

# geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. J. W. H. Mali, Nijmegen; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, Leidschendam; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Rotterdam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-694211 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm.  
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 2, nr. 15

19 juli 1968.

## OPHTHALMOLOGISCHE COMPLICATIES VAN CORTICOSTEROID-BEHANDELING \*

Corticosteroiden kunnen zowel bij orale en parenterale toediening als bij lokale toepassing in het oog de oorzaak zijn van ernstige, vaak irreversibele, ophthalmologische afwijkingen. Bekend zijn o.m.: exacerbatie van de keratitis bij herpes simplex, bacteriële - en schimmelinfecties van het oog, cataracta subcapsularis posterior en glaucoom (1).

Herpes-infecties. Corticosteroiden kunnen - ongeacht de wijze van toepassing - herpes simplex-infecties doen opvlammen en daardoor de oorzaak zijn van oppervlakkige ulceraties van de cornea (keratitis dendritica), die vrijwel ongemerkt kunnen optreden. Wanneer bij een patiënt tijdens de behandeling met corticosteroiden herpes simplex-keratitis optreedt, moet lokale toepassing van corticosteroiden direct worden gestaakt en de orale of parenterale toediening zo spoedig mogelijk worden beëindigd.

Over het gebruik van corticosteroiden bij de behandeling van een penetrerende cornea-ulceratie (herpes corneae) en van diepliggende iritis die door herpetiforme oogontstekingen wordt begeleid, heerst onder de oogartsen verschil van mening. Sommigen behandelen deze aandoeningen door kleine doses corticosteroiden gecombineerd met het tegen virussen werkzame idoxuridine lokaal toe te passen (2); anderen achten het lokale gebruik van corticosteroiden in het oog bij herpes-infecties alleen van waarde bij keratitis disciformis en iritis; ulcus dendriticum is een contra-indicatie voor behandeling met corticosteroiden.

De toepassing van corticosteroiden zou herpes-infecties chronisch kunnen doen verlopen; sommigen keuren de corticosteroid-therapie af bij alle vormen van herpes-infecties van het oog en menen tevens dat patiënten gedurende de corticosteroidbehandeling van een penetrerende herpes corneae ondanks de toepassing van idoxuridine niet worden beschermd tegen recidieven van oppervlakkige keratitis.

\* Bij de samenstelling heeft de Redactiestaf gebruik gemaakt van gegevens in The Medical Letter, 10, (1968), 21-22 en van bijdragen van Prof. Dr. H. E. Henkes (Rotterdam) en Prof. Dr. N. M. J. Schweitzer (Groningen).

Herpes zoster-infecties van het oog reageren zowel op toepassing ter plaatse als op orale toediening van corticosteroiden; men zij evenwel wel zeker van de diagnose herpes zoster. De behandeling van elke herpes-infectie dient onder supervisie van een oogarts te geschieden.

Bacteriële - en schimmelinfecties. De behandeling met corticosteroiden (al dan niet gecombineerd met idoxuridine) van diep in het stroma gelegen, door herpes veroorzaakte lesies, wordt af en toe gecompliceerd door een bacteriële - of schimmelinfectie. Deze infecties zijn soms zo ernstig, dat enucleatie noodzakelijk is. Ook het lokale gebruik van corticosteroiden na oogletsel of operatie kan de gevoeligheid voor infecties door *Pseudomonas aeruginosa* en andere bacteriën of door schimmels vergroten. Corticosteroiden worden vaak in combinatie met antibacteriële geneesmiddelen lokaal toegepast, maar men kan er niet op vertrouwen dat hierdoor een afdoende bescherming tegen infecties wordt bereikt. Omgekeerd moeten bij de behandeling van ophthalmologische bacteriële infecties uitsluitend antibacteriële preparaten worden gebruikt, dus zonder toevoeging van corticosteroiden.

Cataract. Zowel de zeer langdurige orale toediening van matige tot hoge doses corticosteroiden (b.v. bij reuma) als de zeer langdurige lokale toepassing kunnen (op nog onbekende wijze) waarschijnlijk tot het ontstaan van cataracta subcapsularis posterior leiden. Het toenemen van de cataract komt als regel tot staan wanneer de steroid-behandeling wordt gestaakt, maar de beschadiging is meestal irreversibel. Patiënten die langdurig oraal of parenteraal met corticosteroiden worden behandeld moeten in ieder geval elke zes maanden op de eventuele ontwikkeling van cataract worden gecontroleerd.

Glaucoom. Bij patiënten, die lokaal ophthalmologisch met corticosteroiden worden behandeld, kan een verhoging van de oogdruk (glaucoom) optreden (3). De stijging van de oogdruk kan bij lijdende aan glaucoma simplex en bij gepredisponeerde patiënten (bij wie deze afwijking in de familie voorkomt), zeer hoge waarden bereiken. De verhoging van de intra-oculaire druk is in het algemeen na 2-3 weken reeds duidelijk te constateren. De oogdruk daalt na het staken van de behandeling met het corticosteroiden-bevattende preparaat (zalf, druppels); een eventueel inmiddels opgetreden gezichtsveld-defect kan evenwel irreversibel zijn. De drukverhoging hangt samen met de hoeveelheid van het toegediende corticosteroid; daarom is het mede belangrijk, dat deze hoeveelheid zo laag mogelijk wordt gehouden. Controle van de oogdruk is elke 14 dagen noodzakelijk; blijkt er zich geen glaucoom te ontwikkelen, dan kan met een minder frequente controle worden volstaan. Ook bij orale of parenterale toediening van corticosteroiden kan glaucoom ontstaan, met name wanneer gedurende lange tijd hoge doses worden gegeven (4); bij de op deze wijze behandelde patiënten moet de oogdruk elke twee maanden worden gecontroleerd.

Conclusie. Zowel de lokale ophthalmologische toepassing als het orale of parenterale gebruik van corticosteroiden worden met ernstige ophthalmologische complicaties in verband gebracht. Een "rood oog" moet niet blindelings met corticosteroiden worden behandeld. Patiënten, die een lokale oogheelkundige behandeling met corticosteroiden ondergaan, moeten frequent door een oogarts worden onderzocht, om wellicht optredende corneacomplicaties, dan wel glaucoom, op het spoor te komen. Langdurige orale of parenterale behandeling met hoge doses vereist elke twee maanden controle van de oogdruk.

#### LITERATUUR:

- (1) Schweiz. Apoth. Ztg., 100, (1962), 286, Die Gefahren lokaler Cortisonanwendung am Augen.
- (2) Patterson, A. Brit. J. Ophthal., 51, (1967), 494.
- (3) Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 110, (1966), 739, Corticosteroiden en glaucoom.
- (4) Smith, C. L. Amer. J. Med. Sci., 252, (1966), 239.

#### OVERIGE LITERATUUR:

- |   |  |
|---|--|
| Med. J. Austr., II, (1967), 923.                | Kaufman, H. E. Amer. Med. J. Sci., 251, (1966), 236. |
| Becker, B. Amer. J. Ophthal., 72, (1964), 769.  | Sundmark, E. Acta Ophthal., 41, (1963), 515.         |
| Braver, D. A. e.a. J. Pediat., 69, (1966), 735. | Frandsen, E. Acta Ophthal., 44, (1966), 307.         |

### ZWANEZANG DER FLAVONOÏDEN

Szent Györgyi constateerde in 1936 (1, 2), dat de uit natuurlijke bronnen verkregen ruwe ascorbinezuurextracten aan scorbuut lijdende dieren beter tegen de daarmee gepaard gaande capillairbeschadigingen beschermden dan het zuivere ascorbinezuur. Deze werking werd aan een bepaalde fractie toegeschreven: het P(ermeabiliteits)-vitamine. De uit vruchten en bladeren van verschillende planten gewonnen extracten met een "vitamine-P-werking" bleken alle flavonverbindingen te bevatten. Het is echter de vraag of de stoffen met "vitamine-P-werking" tot de vitaminen kunnen worden gerekend (3, 4); zij spelen een rol in oxydo-reductiesystemen, die wellicht ascorbinezuur tegen oxydatie beschermen (5, 6). De aanduiding flavonoiden wordt juister geacht dan vitamine-P. Van de flavonoiden zijn rutoside (quercetine-glucoside), quercetine en hesperidine diepgaand onderzocht.

In een recent verschenen overzicht betreffende de flavonoiden (7) worden de chemische, fysiologische en farmacologische aspecten van deze stoffen besproken. Enkele honderden verbindingen kunnen tot de flavonoiden worden gerekend; zij komen overal verspreid in het plantenrijk voor. Bij dieren (hond, konijn, rat) worden per os toegediende flavonoiden snel uitgescheiden en onveranderd in de urine teruggevonden. Enerzijds wordt bij de mens van zelfs hoge orale doses flavonoiden in de urine zeer weinig en in de faeces niets teruggevonden, terwijl anderzijds de resorptie van oraal gegeven flavonoiden waarschijnlijk uiterst gering is (8). Het metabolisme van flavonoiden bij de mens is grotendeels onbekend; de vaak uitgebreide onderzoekingen over de lotgevallen bij mens en dier hebben niet tot een eensluidend oordeel geleid.

Het werkingsmechanisme, waardoor de bij experimenten waargenomen vermindering van de capillair-fragiliteit tot stand komt, is niet opgehelderd; de meningen hieromtrent bevatten vele tegenstrijdigheden. De bijwerkingen van flavonoiden, zowel na orale als na parenterale toediening, zijn zeer gering. Er is een veertigtal verschillende farmaco-therapeutische effecten aan flavonoiden toegeschreven, waaronder invloed op de bloedstolling, de elektrolytenbalans, de cellulaire oxydatie en op experimentele tumorgroei; invloed op de schildklier-, pancreas- en bijnierfunctie en de fertiliteit; voorts spasmolytische, choleretische en diuretische werkingen, alsmede een invloed op de antibiotische en antiparasitaire effecten van geneesmiddelen. Er worden evenwel onvoldoende argumenten aangevoerd om deze effecten met redelijke zekerheid aan de flavonoiden toe te kunnen schrijven.

Van de vele bekende flavonoiden zijn alleen quercetine, hesperidine, rutoside en de citrobioflavonoiden therapeutisch toegepast. Er zijn diverse preparaten in de handel die flavonoiden bevatten, meestal met ascorbinezuur gecombineerd. Vele preparaten worden al jaren gebruikt, zowel voor de profylaxe als wel bij de behandeling van een grote verscheidenheid van aandoeningen, waarbij aan stoornissen in de capillair-permeabiliteit of aan "capillairzwakte" een rol wordt toegeschreven.

Met name zijn dit: habituele en dreigende abortus, bloedingen post-partum, menorrhagie, metrorrhagie, Rhesusantagonisme, neusbloedingen, bloedend tandvlees, purpura, ecchymosis, 'lichte beroerte', retinitis diabetica en andere oogandoeningen, gingivitis, pyorrhoea, verkoudheden en influenza. Eveneens worden de flavonoiden veelvuldig voor de profylaxe van postoperatieve bloedingen gebruikt. Böhm (7) vermeldt in het slot van het bovengenoemde overzicht, dat het therapeutisch succes niet steeds uniform en bevredigend was.

Bij een nadere kritische beoordeling van de werkzaamheid van de flavonoiden treedt de geringe bewijskracht van de uiteenlopende experimentele bevindingen en de waargenomen resultaten bij klinische toepassing aan het licht (9, 10).

In opdracht van de Food and Drug Administration (FDA) heeft een aantal beoordelingscommissies van de National Academy of Sciences / National Research Council in Amerika, opnieuw de werkzaamheid en onschadelijkheid nagegaan van ongeveer 3500 geneesmiddelen, die tussen 1938 en 1962 op de markt werden gebracht. De Medical Letter vermeldt, dat onder meer op grond van de conclusies van de commissie, die de flavonoiden beoordeelde, de Food and Drug Administration heeft vastgesteld, dat de flavonoiden "bij geen enkele aandoening" bij de mens werkzaam zijn; de FDA heeft een actie ondernomen om te trachten de flavonoiden aan de markt te onttrekken (9).

De Medical Letter (9) constateert, dat de nà 1960 gepubliceerde rapporten niet tot herziening nopen van het door haar in 1960 ingenomen negatieve standpunt inzake de werkzaamheid van één der flavonoidepreparaten (11).

De vraag, welke invloeden het mogelijk hebben gemaakt, dat ook te goeder naam en faam bekend staande auteurs publikaties ten gunste van de therapeutische betekenis van de flavonoiden deden verschijnen, moet in historisch perspectief worden gezien. De argumenten, waarop de positieve waardering werd gegrond, kunnen doorgaans de toets der hedendaagse kritiek niet doorstaan. Dat het werkingsmechanisme onverklaard is gebleven, is daarbij van secundaire betekenis; belangrijker is, dat objectieve criteria van werkzaamheid ontbreken, omdat de conclusies op oncontroleerbare en niet reproduceerbare klinische indrukken berusten. Dit oordeel wordt nog versterkt door de overweging, dat deugdelijke klinische experimenten, waarbij controle-groepen werden ingeschakeld (voor zover ze zijn verricht), nooit overtuigende therapeutische resultaten hebben opgeleverd (10).

Conclusie. De flavonoiden kunnen niet als een essentieel element in de voeding (als vitamine) worden beschouwd. Sluitende bewijzen voor het therapeutisch nut van deze stoffen ontbreken.

De duidelijke uitspraak, dat aan de flavonoiden als therapeuticum geen waarde wordt toegekend, kan bijdragen tot de rationalisering van de farmacotherapie.

#### LITERATUUR:

- (1) Szent Györgyi, A. en S. Rusznyák. *Nature, Lond.*, 138, (1936), 27.
- (2) Bentsáth, A. e.a. *Nature, Lond.*, 138, (1936), 798.
- (3) Szent Györgyi, A. *J. Physiol. Chem.*, 255, (1938), 126.
- (4) Lee, R. E. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 92, (1961), 295.
- (5) Clark, W. G. en T. A. Geissman. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 95, (1949), 363.
- (6) Wilson, R. H. en F. De Eds. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 95, (1949), 399.
- (7) Böhm, K. *Die Flavonoide*, Ed. Cantor KG, Aulendorf i. Württ, 1967.
- (8) Clark, W. G. en E. M. Mac Kay. *J. A. M. A.*, 143, (1950), 1411.
- (9) *The Medical Letter*, 10, (1968), 9.
- (10) Goodman, L. S. en A. Gilman. *The Pharmacol. Basis of Therapeutics*, (1967), 1648, Macmillan N. Y. 1967.
- (11) *The Medical Letter*, 2, (1960), 19.