoek in de huisartsenpraktijk zonder bijzondere begeleiding liet na zes maanden geen significant verschil zien tussen Nicotinell TTS® en placebo. Een veel vóórkomende bijwerking op de plaats van de pleister is jeuk en een lichte vorm van erytheem. Bij diverse cardiovasculaire aandoeningen en bij zwangerschap en borstvoeding zijn de pleisters gecontraïndiceerd. Indien ondanks bovenstaande toch mocht worden besloten tot het voorschrijven van de pleisters, dan is een ondersteunend programma bij het stoppen en een nadrukkelijke waarschuwing voor het tegelijkertijd roken een absolute voorwaarde.

LET OP!

Vaginale bloedingen met tibolon (Livial®)

Tibolon (Livial®) is een synthetisch steroïd met progestagene en zwak oestrogene en androgene eigenschappen dat wordt toegepast bij de symptomatische behandeling van postmenopauzale opvliegingen en transpiratie. Het Britse 'Committee on

stofnaam	merknaam®	gem. dag-dosis	gem. kuur prijs	bijbetaling per kuur
nicotine	Nicorette	20 mg	218,40	
nicotine	Nicotinell TTS	14 mg	336,56	139,08

Safety of Medicines' heeft sinds april 1991 134 meldingen ontvangen van vaginale bloedingen die in verband worden gebracht met het gebruik van tibolon. Geen enkele was ernstig, maar tenminste 18 vrouwen ondergingen nader onderzoek. In meer dan 60% van de gevallen trad de bloeding binnen twee maanden na het starten met tibolon op, maar bij enkele patiënten pas na meer dan vier maanden therapie. In twee gevallen trad de bloeding op kort na beëindiging van de behandeling. Het BBG ontving twee soortgelijke meldingen van deze bijwerking. De stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) ontving acht meldingen. Het interval tussen het begin van het gebruik van tibolon en het ontstaan van de bloeding varieerde bij deze patiënten van drie weken tot 11 maanden.

Tibolon wordt continu toegepast. Door de constante oestrogene-progestagene werking komen onttrekkingsbloedingen niet voor. Wel kunnen op onvoorspelbare tijdstippen vaginale doorbraakbloedingen optreden. Dit kan leiden tot moeilijkheden bij de diagnose. Een bloeding in het begin van de behandeling is waarschijnlijk te wijten aan tibolon, in het bijzonder wanneer deze ophoudt na staken. Een bloeding die optreedt na enkele maanden behandeling óf steeds terugkeert óf blijft aanhouden, wordt veel minder waarschijnlijk door tibolon veroorzaakt en nader onderzoek kan dan zijn aangewezen.

Een bloeding valt eerder te verwachten bij vrouwen die minder dan één jaar in de postmenopauzale periode verkeren of die zijn overgeschakeld van oestrogeensubstitutie op tibolon.

Vaginale bloeding is een bekende, in de bijsluiters vermelde bijwerking van tibolon. Aan vrouwen bij wie de laatste, natuurlijke menstruele periode nog geen jaar geleden heeft plaatsgevonden, zou bij voorkeur geen tibolon moeten worden voorgeschreven.

MAGISTRAAL

Mixtura ferri saccharati: geen ferri maar ferro

Uit gebruiksgegevens is gebleken dat Mixtura ferri saccharati nog steeds wordt voorgeschreven. Deze drank bevat ferrioxidesaccharaat. Bij ijzerdeficiëntie dienen ijzerzouten echter als ferro-verbinding te worden toegediend, omdat ijzer alleen in deze vorm wordt geabsorbeerd. Ferri-verbindingen worden slechts voor een gering deel omgezet in de ferro-vorm en dus vrijwel niet geabsorbeerd. Ferri-verbindingen maken in kleine hoeveelheden nog wel deel uit van bepaalde tonica.

FNA-dranken met ferro-verbindingen: Ferrochloride Druppels FNA (50mg ferro/ml), Ferrofumeraat Susp. FNA (6,25 mg ferro/ml), Ferrosulfaat Drank FNA (3,3 mg ferro/ml), Ferrogluconaat Drank FNA (8,3 mg ferro/ml)

GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 september 1992 weer een aantal zaken veranderd. In deze rubriek noemen we enkele interessante wijzigingen.

N.B. Plaatsing van een produkt in het GVS hoeft niet automatisch te betekenen dat het produkt al in de handel is.

Niet ingedeeld bij andere onderling vervangbare geneesmiddelen en dus volledig vergoed

Livocab® neusspray 0,5 mg/ml met als werkzame stof levocabastine, een antihistaminicum, is op bijlage 6 geplaatst. Het middel wordt toegepast bij de behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis.

Serevent® 50 rotadisks met als werkzame stof salmeterol, een langwerkend β_2 -sympathicomimeticum, is op bijlage 6 geplaatst. Dit middel wordt toegepast bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met asthma bronchiale, die niet voldoende reageren op de behandeling met inhalatiecorticosteroïden, en verder bij de behandeling van chronische bronchitis en emfyseem.

Wel ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Aerobec® 50, 100 en Forte autohaler met als werkzame stof beclometason, zijn geplaatst in de groep van de corticosteroïden bevattende inhalatiepoeders, die worden gebruikt bij de behandeling van asthma bronchiale. In vergelijking met de traditionele dosis-aërosolen is de toedieningstechniek van Aerobec® verbeterd.

Foradil® inhalator 12 mcg/dosis met als werkzame stof formoterol en **Serevent® 25 inhalator** met als werkzame stof salmeterol, zijn beide langwerkende β_2 -sympathicomimetica en als zodanig in een nieuwe groep op bijlage 5 geplaatst. Deze aërosolen worden toegepast bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met asthma bronchiale, die niet voldoende reageren op de behandeling met inhalatiecorticosteroïden, en verder bij de behandeling van chronische bronchitis en emfyseem.

Roxit® 75 en 150 mg tabletten met als werkzame stof roxatidine, zijn geplaatst op bijlage 5 in de groep van de H_2 -receptorblokkerende middelen die onder meer Tagamet® (cimetidine) en Zantac® (ranitidine) bevat.

Van bijlage 6 naar bijlage 5

Mycospor® crème 10 mg/g en hydrogel 10 mg/g met als werkzame stof bifonazol, zijn opnieuw geplaatst in de groep van de als antimycotica toegepaste imidazoolderivaten.