

Antallergica*

DOOR PROF. DR. E. J. ARIËNS TE NIJMEGEN

Inleiding. Alvorens over te gaan tot de bespreking van de antallergica is het nuttig een ogenblik stil te staan bij het begrip allergie, de verschillende vormen van allergie en voor zover bekend, de pathofysiologische en pathochemische aspecten van deze aandoening (17, 24a, 40, 61, 62, 63, 64). De term allergie houdt in: het van normaal afwijkende reactievermogen van het organisme. Hierbij kan onderscheid worden gemaakt tussen het bestaan van een allergische constitutie, waarbij er van nature de neiging bestaat tot een afwijkend reageren op allerlei chemische prikkels, en de allergie in de zin van het veranderde reactievermogen van het organisme zoals dat bij individuen met een allergische constitutie tot stand komt na contact met bepaalde overgevoeligheidsverwekkende stoffen, allergenen genoemd. Uiteindelijk spelen beide factoren, de allergische constitutie van de betrokkene zowel als het vermogen van de in het geding zijnde stof om als allergeen te functioneren, een rol. Bij de allergische reactievormen wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende typen: atopische allergie; anafylactische allergie; delayed-type allergie en foto-allergie.

Atopische allergie. Hierbij ontstaan de verschijnselen, en hebben de klachten vooral betrekking op de plaats waar het allergeen met het organisme in contact komt. Het zijn in het bijzonder de slijmvliezen van de ademhalingswegen en de conjunctivae die hier een rol spelen. De verschijnselen bij het contact met het allergeen vertonen in veel opzichten gelijkenis met de door histamine teweeg te brengen reacties, met name vasodilatatie, lokaal oedeem, hypersecretie en contractie van glad spierweefsel, eventueel gepaard met een lokale toename van het aantal eosinofiele leukocyten (20, 34, 68, 71). De bij atopische allergie toegepaste therapieën hebben dan ook veelal het vermogen om de werking van histamine te antagoneren. Deze therapievorm is als symptomatisch te classificeren. Anderzijds bestaat er ook de mogelijkheid tot desensibilisatie, waarbij gebruik wordt gemaakt van het betrokken allergeen.

Als belangrijkste aandoeningen van dit type kunnen worden genoemd het allergisch asthma bronchiale en de rhinitis allergica (hooikoorts). Het is van belang er in dit verband op te wijzen dat in het bijzonder waar het astmatische bronchitis betreft er vaak een combinatie van allergische en andere,

bijvoorbeeld infectieuze en psychische factoren in het geding is. (3,13).

Anafylactische allergie. Hier geldt de zogenaamde anafylactische shock als klassiek model (62). Deze komt tot stand indien bij aanwezigheid van een voldoende hoge concentratie van antilichamen in het plasma, hoge concentraties antigeen in de circulatie komen. Als gevolg van de reactie tussen antigeen en antilichaam komen grote hoeveelheden histamine vrij, in het bijzonder uit de zogenaamde mastcellen (21a, 59a). Het beeld van de anafylactische shock vertoont dan ook in vele opzichten gelijkenis met de reactie op een intraveneuze injectie van histamine. Hoewel de symptomen in eerste instantie betrekking hebben op de circulatie — er treedt een sterke vasodilatatie op, gepaard met bloeddrukdaling, terwijl er tevens als gevolg van een verhoogde doorlaatbaarheid van de vaatwand plasma-eiwitten uit de circulatie treden, hetwelk kan leiden tot shock — treden er ook reacties op van de zijde van de bronchiaalboom (in het bijzonder bronchoconstrictie), van het maagdarmkanaal (sterk verhoogde motoriek) en van de huid (urticaria). Het beeld van de serumziekte vertoont in vele opzichten gelijkenis met dat van de anafylactische reactie. Op de andere vormen van anafylactische allergie, zoals het Artus verschijnsel dat optreedt indien bij hoge antilichaamspiegels in het bloed parenteraal, extravasaal antigeen wordt toegediend, gaan wij hier niet nader in.

Ook waar het de anafylactische allergie betreft neemt het histamine bij het tot stand komen van de verschijnselen een belangrijke plaats in. Dit sluit overigens niet uit dat ook andere bij de degranulatie van de mastcellen vrijkomende stoffen, zoals acetylcholine, heparine en mogelijk serotonine en bradykinine (50a, 59b), een rol spelen bij het tot stand komen van de verschillende symptomen.

Bij de therapie ligt ook hier het accent weer sterk op stoffen die histamine kunnen antagoneren.

Delayed-type allergie. Kenmerkend voor deze vorm van allergie is een zeker tijdsverloop, uren tot dagen, tussen het contact met het allergeen en de allergische reactie. Deze laatste draagt in een aantal opzichten het karakter van een ontstekingsreactie. Het zogenaamde contacteczeem, een allergische reactie van het delayed-type in de huid na contact, als regel herhaald contact met bepaalde chemische stoffen, is de meest voorkomende vorm. De plaats van het histamine is bij dit type van allergie minder duidelijk (47a, 63, 64).

* Voordracht, gehouden op het door de afdeling Tilburg en omstreken der Maatschappij georganiseerde Therapie-symposium in Tilburg, maart/april 1965.

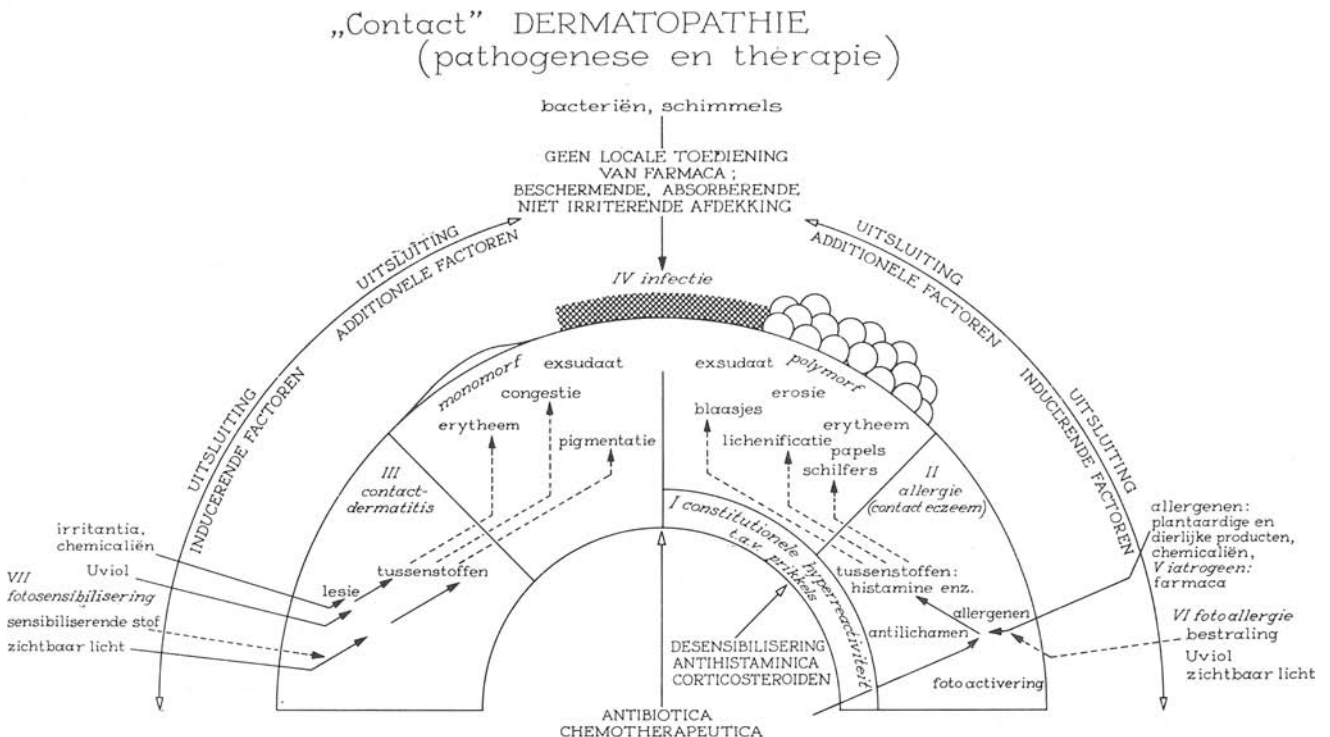
Foto-allergie. Een speciaal aspect van de overgevoelighedsreacties levert de foto-allergie (28, 29, 52). Hier is sprake van een echte allergische reactie, welke zich voordoet als een eczeem van de huid met als opvallende karakteristiek een beperking tot de aan het licht blootgestelde huidgedeelten. Blootstelling aan licht, niet alleen aan het ultraviolet, maar ook aan het kortegolfgedebied uit het zichtbare spectrum, initieert de allergische reactie of versterkt deze aanzienlijk. Naast chemicaliën, in het bijzonder velerlei geneesmiddelen, speelt bij deze vorm van allergie ook de belichting een belangrijke rol. Bekend in dit opzicht zijn fenothiazinederivaten, sulfanilamiden en verschillende in cosmetica verwerkte stoffen. Waarschijnlijk vindt er onder inwerking van licht van bepaalde golflengte een chemische omzetting van de betrokken stoffen plaats, waardoor deze worden omgezet in een allergeen, hetwelk dan na binding aan eiwitcomponenten de allergische reacties inleidt. Het betreft hier als regel individuen met een allergische constitutie (*figuur 1*).

Allergische constitutie. Bepaalde familiair voorkomende en waarschijnlijk genetisch gebonden factoren spelen een rol bij het bepalen van de wijze waarop en de mate waarin reacties op lichaamsvreemde stoffen tot stand komen (18, 47, 66, 67). Daarbij is zowel de mate waarin vorming van antilichamen of reaginen plaats vindt, als de reactie van het organisme op het samenkomen van het allergeen met deze antilichamen van betekenis. Individuen met een allergische constitutie vertonen veelal een versterkte reactie, niet alleen op specifieke allergenen, stoffen dus waarvoor specifieke overgevoelighedsreactie bestaat, maar ook op allerlei niet specifieke prikkels. Astma-patiënten bijvoorbeeld vertonen een hyperreactiviteit van de bronchiaalboom ten aanzien van verschillende spasmogenen zoals histamine en acetylcholine, en irritantia, zoals SO₂ en citroenzuur (51, 57, 58, 65). Patiënten met rhinopathia vasomotoria vertonen een verhoogde gevoelighedsreactie van de neusslijmvliezen ten aanzien van irritantia, zoals ammoniak, veratrinepoeder en peper (14, 15, 36). Patiënten met een allergische constitutie vertonen vaak allergische huidreacties op stoffen die normaliter weinig of geen reactie teweegbrengen.

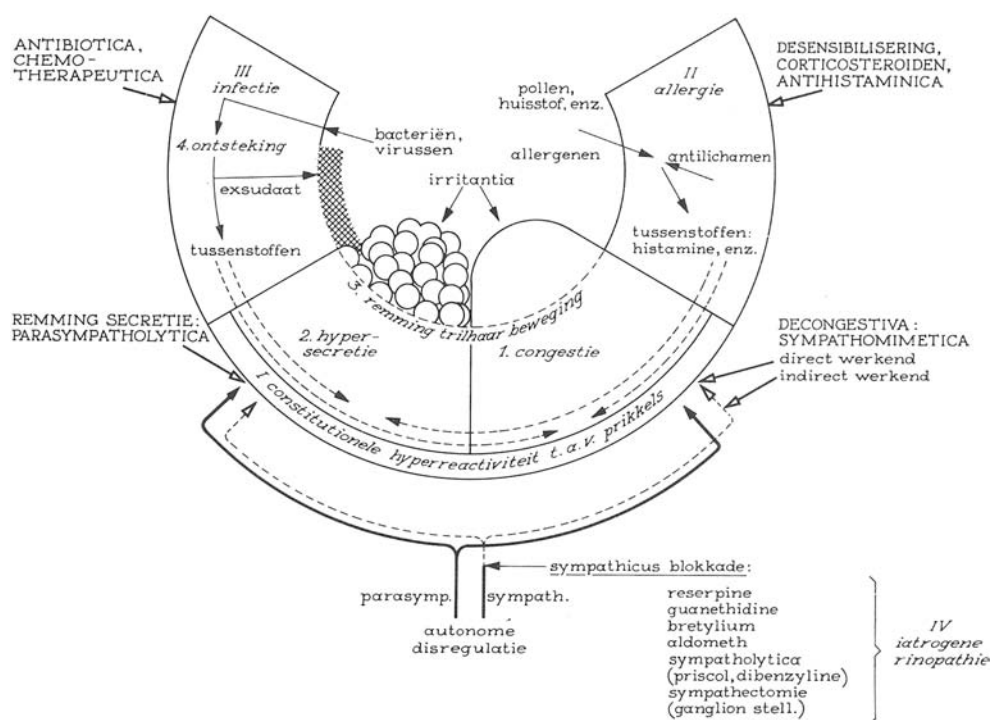
Figuur 1. Schema betreffende de pathofysiologie van de „contact” dermatosen en therapeutische mogelijkheden.

- I Constitutionele hyperreactiviteit
- II Allergie
- III Contact-dermatitis
- IV Infectie
- V Iatrogene factoren
- VI Foto-allergie
- VII Fotosensibilisatie

Het allergeen en de wijze van applicatie. Het aantal, in het bijzonder de variëteit van als allergeen werkende chemische stoffen, is aanzienlijk. Zij strekken zich uit van laagmoleculaire tot hoogmoleculaire stoffen, van eenvoudige metaalverbindingen tot velerlei en complexe organische verbindingen, inclusief een groot aantal geneesmiddelen. Opmerkelijk is hierbij het optreden van gekruiste overgevoelighedsreactie voor chemisch verwan-



RINOPATHIE (pathogenese en therapie)



te stoffen zoals bijvoorbeeld voor de verschillende sulfanilamiden onderling en voor de verschillende penicillines onderling (8, 9, 11, 16, 34, 39, 54, 55). Het vermogen tot opwekken van allergische reacties varieert van stof tot stof. Bepaalde stoffen hebben dit vermogen in zeer hoge mate, zoals het 2-4-dinitrochlorbenzeen, dat ook bij individuen waarbij van een allergische constitutie geen sprake is, sensibiliserend werkt. Voor andere stoffen beperkt het vermogen tot sensibilisatie zich vrijwel uitsluitend tot individuen met een allergische constitutie. Ook de wijze van applicatie heeft invloed op de mate waarin en de wijze waarop de allergische reactie tot stand komt. Het contact met potentiële allergenen leidt in het bijzonder bij de huid en bij de slijmvliezen gemakkelijk tot sensibilisatie.

Complicaties. Vaak wordt het beeld van de allergische aandoeningen gecompliceerd door bijkomende factoren zoals infecties en iatrogene complicaties. Daarmee dient bij de behandeling uiteraard rekening te worden gehouden. De figuren 1, 2 en 3 geven op schematische wijze de belangrijkste componenten, allergische en niet-allergische, die in het geding kunnen zijn, weer. Ook de therapie is in deze figuren aangeduid.

Vooraf niet-allergische reacties bij contact met chemicaliën en geneesmiddelen kunnen tot verwarring aanleiding geven. In het voorgaande is er reeds op gewezen dat velelei chemicaliën, inclusief vrijwel alle geneesmiddelen, tot sensibilisatie

Figuur 2. Schema betreffende pathofysiologie van de nasale congestie en therapeutische mogelijkheden.

Primaire componenten:

- I Constitutionele hyperreactiviteit
- II Allergie
- III Infectie
- IV Iatrogene factoren

Secundaire componenten:

- 1 Congestie neusslijmvliezen
- 2 Hypersecretie
- 3 Remming trilhaaractiviteit
- 4 Ontstekingsreactie

en allergische reacties aanleiding kunnen geven. Men moet er zich echter voor hoeden om elke aandoening van huid of slijmvliezen, waarbij chemicaliën of geneesmiddelen een rol spelen, als allergisch te duiden. Er is een aantal met de allergische reacties gelijkenis vertonende reacties op chemicaliën en geneesmiddelen bekend, dat niet van allergische aard is. Dit heeft consequenties voor de therapie.

Fotosensibilisatie. De fotosensibilisatie toont een zekere gelijkenis met de foto-allergie (28, 29, 52). Het betreft een door contact met bepaalde stoffen teweeggebrachte overgevoeligheid voor licht in het bijzonder van de huid. Niet alleen de normaliter

erytheem verwekkende ultraviolette straling, maar ook stralen uit het kortegolflengtegebied van het zichtbare spectrum verwekken nu een erytheem (56a, figuur 4). De aandoening beperkt zich tot de aan het licht blootgestelde gedeelten van de huid, vooral daar waar deze met de sensibiliserende stof in contact is geweest. Het karakter van de aan-

doening is niet dat van een eczeem maar van een erytheem, vergelijkbaar met zonnebrand. Afhankelijk van de mate van fotosensibilisering en de mate van bestraling, treden verschillende graden van verbranding op. Het erytheem, dat zoals gezegd ook tot stand wordt gebracht door stralen met een golflengte anders dan die welke bij de normale zonnebrand in het spel zijn, kan ook ontstaan wanneer de patiënt achter glas aan sterk zonlicht wordt blootgesteld. Het licht wordt waarschijnlijk door de sensibiliserende stof geabsorbeerd en in een veranderde, nu erytheem verwekkende vorm weer vrijgegeven. Een en ander is vergelijkbaar met de werking van fotosensibilisatoren waarmee men fotografisch materiaal gevoelig maakt voor bijvoorbeeld rood licht. In aansluiting aan het erytheem ontwikkelt zich veelal een duidelijke pigmentatie, waarbij vaak de sterke lokalisatie ten aanzien van de plaatsen waar de huid in contact is geweest met de sensibiliserende stof opvalt. Als standaardvoorbeeld van stoffen die een fotosensibilisering geven, kunnen de furocumarines worden genoemd. Deze stoffen worden therapeutisch toegepast om in gevallen van vitiligo, gedepigmenteerde plekken te repigmenteren (24). Een ander welbekend voorbeeld is de fotosensibilisering door

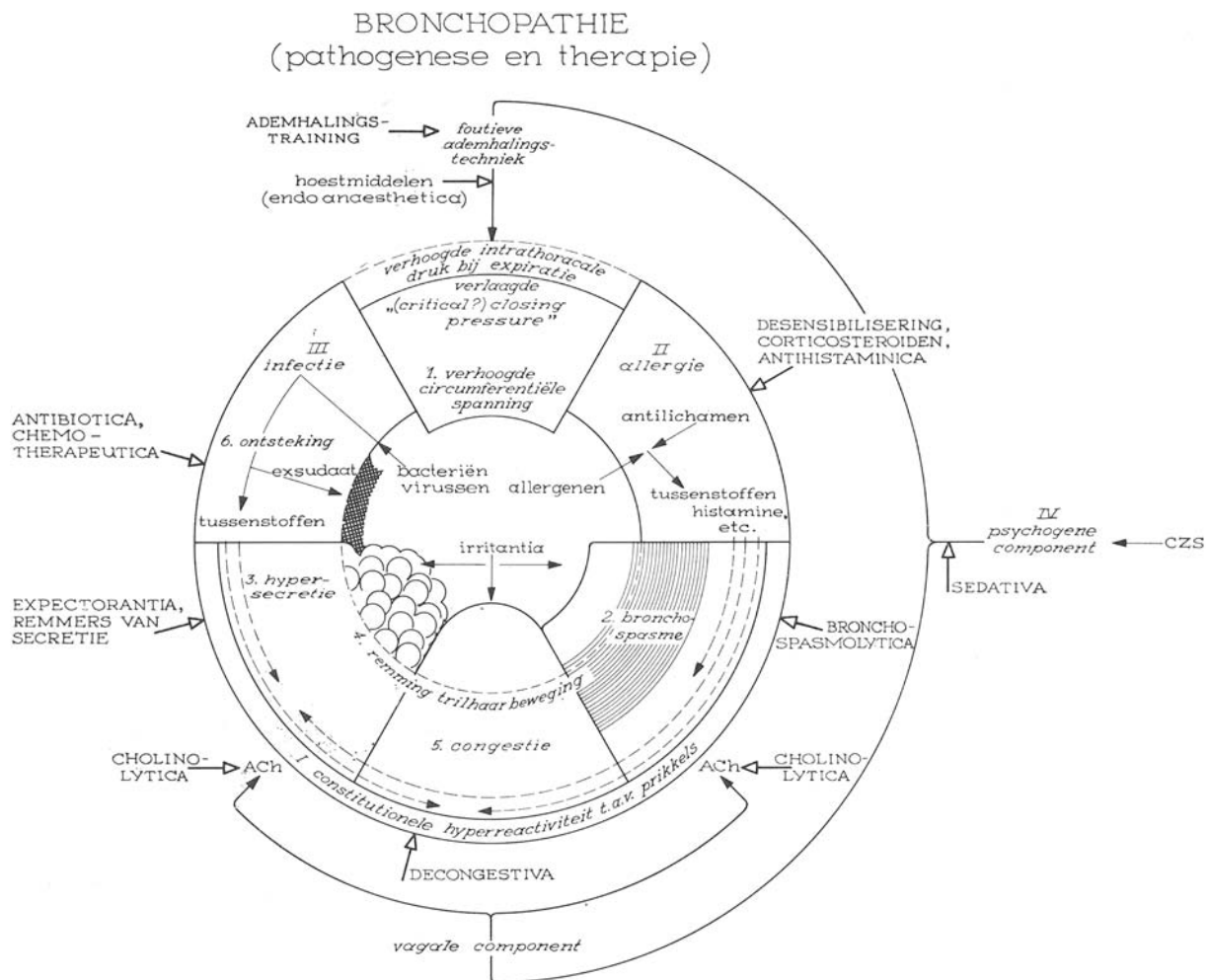
Figuur 3. Schema betreffende de pathofysiologie van de bronchostenose en de therapeutische mogelijkheden.

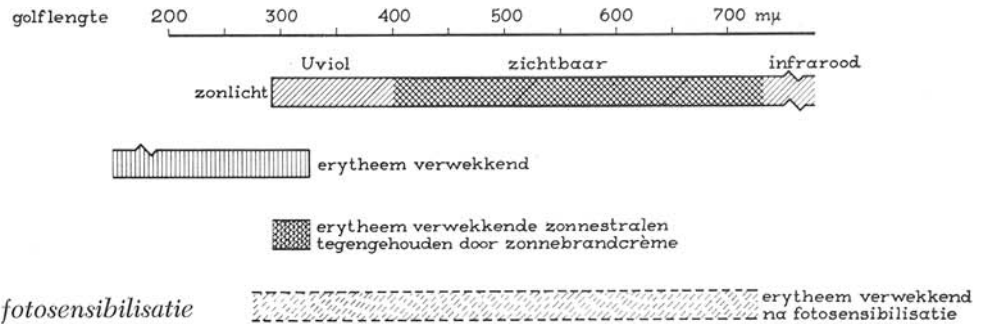
Primaire componenten:

- I Constitutionele hyperreactiviteit
- II Allergie
- III Infectie
- IV Psychogene factoren

Secundaire componenten:

- 1 Verhoogde expiratoire intrathoracale druk
- 2 Bronchospasme
- 3 Hypersecretie
- 4 Remming trilhaaractiviteit
- 5 Congestie bronchiaalslijmvlies
- 6 Ontstekingsreactie.





Figuur 4. Zonnebrand en fotosensibilisatie

porfyrienen, met name hematoporfyrinen. Naast de genoemde stoffen spelen ook allerlei geneesmiddelen, met name fenothiazinederivaten, sulfanilamiden en orale antidiabetica een rol. Bij toepassen van hoge doseringen van deze farmaca kan de fotosensibilisatie ook na orale of parenterale toediening plaatsvinden (52). Bij de fotosensibilisatie speelt de mate en duur van belichting een belangrijker rol dan bij de foto-allergie, waarbij een kortdurende belichting voldoende kan zijn om de allergische reactie op gang te brengen.

Contactdermatitis. Ook hier is er sprake van een door contact met chemicaliën tweegebrachte aandoening van de huid. De contactdermatitis onderscheidt zich van het contacteczeem door de als regel sterke begrenzing en beperking tot de plaatsen van direct contact, terwijl het beeld meer monomorf is (figuur 1). Na verbreken van het contact treedt als regel snelle genezing op, terwijl hernieuwd contact met lage doseringen van de betrokken stoffen niet opnieuw tot dermatitis behoeft te leiden. Deze dermatitis wordt veroorzaakt door de directe schadelijke inwerking van de als regel irriterende stof op de huid. Zij is niet allergisch van aard. Wel kan op basis van een dermatitis, waarbij de huid is gelederd en meer doorgankelijk is geworden voor lichaamsvreemde stoffen, door applicatie van geneesmiddelen gemakkelijk sensibilisering plaatsvinden en daarmee allergie ten aanzien van de gebruikte geneesmiddelen worden geïnduceerd (8, 9, 26a, 39).

Iatrogene rhinitis vasomotoria. In dit verband is het wellicht nuttig te wijzen op bepaalde met het gebruik van geneesmiddelen samenhangende vormen van rhinitis vasomotoria, waarbij van allergie geen sprake is. Het betreft de congestie van het neusslijmvlies, veelal aangeduid als „stuffy nose”, welke optreedt in aansluiting aan het gebruik van verschillende typen van sympathicolytisch werkende stoffen (figuur 2) (22, 32, 41, 5). Deze iatrogene aandoening is beschreven bij het gebruik van reserpine en zijn derivaten, guanethidine, bretylium en α -methyldopa, stoffen die de sympathicusactiviteit elimineren door het uitputten van de voorraad catecholaminen aan de zenuwuiteinden. Ook bij gebruik van sympathicolytica, zoals fentolamine, dihydroergotamine, dibenamine en

dibenzylamine, stoffen die werken door blokkade van de receptoren voor de catecholaminen, met name de receptoren voor arterenol, is nasale congestie als bijwerking beschreven. In aansluiting aan chirurgische sympathectomie en chemische uit-schakeling van het ganglion stellatum is ook congestie van slijmvliezen der conchae waargenomen (5, 30, 42).

De provocatie test. Door lage concentraties van irritantia en van bepaalde spasmogenen kan bij patiënten met asthma bronchiale en rhinitis vasomotoria congestie van neus- en bronchiaalslijmvliezen en bronchoconstrictie worden tweegebracht. Als regel is daarbij sprake van een verhoogde reactiviteit op basis van een allergische constitutie, terwijl er geen specifieke overgevoeligheid ten aanzien van dergelijke stoffen bestaat. Bij de betrokken patiënten speelt een meer algemene hyperreactiviteit van bepaalde orgaansystemen een rol. Van bepaalde irritantia zoals SO_2 , citroenzuur, en spasmogenen zoals histamine en acetylcholine wordt gebruik gemaakt bij het onderzoek naar de mate van hyperreactiviteit bij de verschillende patiënten in de zogenaamde provocatie-test en bij het onderzoek naar beschermende werkingen van geneesmiddelen in deze test (18, 57, 58, 65, 66, 66a).

Histamine liberators. Ook de histaminerge reacties welke worden waargenomen na toedienen van histamine liberators — stoffen die in het lichaam histamine vrijmaken — kunnen niet worden beschouwd als allergische reacties, hoewel patiënten met een allergische constitutie ten gevolge van de hierboven genoemde hyperreactiviteit, op deze stoffen relatief sterk kunnen reageren. Naast het 48/80, een histamine liberator bij uitstek, hebben ook geneesmiddelen zoals bijvoorbeeld het d-tubocurarine een dergelijke werking. Voor bepaalde antihistaminica is in dierexperimenten eveneens een vrijmaken van histamine aangetoond, waarbij echter het effect daarvan door de antihistaminica min of meer wordt geblokkeerd (48).

De Herxheimer reactie. Deze reactie bestaat veelal in een exantheem en koorts en treedt op bij de behandeling van bepaalde infectieziekten met antibacteriële middelen. De eigenlijke oorzaak van

de reactie is waarschijnlijk het vrijkomen van endotoxinen uit de micro-organismen, bijvoorbeeld uit de spirochaeta pallida bij de behandeling van lues met penicilline of arseenpreparaten, of uit de tyfusbacillen, bij de behandeling van tyfus met chlooramfenicol. Het betreft niet een allergische reactie op de gebruikte therapeutica. Uiteraard kan in de reactie op de endotoxinen een allergische component aanwezig zijn.

THERAPIE

Het uitsluiten van allergenen. Bij de behandeling van allergische aandoeningen, in het bijzonder van het contacteczeem, houde men een aantal grondprincipes duidelijk voor ogen (figuur 1).

Van belang is uiteraard het elimineren van het allergeen en daarmee het stellen van een juiste diagnose.

Een grote variëteit van geneesmiddelen — er zijn haast geen geneesmiddelen die hier niet toe dienen te worden gerekend — heeft in sterke of minder sterke mate de neiging tot sensibilisatie. Dit betekent dat applicatie van dergelijke middelen op een geleeerde huid en op slijmvliezen, in het bijzonder bij individuen met een allergische constitutie — en daar gaat het hier om — gemakkelijk aanleiding kan geven tot sensibilisatie en allergische reacties zoals eczeem (8, 11, 16).

Bij de behandeling van het eczeem kan veelal worden volstaan met bescherming van de huid tegen schadelijke invloeden van buiten, hetgeen het eenvoudigst geschiedt door het afdekken van het betrokken huidgedeelte. Daarbij zou in principe kunnen worden volstaan met een eenvoudig verband. Teneinde echter mechanische wrijving van dit verband met de geleeerde huid te voorkomen, bestaat er behoefte aan een glijmiddel. Hiervoor kan gebruik worden gemaakt van bepaalde fijn verdeelde poeders, bijvoorbeeld in de vorm van een schudsel of in de vorm van een eenvoudig smeersel. Meer wordt er in eerste instantie van het te gebruiken middel niet gevraagd. Het glijmiddel dient zo inert of indifferent mogelijk te zijn. Het gebruik van schudfels dan wel sterk hydrofiele smeersels heeft een zekere verkoelende werking door de verdamping van het erin aanwezige vocht. In de gevallen waarin de zieke huid veel vocht produceert, bij een nattend eczeem dus, bestaat er behoefte aan een adsorbens voor dit vocht, teneinde te voorkomen dat daarin een kweekplaats voor micro-organismen wordt gevormd. Voor dit doel kan men gebruik maken van schudfels waarin sterk adsorberende stoffen zijn verwerkt dan wel van pasta's die ook weer dankzij een hoge concentratie aan adsorberende poeders, in ruime mate vocht op kunnen nemen. Wat betreft de glijwerking en de adsorberende werking kan met succes gebruik worden gemaakt van zinkoxyde. Als vetbasis voor de pasta wordt als regel vaseline gebruikt (2, 19).

Het toevoegen van medicamenten zoals antihis-

taminica, chemotherapeutica (sulfonamiden) of antibiotica aan de ter behandeling van eczemen te gebruiken schudfels of smeersels wordt door vele dermatologen als een kunstfout beschouwd. Maar al te gemakkelijk zal men met deze medicamenten nieuwe allergische componenten invoeren, met als consequentie dat men bij toepassing ervan na verloop van tijd tot de conclusie moet komen dat de door „de geneesmiddelen” teweeggebrachte en onderhouden eczemen slechts adequaat kunnen worden verholpen door gebruik te maken van zeer eenvoudige „geneesmiddelvrije” middelen. Het ligt in de aard van de aandoening dat bij een adequate bescherming van het betrokken gebied en uitschakeling van het allergeen genezing vanzelf optreedt mits men de aandoening niet met irriterende en sensibiliserende stoffen onderhoudt. Ingeval men met het oog op bijvoorbeeld de jeuk toch geneesmiddelen wil toedienen, geve men die liever oraal. Men kan daarbij denken aan sedativa of antihistaminica. Ook in geval van infectie als secundaire component bij eczeem verdient algemene behandeling met anti-infectieuze middelen voor zover nodig, veelal de voorkeur boven lokale applicatie. In die gevallen waarin men beslist aanleiding ziet tot het lokaal appliceren van farmacologisch actieve stoffen, zoals bijvoorbeeld corticosteroiden, dient men bij de samenstelling van het te gebruiken smeersel, zalf of crème, rekening te houden met de eigenschappen van het geneesmiddel (24, 31, 60). Bij in water goed oplosbare stoffen zal men bij voorkeur gebruik maken van een olie-in-water emulsie, welke tevens, althans gedurende een zekere tijd, een verkoelende werking en het vermogen tot het opnemen van vocht heeft. De water-in-olie emulsie die in aanmerking komt voor het verwerken van in vet goed oplosbare stoffen heeft, doordat nu de vetfase de continue fase vormt, het nadeel van weinig verkoelend en weinig vochtopnemend te zijn. Door gebruik te maken van tot op zekere hoogte hydrofiele vetachtige stoffen zoals adeps lanae, kan het wateropnemend vermogen worden verbeterd. Niet alleen wat betreft de toe te voegen geneesmiddelen, maar ook wat, de bij de bereiding van emulsies te gebruiken emulgatoren betreft, beperke men zich in het geval van de behandeling van eczemen zoveel mogelijk. Het eczeem moet met zachtheid worden behandeld.

Het is duidelijk dat ook bij de overige allergische aandoeningen zoals asthma bronchiale en allergische rinitis uitsluiten van het allergeen gewenst, vaak echter moeilijk te realiseren is. Bij de behandeling van foto-allergische eczemen dient uiteraard tevens voor uitsluiting van sterke bestraling door zonlicht te worden gezorgd.

Desensibilisatie. Van de therapeutische mogelijkheden bij allergische aandoeningen kan in eerste instantie de zogenaamde desensibilisatie worden genoemd, een vorm van therapie die tot op zekere hoogte als etiologisch kan worden beschouwd. Zij

vindt plaats door opeenvolgende toediening van lage doseringen van het betrokken allergeen. Overwogen kan worden om onder bescherming van antihistaminica versneld te desensibiliseren met hoge doseringen allergeen. De desensibilisatie berust waarschijnlijk op het wegvangen van de antilichamen door het toegediende antigeen. Mogelijk echter speelt ook een zekere uitputting van de voorraad histamine een rol. Hierop is ook de gedachte gebaseerd om patiënten met allergische aandoeningen te desensibiliseren door opeenvolgende doseringen van histamine liberators, eventueel ook weer onder bescherming van antihistaminica. Dit zou leiden tot een uitputting van de endogene histaminevoorraden, waardoor allergische reacties onmogelijk zouden worden. Klinisch heeft de laatstgenoemde vorm van desensibilisatie geen grote betekenis gekregen. Tot slot kan worden genoemd de poging tot desensibilisatie van de patiënt door het in opeenvolging toedienen van lage doseringen histamine. De klinische resultaten zijn niet bijzonder overtuigend (32, 69).

De overige therapievormen beperken zich in hoofdzaak tot het tegengaan van de bij de allergische reactie geïnduceerde symptomen, dus onder andere het tegengaan van de werking van het histamine.

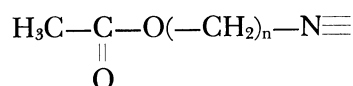
Symptomatische behandeling. Bij de atopische allergie, vooral bij de *rhinitis vasomotorica* (hooikoorts) en het *asthma bronchiale* (allergisch) spelen bepaalde symptomen een belangrijke rol (figuur 2, en 3) (3, 5, 55a), met name de vasodilatatie, welke gepaard gaat met een verhoogde doorlaatbaarheid van de vaatwand en congestie van de slijmvliezen, en de hypersecretie, waarbij tevens kan worden genoemd beïnvloeding van de trilhaaractiviteit, die een belangrijke rol speelt bij het afvoeren van het secreet. Bij asthma bronchiale komt daar nog de bronchospasme bij, spasme van het gladde spierweefsel in de bronchiaalboom, terwijl ook expiratoire compressie van de bronchiaalboom als factor van betekenis kan worden genoemd (10, 12, 13, 49).

Aangezien de ademhaling gedurende het gehele leven zonder onderbreking plaatsvindt, worden storingen daarin, bijvoorbeeld door obstructie van de ademhalingswegen zoals die bij rhinitis vasomotorica en asthma bronchiale optreedt, als bijzonder hinderlijk ondervonden. De consequentie daarvan is dat de patiënt in deze gevallen meer behoefte heeft aan een medicamenteuze behandeling, ook al is deze in hoofdzaak symptomatisch; dit in tegenstelling tot de behandeling van de allergische eczemen, waar de medicamenteuze behandeling tot een minimum dient te blijven beperkt. Bij de genoemde aandoeningen der ademhalingswegen zal dan ook veelvuldiger een beroep op medicamenteuze behandeling moeten worden gedaan.

Antihistaminica en anticholinergica. Voor zover histamine bij het ontstaan van de symptomen een

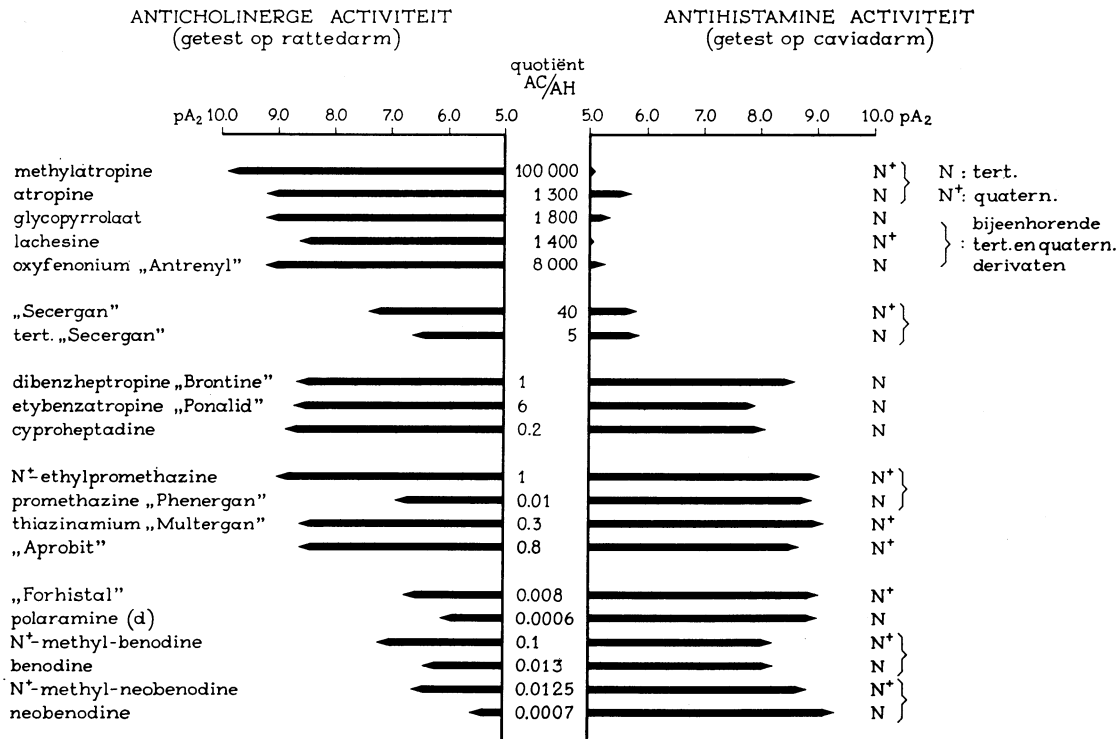
rol speelt, mag men van de antihistaminica een bepaalde werkzaamheid verwachten. De antihistaminica in engere zin zijn stoffen, die de werking van het histamine tegengaan doordat zij de aangrijpingspunten, de receptoren, voor histamine bezetten en op deze wijze blokkeren. Er is een grote groep van chemisch gedifferentieerde stoffen met een dergelijke antihistamine werking bekend. Men dient zich daarbij te realiseren dat deze stoffen behalve een antihistamine werking veelal ook een zekere anticholinerge (atropine-achtige) werking hebben, terwijl zij verder vaak tevens een sympathicolytische (anti-arterenol) werking en soms een antiserotonine werking vertonen. Tevens ontplooit een deel van deze stoffen een sedatieve werking, welke mogelijk met de sympathicolytische werking in het centrale zenuwstelsel samenhangt.

De antihistaminica worden als regel op grond van hun chemische structuur verdeeld in vier groepen, namelijk verbindingen met de groepering: $-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{N}<$, $-\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{N}<$, $-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N}<$, en de groep der fenothiazinederivaten. Deze indeling zegt weinig omtrent de farmacologische eigenschappen van de betrokken stoffen. Hiervoor zijn andere criteria van meer belang. Zo hebben bijvoorbeeld de quaternaire ammoniumverbindingen onder de antihistaminica praktisch geen werking op het centrale zenuwstelsel en ontbreekt bij deze groep dus de vaak als ongewenste nevenwerking beschouwde sedatieve werking. Deze verbindingen passeren namelijk niet of slechts in geringe mate de zogenaamde bloed-hersenen-barrière. Er bestaat wat betreft de antihistamine werking en de anticholinerge werking, een heel gamma van verbindingen met enerzijds de stoffen met een praktisch zuivere antihistamine werking en anderzijds de stoffen met een praktisch zuivere anticholinerge werking. Tot de laatste moeten met name de esterverbindingen zoals glycopyrrolaat en oxyfenonium worden gerekend.



Daartussen bevindt zich een groep van stoffen met zowel een antihistamine als een anticholinerge werking. Voorbeelden hiervan zijn het thiazinamium (Multergan) en het aprotit. (figuur 5) (3, 5).

In de gevallen waarbij er in de symptomen van bijvoorbeeld het asthma bronchiale een sterke cholinerge, vagale component aanwezig is, in het bijzonder ook in geval er van een sterke hypersecretie sprake is, kan het gebruik van stoffen met een antihistamine en een anticholinerge werking van voordeel zijn. Vorming van droog en taai slijm in de bronchiaalboom en bijwerkingen zoals een droge mond en visusklachten worden als bezwaar van de anticholinerge component in de werking van de antihistaminica beschouwd. In de provocatietest zijn de anticholinergica vooral werkzaam ten aanzien van de door het acetylcholine, de antihistaminica ten aanzien van de door het



histamine geïnduceerde bronchospasmen (66a). Bij urticaria, angioneurotisch oedeem en in geval van hooikoorts brengen antihistaminica veelal een belangrijke verlichting van de klachten teweeg. De toepassing van antihistaminica bij reisziekte is waarschijnlijk vooral gebaseerd op de sedatieve werking.

Hoewel bij de degranulatie van mastcellen, welke in samenhang met allergische reacties optreedt, ook serotonine vrijkomt is de betekenis daarvan duister. Zo is ook het nut van de antiserotonine werking van antihistaminica, zoals dibenzheptropine en cyproheptadine dubieus. Van de sederende componenten in de niet-quaternaire antihistaminica, kan worden vastgesteld dat deze bij het te verkrijgen therapeutisch effect vaak een rol van betekenis spelen. Sommige auteurs zijn dan ook van mening dat het therapeutisch effect van antihistaminica bij allergische aandoeningen des te beter is naarmate de sedatieve component meer naar voren komt (69).

Bij de toepassing van antihistaminica is het van belang dat de arts zich realiseert of hij een antihistaminicum, een anticholinergicum dan wel een sedativum wil toepassen. Dit zal zeker de keuze van het middel beïnvloeden.

Sympathicomimetica. Een groep van geneesmiddelen die bij de behandeling van de allergische rhinitis en het asthma bronchiale een belangrijke rol spelen, zijn de sympathicomimetica. Het betreft hier stoffen die tot op zekere hoogte de werking van het adrenaline nabootsen. Adrenaline en verwante stoffen werken vasoconstrictief, waardoor

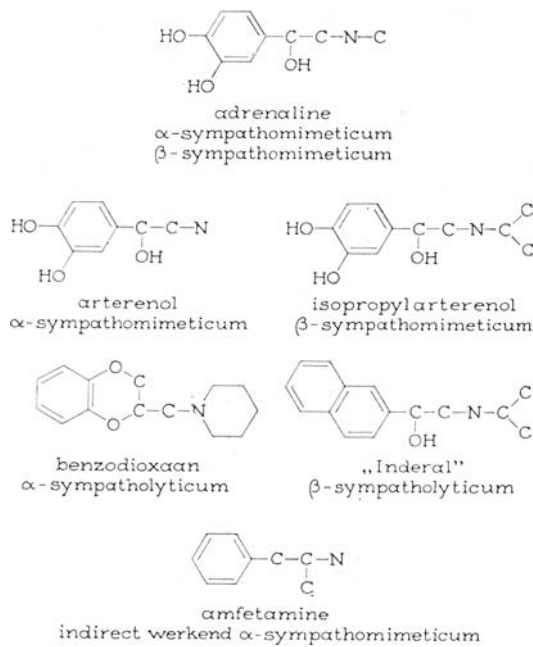
Figuur 5. Anticholinerge en antihistaminische activiteit van verschillende parasympatholytica, antihistaminica en stoffen met beide werkingen. De werkzaamheid is uitgedrukt als pA₂ waarde volgens Schild (6). De tertiaire en quaternaire derivaten, verbonden met een accolade vertegenwoordigen groepen van identieke stoffen met als enig verschil quaternarisering door invoering van een methyl- of van een aethyl-groep.

congestie en tot op zekere hoogte hypersecretie wordt tegengegaan. Verder vertonen adrenaline en een aantal van de sympathicomimetica een sterke bronchospasmolytische werking en wel ongeacht het in het geding zijnde spasmogeen, dus ongeacht of daarbij histamine dan wel acetylcholine een rol speelt. Voor goed begrip van een en ander moeten wij wat nader op de verschillende eigenschappen van de sympathicomimetica ingaan.

Er dient onderscheid te worden gemaakt tussen: *direct werkende sympathicomimetica*, stoffen die de werking van arterenol respectievelijk adrenaline nabootsen door aan te grijpen op de receptoren van deze stoffen in het organisme en *indirect werkende sympathicomimetica*, stoffen waarbij de werking berust op het vrijmaken van arterenol in het organisme. Wat betreft de effecten van de direct werkende sympathicomimetica dus bijvoorbeeld het adrenaline, arterenol en isopropylarterenol kan globaal een indeling in twee groepen plaatsvinden. Ten eerste de groep van effecten die door adrenaline zowel als door arterenol in sterke mate worden teweeggebracht, maar niet door het isopropylarterenol. Ten tweede de groep van effecten die door adrenaline zowel als

Tabel I. De werking van de sympathicus en van sympathicomimetica op verschillende organen. Een differentiatie in de effecten van arterenol, adrenaline en isopropylarterenol.

Orgaan	Arterenol en adrenaline. α -Receptoren α -Sympathicomimetische werking	Adrenaline en isopropylarterenol β -Receptoren β -Sympathicomimetische werking
Hart	Verhoogde neiging tot ectopie	Toename van de contractiekracht, verhoging van de frequentie
Vaten spiergebied	Geringe vermindering van de doorstroming Vasoconstrictie	Sterke toename van de doorstroming Vasodilatatie
Vaten hersenen (mens)	Vermindering van de doorstroming, vasoconstrictie	Toename van de doorstroming, vaatverwijding
Vaten splanchnicusgebied	Sterke vermindering van de doorstroming Vasoconstrictie (regeling van de bloeddruk)	Geringe toename van de doorstroming (O ₂ -voorziening, voeding)
Miltkapsel	Contractie (regeling bloeddruk)	
Niervaten	Sterke vermindering van de doorstroming (regeling glomerulusdoorstroming respectievelijk diurese)	
Vaten neusslijmvlies	Vasoconstrictie	Vaatverwijding
Vaten huidweefsel	Sterke vermindering van de doorstroming, vasoconstrictie (regeling van de temperatuur)	
Musculi arrectores pilorum	Contractie (temperatuurregulatie)	
Bronchiaalboom		Verslapping
Maag-darmtractus	Verslapping	Verslapping
Sfincteren	Contractie	
Urineblaas-fundus	Verslapping	Verslapping
Trigonum en sfincter	Contractie	
Ureter	Contractie	
Vas deferens	Contractie	
Uterus	Prikkeling, contracties (afhankelijk van de toestand van de uterus)	Verhindering van uteruscontracties
Musculus dilatator pupillae	Contractie (mydriasis)	
Membrana nictitans	Contractie	
Koolhydraatstofwisseling	Stijging bloedsuikerspiegel (glycogenolyse in de lever)	Stijging melkzuurspiegel bloed (glycogenolyse in de spier)
Vetmetabolisme	Vetmobilisering (verschuiving vanuit de depots naar de lever)	Vetmobilisering, verhoging spiegel niet-veresterde vetzuren in plasma.



Figuur 6.

β-SYMPATHOMIMETICA toegepast voor bronchodilatatie	
	adrenaline
	desoxyadrenaline „Epinine“
	isopropylarterenol „Aleudrin“
	Cc 25
	protokylol „Caytine“
	Sc-10049
	„Asthma-tropon“
	α-ethylarterenol „Butanefrine“
	isoetharine „Dilabron“
	orciprenaline „Alupent“

Tabel 2.

isopropylarterenol worden teweeggebracht en niet of in veel mindere mate door het arterenol (tabel 1).

De eerstgenoemde groep effecten, wel aangeduid als α-sympathicomimetische effecten, wordt geantagoniseerd door de van ouds bekende, vaak als hypotensiva gebruikte sympathicololytica zoals fentolamine en benzodioxaan. De tweede groep effecten, dus de ook door isopropylarterenol teweeggebrachte effecten, wel aangeduid als β-sympathicomimetische effecten, wordt door de genoemde sympathicololytica niet geantagoniseerd. Wel echter door een meer recent ontwikkelde nieuwe groep van stoffen aangeduid als β-sympathicololytica (pronethalol, inderal), welke wel de effecten van isopropylarterenol en de overeenkomstige effecten van adrenaline maar niet de effecten van arterenol en de daarmee overeenkomende effecten van adrenaline antagoneeren. De aanduidingen α-sympathicomimetisch en β-sympathicomimetisch zijn gebaseerd op de door Ahlquist (1) geopperde onderstelling dat er twee typen van aangrijpingspunten, receptoren, voor adrenaline zouden bestaan. Ten eerste de α-receptoren, waarop α-sympathicomimetische effecten worden geïnduceerd door de α-sympathicomimetica zoals arterenol. Deze kunnen worden geblokkeerd door de α-sympathicololytica zoals benzodioxaan. Ten tweede de β-receptoren waarop de β-sympathicomimetische effecten worden geïnduceerd door β-sympathicomimetica zoals isopropylarterenol. Deze kunnen worden geblokkeerd door de β-sympathicololytica, zoals pronethalol en inderal (figuur 6). In tabel 1 wordt een en ander samengevat. Het blijkt dat wat de vasoconstrictieve werking betreft er sprake is van een α-sympathicomimetische werking, terwijl er wat de bronchospasmolytische werking betreft sprake is van een β-sympathicomimetische werking.

Bij de vergelijking van de chemische structuren van de verschillende sympathicomimetica blijkt dat de verbindingen met slechts geringe substitutie op of naast de aminogroep, zoals het arterenol zelf, vooral α-sympathicomimetisch werken (tabel 3), terwijl de verbindingen met een intacte catecholnucleus en grotere substituenten aan of vlak naast de aminogroep vooral β-sympathicomimetisch werken (tabel 2) (4, 6, 33, 43). Bij het elimineren van de OH-groep uit de ring neemt vooral de β-sympathicomimetische werking af, zodat meta- en parasymptol in hoofdzaak α-sympathicomimetisch werken (tabel 3). Elimineren van beide OH-groepen uit de ring leidt tot fenylethylamine-derivaten welke vooral de groep der indirect werkende sympathicomimetica vormen. Daarbij is de aanwezigheid van een methyl-groep naast de aminogroep van voordeel omdat de betrokken verbindingen, fenylisopropylaminen, meer bestendig zijn ten aanzien van biochemische desaminering en inactivering (tabel 4). Anderzijds vertonen deze verbindingen, ook omdat zij door het ontbreken van de fenolische OH-groepen meer vetoplosbaar zijn en gemakkelijker in het centrale zenuwstelsel doordringen, een centraal stimulerende zogenaamde wek-werking. Amfetamine vormt hier het prototype (3, 5).

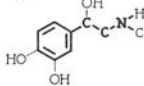
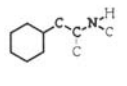
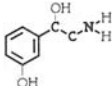
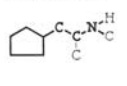
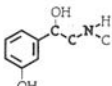
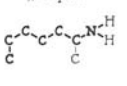
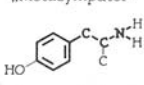
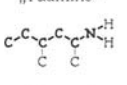
Decongestiva, stoffen met een vasoconstrictieve werking dus, zal men bij de direct werkende sympathicomimetica aantreffen onder de α-sympathicomimetica zoals arterenol en de sympatolen (tabel 3). Ook de indirect werkende sympathicomimetica zullen, aangezien zij arterenol vrijmaken, vasoconstrictief en dus decongestief werken. Het betreft hier in het bijzonder het efedrine en amfetamine en zijn derivaten. Vervanging van de fenyling in amfetamine door een cyclo-alkyl of alkylrest leidt tot de groep alifatische secundaire amines, zoals benzedrex (tabel 3) welke evenals het amfetamine en zijn derivaten een decongestieve werking hebben, echter zonder de centraal stimulerende werking. Deze aminen zijn betrekkelijk vluchtig en worden evenals bepaalde amfetamine-derivaten in de vorm van de vrije base gebruikt in „inhalers“. Als decongestiva komen dus in aanmerking zowel de verschillende sympatolderivaten als de stoffen met een

indirecte werking zoals efedrine en amfetamine-derivaten en bepaalde alifatische secundaire amines.

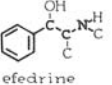
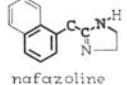
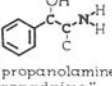
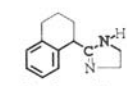
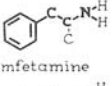
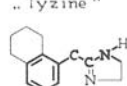
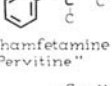
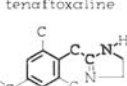
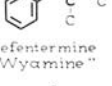
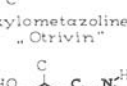
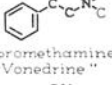
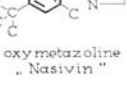
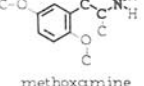
Een goed decongestivum dient zich in zijn werking te beperken tot het opheffen van de vernauwing der ademhalingswegen, in dit geval in de neus. De fysiologische verhoudingen dienen verder ongestoord te blijven (56). De belangrijkste eisen voor een goed middel zijn: een geringe strooiing in de gevoeligheid en dus in de benodigde dosering een snelle maar niet overmatig langdurige werking; geen tachyfylixie, geen secundaire congestie, geen lokaal irriterende werking, dus geen remming van de trilhaaractiviteit en geen algemene bijwerkingen op het hart, het centrale zenuwstelsel enzovoort. De catecholamines zelf, zoals arterenol en adrenaline hebben het bezwaar van een geringe chemische stabiliteit en een kortdurende werking.

Een bijzondere groep van decongestiva vormen de imidazolderivaten, waarvan het nafazoline het prototype is (tabel 4). Zij hebben een snelle, vaak zeer langdurige werking. Hoewel chemisch niet duidelijk verwant aan de catecholamines of sympatolen, is hier waarschijnlijk toch sprake van een directe α -sympathicomimetische activiteit (45). Enkele van deze stoffen, met name nafazoline en tyzine hebben een opmerkelijke depressieve werking op het centrale zenuwstelsel, welke in het bijzonder in de toepassing bij jonge kinderen tot uiting komt (7, 21). Een bezwaar van de sterke en langwerkende decongestiva zoals bijvoorbeeld bepaalde imidazolderivaten is het optreden van een beschadiging van de slijmvliezen als gevolg van de sterke en langdurige ischemie. Deze beschadiging wordt wel aangeduid als privinisme en otrivinisme (15a), genoemd naar bepaalde decongestiva. Wat betreft de decongestiva in het algemeen dient nog te worden gewezen op de vooral bij gebruik van adrenaline en bij langdurig gebruik der andere stoffen optredende tachyfylixie, een verminderde gevoeligheid dus, en het optreden van „rebound congestie”, waarbij een verergering van de klachten optreedt (6b, 21, 35, 50, 70).

Vershillende van de genoemde decongestiva worden gebruikt als neusdruppels of in de vorm van een spray. Het verdient de voorkeur hierbij gebruik te maken van isotone NaCl-oplossingen, gebufferd op een pH van ongeveer zeven. Daardoor wordt een ongunstige beïnvloeding van de activiteit van het trilhaarepitheel van het neusslijmvlies voorkomen (15a). Het gebruik van niet te resorberen olie, zoals paraffine, als basis voor neusdruppels of spray is ongewenst, gezien het bezwaar van de afzetting van deze olie als corpus alienum in de longen, in het bijzonder bij kinderen. Men dient zich zoveel mogelijk te beperken in de toevoeging van andere geneesmiddelen zoals antihistaminica, antibiotica en desinfectantia aan de decongestiva welke worden gebruikt voor lokale applicatie in de neus, aangezien ze door hun irriterende werking gemakkelijk tot verstoring van de

A		B	
DIRECT WERKENDE SYMPATHOMIMETICA gebruikt bij congestie van neusslijmvlies		INDIRECT WERKENDE ALIFATISCHE SYMPATHOMIMETICA gebruikt bij congestie van neusslijmvlies	
	conc. opl. in %		conc. opl. in %
 adrenaline	inhalatie	 propylhexedrine „Benzedrex”	inhalatie
 norfenylefrine	0.25	 cyclopentamine „Clopan”	0.5
 fenylefrine „Metasymptol”	0.25 - 0.5	 tuaminoheptaan „Tuamine”	1-2 inhalatie
 hydroxyamfetamine „Paredrine”	1	 methexamine	inhalatie

Tabel 3.

A		B	
INDIRECT WERKENDE SYMPATHOMIMETICA gebruikt bij congestie van neusslijmvlies		INDIRECT WERKENDE SYMPATHOMIMETICA gebruikt bij congestie van neusslijmvlies snelle, langdurige en sterke werking	
	conc. opl. in %		conc. opl. in %
 efedrine	0.5-2	 nafazoline „Privine”	0.05 - 0.1
 fenylpropanolamine „Propadrine”	1-3	 tetrahydrozoline „Tyzine”	0.05 - 0.1
 amfetamine	inhalatie	 tenaftoxaline	0.1
 methamfetamine „Pervitine”	inhalatie	 xylometazoline „Otrivin”	0.1
 mefentermine „Wyamine”	0.5 inhalatie	 oxymetazoline „Nasivin”	0.025-0.05
 fenpromethamine „Vonedrine”	2.8	 „Rhinospray”	0.1
 methoxamine „Vasoxyl”	0.25-0.50		

Tabel 4.

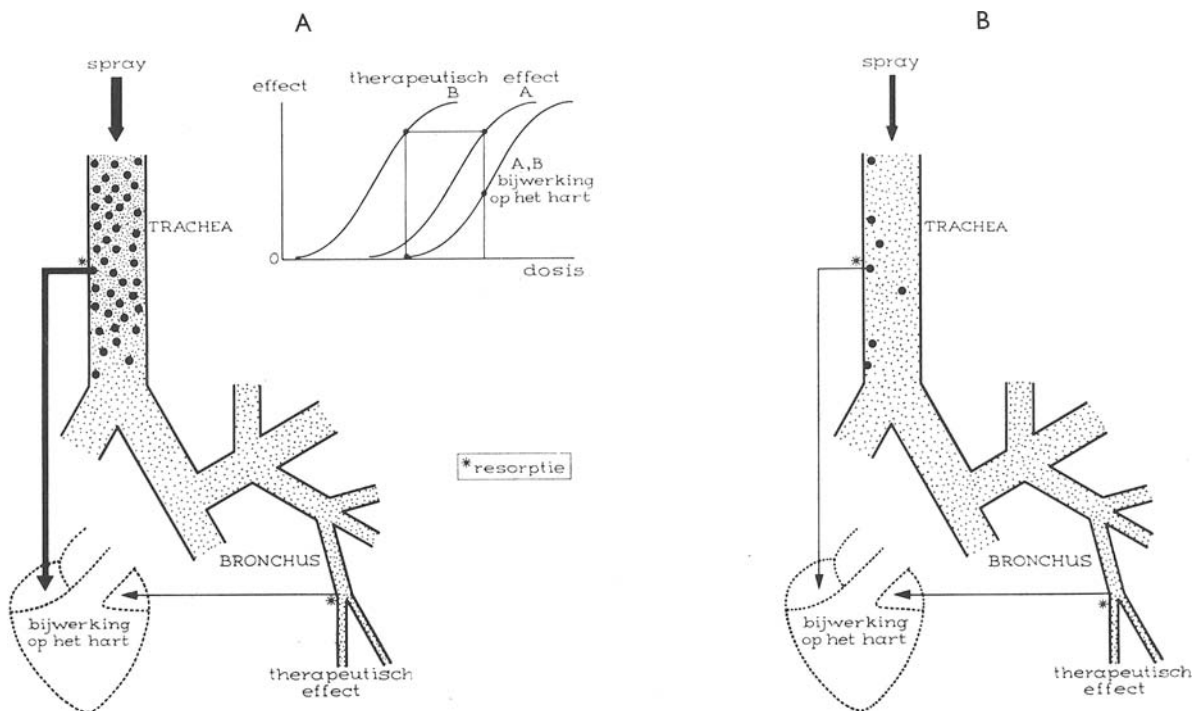
trilhaaractiviteit en versterking van de congestie aanleiding geven.

Bronchospasmolytica. Zoals uit tabel 1 blijkt worden bronchospasmolytisch werkende stoffen gevonden onder de β -sympathicomimetica (tabel 2). Het isopropylarterenol (Isuprel) vormt het prototype. Tabel 1 laat zien dat de β -sympathicomimetica, behalve een bronchospasmolytische werking, ook op het hart een duidelijke werking hebben. Zij bewerkstelligen een verhoging van de hartfrequentie, dus tachycardie en vergroten de contractiekracht van het hart. Behalve over deze cardiale werkingen, waargenomen als hartkloppingen, klaagt de patiënt vaak over tremoren en een gespannen gevoel. Het advies bij het voorschrijven van isopropylarterenol als een sublinguale tablet, om de tablet uit te spugen zodra hartkloppingen worden gevoeld, wijst duidelijk op het belang van deze bijwerking. Bij het zoeken naar betere bronchospasmolytica binnen de groep van de β -sympathicomimetica (de catecholamine-derivaten) heeft men stoffen ontwikkeld met een zeer krachtige werkzaamheid. Helaas echter blijkt tot nu toe met de toeneming van de bronchospasmolytische werking een naar verhouding praktisch even sterke toeneming van de cardiale effecten op te treden (4, 25, 33, 43, 53). Sommige van de nieuwe stoffen op dit gebied, onder anderen het orciprenaline, hebben het voordeel dat zij dankzij de grotere chemische stabiliteit bij oraal gebruik beter en regelmatiger worden geresorbeerd dan het isopropylarterenol.

In het geval van toediening van de hier besproken bronchospasmolytica als spray of aërosol is het van belang te wijzen op de invloed van de deeltjesgrootte in de aërosol. Grote druppels slaan reeds hoog in de bronchiaalboom neer, komen daar tot resorptie en leveren de volledige bijdrage tot de cardiale effecten, echter zonder bronchospasmolyse te veroorzaken. Dit betekent dat bij gebruik van een slechte verstuiver het therapeutische quotiënt, dit is de verhouding tussen therapeutische werking en bijwerking van een bepaalde stof, bijvoorbeeld isopropylarterenol veel ongunstiger is dan bij het gebruik van hetzelfde middel, maar nu toegepast als een aërosol met een voldoende fijne verdeling (figuur 7). Behalve het type van verstuiver dat men gebruikt, hebben ook oppervlakte-spanningverlagende stoffen in het gebruikte preparaat een invloed op de deeltjesgrootte en dus op het therapeutische quotiënt (3, 6c, 38, 44).

Een probleem bij de therapeutische toepassing van adrenaline en isopropylarterenol vormt de nog al eens optredende therapieresistentie. Omtrent de oorzaak hiervan bestaat geen zekerheid, mogelijk speelt de pH van de lichaamsvloeistoffen, met name de respiratoire acidose een rol (3, 6a, 15a). Ver-

Figuur 7. De invloed van de deeltjesgrootte in een spray op het therapeutisch quotiënt bij gebruik van β -sympathicomimetica als bronchusverwijdende middelen. In geval A en B worden wat betreft de bronchodilatatie gelijk werkzame doseringen gebruikt. Met de aërosol rijk aan grote deeltjes (A) treden als gevolg van de benodigde hogere dosering, relatief sterke bijwerkingen ten aanzien van het hart op. Bij gebruik van een slechte verstuiver daalt het therapeutisch quotiënt.

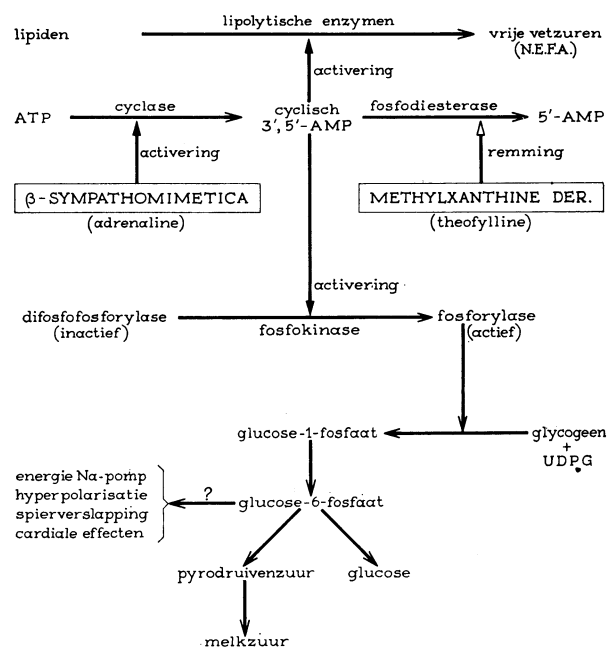


schillende van de β -sympathomimetica zijn getest op hun beschermend vermogen in de provocatietest. Daarbij blijkt dat de verkregen bescherming weinig afhankelijk is van de voor de provocatie gebruikte stof. De β -sympathomimetica beschermen bijvoorbeeld tegen histamine, acetylcholine en SO_2 (51, 66a). Indien het adrenaline zelf wordt gebruikt als bronchospasmolyticum speelt naast de β -sympathomimetische werking mogelijk ook de α -sympathomimetische, vasoconstrictieve en daardoor decongestieve werking een rol.

Methylxanthine-derivaten. Het prototype van deze groep van farmaca vormt het theofylline. De slechte oplosbaarheid in water en de bijwerkingen, in het bijzonder de irriterende werking op het maag-darmkanaal hebben geleid tot de ontwikkeling van een groot aantal derivaten met een betere oplosbaarheid in water. Er bestaat geen wezenlijk onderscheid tussen deze verschillende derivaten wat betreft de farmacologische werking. De belangrijkste effecten zijn een cardiale werking, in het bijzonder een verhoging van de hartfrequentie en een vergroting van de contractiekracht, en een verslappende werking ten aanzien van glad spierweefsel in het bijzonder bestudeerd aan het gladde spierweefsel van bloedvaten, bronchiaalboom en maag-darmtractus. Deze spasmolytische werking is weinig of niet afhankelijk van het gebruikte spasmogeen. Verder hebben theofylline en zijn derivaten een stimulerende werking op het centrale zenuwstelsel. Deze combinatie van effecten herinnert aan de effecten teweeggebracht door de sympathicomimetica, in het bijzonder de β -sympathomimetica. Recent onderzoek heeft waarschijnlijk gemaakt dat de werking van theofylline en zijn derivaten goeddeels berust op een remming van de enzymatische afbraak van het 3'5'-adenosine monofosfaat (3'5'-AMP). Dit fosfaat speelt ook een rol bij de werking van de β -sympathomimetica, welke de omzetting van adenosinetrifosforzuur (ATP) tot 3'5'-AMP bevorderen. Het 3'5'-AMP werkt op zijn beurt als een activator van fosforylase in de cel waardoor onder andere glycolytische processen in de cel worden bevorderd (figuur 8). Het theofylline versterkt de werking van de β -sympathomimetica. De werking van het theofylline als zodanig zou berusten op een versterking van de werking van endogeen adrenaline (59), door een remming van de afbraak van 3'5' AMP (figuur 8).

Hoewel het theofylline en zijn derivaten bronchospasmolytisch werken, is de benodigde dosering aanzienlijk groter, dan die welke nodig zijn bij het gebruik van de β -sympathomimetica. In de provocatietest met acetylcholine en histamine zijn de β -sympathomimetica zeer werkzaam. Het aminofylline in doseringen van 500 mg oraal of intramusculair (de maximaal toegestane dosis), geeft in de provocatietest weinig of geen bescherming; rectale toediening geeft een zekere mate van bescherming gedurende een lange tijd (30). De cardiale werking, de centraal stimulerende werking

WERKINGSMECHANISME VAN β -SYMPATHOMIMETICA EN METHYLXANTHINE DERIVATEN



Figuur 8.

evenals de bijwerking op de maag-darmtractus zijn storende factoren bij gebruik van theofylline. Bij kinderen zijn een aantal vergiftigingsgevallen beschreven, waarbij als regel sprake was van overdosering (3, 37, 46). De maximaal toegelaten dosering voor kinderen (twee tot vijftien jaar) is twee tot tien mg per kg bij intramusculaire of rectale toediening en vijf mg per kg bij intraveneuze toediening.

Diversen. Naast de in het voorgaande genoemde bronchospasmolytica, hebben ook de nitroderivaten zoals nitroglycerine en het erytroltetranitraat (26) een dergelijke werking. Hun invloed op de circulatie, de algemene toxiciteit en de tolerantieontwikkeling vormen echter een bezwaar voor de toepassing ervan bij asthma bronchiale. Ook stoffen als papaverine en zijn derivaten hebben een, zij het zwakke, bronchospasmolytische werking. Bij de gebruikelijke klinische dosering van 100 tot 200 mg, drie tot vier maal daags zal er van een farmacotherapeutisch effect nauwelijks sprake zijn. Verder vindt een grote variëteit van mengsels van farmaca toepassing bij de behandeling van astma. Naast efedrine en aminofylline bevatten deze mengsels vaak barbituraten in sedatieve dosering. De werking daarvan levert waarschijnlijk de belangrijkste bijdrage in het farmacotherapeutisch effect voor zover aanwezig.

Corticosteroiden. Deze groep van geneesmiddelen heeft veelvuldig toepassing gevonden bij de behandeling van allergische aandoeningen. De werking ervan berust waarschijnlijk ten dele op de antiflogistische werking en ten dele op de lymfocy-

tolytische werking. In geval van voor bronchospasmodica resistente vormen van de status asthmaticus bieden de corticoïden of eventueel het ACTH veelal uitkomst. Vaak wordt er gemakkelijk heengestapt over de zeker niet te verwaarlozen bijwerkingen van deze geneesmiddelen, zoals verstoring van de water- en zouthuishouding, hyperaciditeit en het ontstaan van maagulcera. Vooral bij volwassenen is voorzichtigheid geboden. Waar het lokale applicatie betreft dient rekening te worden gehouden met de dan verminderde werking van de 11-ketosteroiden zoals corticosteron en prednison, dit in tegenstelling tot de 11-hydroxysteroiden die ook bij lokale toepassing de volledige werkzaamheid behouden.

Samenvatting. In een inleidende bespreking worden de belangrijkste allergische aandoeningen en de differentiatie tussen allergische ziekten en andere, eveneens op contact met

chemicaliën, geneesmiddelen enzovoort berustende aandoeningen van niet-allergische aard besproken. De therapeutische mogelijkheden, in het bijzonder bij allergische ziekten, worden uitvoerig behandeld. Daarbij werd vooral aandacht besteed aan de groep der antihistaminica-anticholinergica, de groep der sympathicomimetica, onderscheiden in α - en β -sympathicomimetica, en de methylxanthinederivaten. Op het gevaar van de inductie van allergische aandoeningen door geneesmiddelen werd gewezen.

Summary. *Anti-allergic drugs.* The introduction discusses the principal allergic conditions and the differentiation between allergic diseases and other, non-allergic, conditions also based on contact with chemical, drugs, etc. The therapeutic possibilities, especially in allergic diseases, are discussed in detail, with special reference to the group of antihistamines and anticholinergic drugs, the group of sympathicomimetics (divided into α - and β -sympathicomimetics) and the methylxanthine derivatives. The risk of drug-induced allergic conditions is pointed out.

De literatuurlijst is op verzoek bij het redactiesecretariaat te verkrijgen.

HUISARTS EN LITERATUUR* (6)

Mens en Maatschappij

Mens en Maatschappij is een tweemaandelijks tijdschrift gewijd aan de sociologie, haar grensgebieden en een aantal van haar velden van toepassing. Het werd opgericht in 1925, als eerste tijdschrift op dit gebied in ons land en het heeft zich, ook nu het niet langer het enige sociologische orgaan is in Nederland, kunnen handhaven als een belangrijk ontmoetingspunt van sociologen in vele sectoren van onze samenleving.

De laatste acht jaren in het bijzonder heeft de redactie zich ingespannen, door invoering van verschillende nieuwe rubrieken en door een grotere aandacht voor speciale thema's, het tijdschrift als algemeen orgaan, ook bij toenemende specialisatie, te kunnen blijven handhaven als communicatiemedium binnen de gehele sociologie. De redactie streeft dit doel voort na door een reeks uitgebreide boekbesprekingen (ongeveer 150 per jaargang van zes afleveringen).

In de speciale thema's komt ook het thema van de medische sociologie langzamerhand wat meer naar voren. Het in april 1966 verschenen tweede nummer van de lopende jaargang is zelfs gedeeltelijk hieraan gewijd; het bevat enkele artikelen op dit terrein, waaronder een kritisch overzicht van dit veld van onderzoek en een beredeneerde bibliografie van Nederlandse publikaties.

Het tijdschrift kent een redactiecommissie waarvan deel uitmaken Prof. Dr. Sj. Groenman, (voorzitter), Prof. Dr. G. Kuiper Hzn, Dr. J. Niezing en Prof. Dr. H. M. Jolles (secretaris); voorts een

aantal speciale medewerkers voor vaste rubrieken en een wat grotere redactieraad, waarin behalve de sociologie ook verwante sociale wetenschappen zijn vertegenwoordigd.

Het blad verschijnt aan het eind van elke even maand in een omvang van 80 pagina's. Een normaal particulier abonnement kost momenteel f 20,—; voor instellingen f 32,50 en voor studenten f 10,—. De kosten van een linnen stempelband voor de jaargang bedragen f 5,—. De prijs van een los nummer bedraagt f 4,—. In bescheiden mate kunnen proefnummers op aanvraag beschikbaar worden gesteld.

De betekenis van het tijdschrift voor huisartsen kan, behalve in bescheiden mate door artikelen en boekbesprekingen over medisch-sociologische onderwerpen, hierin zijn gelegen, dat het geïnteresseerden onder hen meer in het algemeen vertrouwd kan maken met een denkwijze, die mogelijk ook voor de geneeskunde van toenemende betekenis is. De sociologie werpt licht op maatschappelijke achtergronden, waartegen ook de problematiek van ziekte en gezondheid en die van het medisch handelen een nieuwe interpretatie zouden kunnen ondergaan. De sociologie ziet dit medisch handelen als één variabele in een complex patroon van sociale factoren, waarvan zij de onderlinge samenhang tracht te doorlichten. Zij is derhalve ten sterkste interdisciplinair gericht en zij maakt hieraan bij voorkeur haar autonome gezichtspunt ondergeschikt. Het zijn wellicht juist de huisartsen, die als eersten onder de medici hiervoor open zullen staan.

H. M. Jolles

* Zie (1966) huisarts en Wetenschap 9, 27