

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; Prof. Dr. J. G. G. Borst, Amsterdam; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Jhr. Prof. Dr. J. de Graeff, Leiden; 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, 's-Gravenhage; 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; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Groningen; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam en W. M. Rosinga, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-814701 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm.
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 2, nr. 3

2 februari 1968.

SALAZOSULFAPYRIDINE BIJ COLITIS ULCEROSA *

Salazosulfapyridine (= salicylazosulfapyridine = sulfasalazine = Salazopyrine^(R)), een diazoverbinding van sulfapyridine en 5-amino-salicylzuur, wordt sedert 1941 (1) bij de behandeling van colitis ulcerosa gebruikt. Vele publikaties vermelden, dat dit geneesmiddel bij een significant deel van de acute aanvallen remissies teweeg kan brengen (2, 3, 4, 5, 6, 7) en recidieven kan verhoeden (2, 8).

Werkingsmechanisme. De wijze waarop de gunstige invloed van salazosulfapyridine op de colitis ulcerosa tot stand komt is niet bekend. Met ¹⁴C gemerkt salazosulfapyridine bleek na toediening aan muizen in alle weefsels aanwezig te zijn, maar een bijzondere affiniteit voor het bindweefsel rond de sereuze holten en van de darmwand te hebben. Parenteraal toegediend ¹⁴C-salazosulfapyridine wordt door de darmwand uitgescheiden.

In het lichaam wordt salazosulfapyridine geleidelijk in sulfapyridine en 5-amino-salicylzuur gesplitst.

Het pyridine-radicaal schijnt voor de werking van salazosulfapyridine essentieel te zijn, aangezien een analoge verbinding, waarin sulfapyridine door sulfadimidine was vervangen, op de verschijnselen van colitis ulcerosa niet meer invloed bleek te hebben dan een placebo (5).

Therapeutisch gebruik. Twee gelijksoortige, zorgvuldig gecontroleerde en volgens de dubbelblind techniek uitgevoerde onderzoeken lieten zien, dat 1 g salazosulfapyridine, 4 x daags toegediend aan thuis verpleegde patiënten met een recidief van colitis ulcerosa, zowel symptomatisch als sigmoidoscopisch verbetering tot stand brengt (5). Wanneer er evenwel na 3 of 4 weken behandeling geen blijvende verbetering intreedt, is het onverstandig om de toediening van salazosulfapyridine voort te zetten. Bij een ander, volgens de sequente methode beoordeeld, gecontroleerd onderzoek bij ernstig zieke patiënten (6) bleek, dat een acute aanval van colitis ulcerosa met salazosulfapyridine in een dosering van 4 x daags 2 g minder goed wordt bedwongen, dan met een combinatie van 20 mg prednisolon oraal (verdeeld over enkele doses) en 100 mg hydrocortison, toegediend als rectaal druppel-

* Ontleend aan: Drug and Therapeutics Bulletin, 5, (1967), 93-94.

De inhoud van het Geneesmiddelenbulletin geeft niet noodzakelijkerwijze de persoonlijke mening van ieder Redactielid weer.

clyisma.

De werkzaamheid van salazosulfapyridine is minder zeker bij de ernstige tot klinische behandeling nopende aanvallen; in deze gevallen kan de therapie het beste worden gecombineerd met een corticosteroid-behandeling.

Salazosulfapyridine is moeilijk oplosbaar; het wordt niet als retentieclyisma toegepast. Volgens een nog niet gepubliceerd gecontroleerd onderzoek bleken suppositoria à 1 g salazosulfapyridine bij de helft van een groep patiënten, lijdende aan distale proctocolitis, werkzaam te zijn (9).

Onderhoudstherapie. Bij één, zorgvuldig volgens de dubbelblind techniek uitgevoerd, onderzoek werd aan groepen colitis ulcerosa patiënten 4 x daags òf 0,5 g salazosulfapyridine òf een placebotablet gegeven. Na verloop van een jaar bevonden 24 van de 33 met salazosulfapyridine behandelde patiënten zich nog steeds in een remissie, tegen slechts 7 van de 34 patiënten die het placebo hadden ontvangen. Hieruit blijkt op significante wijze het voordeel voor de met het geneesmiddel behandelde patiënten (8). Gelijksortige resultaten werden bij ongecontroleerde onderzoeken bereikt.

Ongewenste werkingen. Salazosulfapyridine heeft helaas een prikkelende werking op de maag en veroorzaakt bij patiënten, die met 4 g per dag worden behandeld in een frequentie die tot 40% kan oplopen, anorexie, misselijkheid en braken. Meestal kan door vermindering van de dosis tot 2 g per dag worden bereikt, dat salazosulfapyridine wel wordt verdragen, ofschoon enkele patiënten zelfs bij deze lage dosis nog klachten hebben. Het gebruik van tabletten met een maagsapbestendige omhulling vermindert de kans op bijwerkingen door maagprikkeling. Deze tabletten zijn in Nederland nog niet in de handel; er zijn nog geen publikaties over adequate gecontroleerde onderzoeken betreffende de therapeutische werkzaamheid van deze toedieningsvorm verschenen. Ingeval de gewone tabletten niet worden verdragen, lijkt het geven van tabletten met een maagsapbestendige omhulling (z.g. 'enteric coated') echter rationeel. Wanneer de minder frequent optredende bijwerkingen, zoals huiduitslag of geneesmiddelenkoorts zich vertonen, moet de behandeling worden gestaakt en dit geldt in het bijzonder, wanneer de incidenteel voorkomende bijwerkingen acute hemolytische anemie, leukopenie en agranulocytose worden waargenomen (10, 11).

Conclusie.

Salazosulfapyridine is bij de behandeling van exacerbaties van colitis ulcerosa van nut en een langdurige toediening kan de kans op recidieven verminderen. De toepassing wordt door het optreden van de genoemde bijwerkingen begrensd.

Literatuur:

- (1) Svartz, N. Nord. Med., 9, (1964), 554.
- (2) Svartz, N. Gastroenterologia (Basel), 86, (1956), 683.
- (3) Moertel, G.G. en J.A. Barga. Ann. int. Med., 51, (1959), 879.
- (4) Watkinson, G. Brit. med. J., I, (1961), 147.
- (5) Baron, J.H. e.a. Lancet, I, (1962), 1094.
- (6) Truelove, S.C. e.a. Brit. med. J., II, (1962), 1708.
- (7) Dick, A.P. e.a. Gut, 5, (1964), 437.
- (8) Misiewicz, J.J. e.a. Lancet, I, (1965), 187.
- (9) Watkinson, G. Niet gepubliceerde gegevens (1967).

(10) Spriggs, A.I. e.a. Lancet, I, (1958), 1039.

(11) Thirkettle, J.L. e.a. Lancet, I, (1963), 1395.

CLYSMATA MET CORTICOSTEROIDEN BIJ COLITIS ULCEROSA *

De waarde van het orale gebruik van corticosteroiden voor het bereiken van remissies bij colitis ulcerosa staat thans wel voldoende vast (1). Met het oog op de bijwerkingen bij oraal gebruik geven sommige klinici de voorkeur aan de rectale in plaats van de orale toediening. Hiervoor zijn verschillende corticosteroidverbindingen bruikbaar; enkele bereidingsvormen onder merknaam staan ter beschikking¹.

De werkzaamheid van lokaal toegepaste corticosteroiden.

Watkinson en Truelove (2, 3) komen op grond van hun onderzoekingen met controlegroepen bij aan lichte vormen van colitis lijdende patiënten tot de conclusie, dat hydrocortison voor het tot stand brengen van een remissie van de symptomen en een verbetering van de slijmvliesafwijkingen werkzamer is dan een placebo. Spencer en Kirsner (4) vermelden eveneens een gunstig effect van verschillende rectaal toegediende corticosteroiden op het merendeel van die patiënten, die aan een lichte tot matig ernstige vorm van colitis ulcerosa lijdten. Als de aandoening ernstig was, of zich buiten het rectosigmoidale gebied had uitgebreid, bleek in het algemeen de werkzaamheid van de corticosteroiden geringer te zijn. Enkele corticosteroiden kunnen tot in het colon ascendens doordringen, maar therapeutische resultaten buiten rectum en sigmoid zullen veeleer op een resorptie en een algemene werking, dan op een plaatselijke activiteit berusten.

Algemene werkingen van lokaal toegepaste corticosteroiden.

Door sommige onderzoekers (5) werd een remming van het bijnierhypofyse systeem waargenomen; anderen (4) zagen na rectale toediening nu en dan de bekende bijwerkingen² van de corticosteroiden. Men neemt aan, dat van de rectaal toegediende corticosteroiden - mede afhankelijk van de aard van het steroid - ongeveer een derde deel wordt geresorbeerd (6). Men zij bij elke rectale toediening en zeker wanneer het darmslijmvlies is beschadigd, bedacht op een mate van resorptie, waarbij de algemene bijwerkingen van de corticosteroiden kunnen optreden.

Opmerkingen van de Redactiestaf:

1. a. Truelove (7) gebruikte 100 mg hydrocortison hemisuccinaat of 40 mg prednisolonfosfaat in 500 ml water voor toediening als druppelclysma.
Matts (8) gebruikte een vers bereide oplossing van prednisolon-21-fosfaat, bevattende het equivalent van 20 mg prednisolon in 100 ml fysiologische zoutoplossing.
- b. Merkpreparaten zijn o.a.:
Betnesol-lavement^(R): 5 mg betamethason-dinatriumfosfaat per 100 ml; dosering: 1 x per dag des avonds toe te dienen.
Predniment^(R): 25 mg prednison per 100 ml; dosering: 1 x per dag des avonds toe te dienen.

* Ontleend aan: The Medical Letter, 9, (1967), 102.

2. B.v.: stoornissen in de water- en zouthuishouding met gewichtsstijging en oedeem; psychische stoornissen; Cushing-syndroom met acne, vetzucht, diabetes en negatieve stikstofbalans; maskering van infecties en van symptomen van intra-abdominale processen, zoals darmperforatie.

Literatuur:

- (1) The Medical Letter, 4, (1962), 27.
- (2) Watkinson, G. Brit. med. J., II, (1958), 1077.
- (3) Truelove, S.C. Brit. med. J., II, (1958), 1072.
- (4) Spencer, J.A. en J.B. Kirsner. Gastroenterology, 42, (1960), 669.
- (5) Mac Dougall, I. Lancet, I, (1963), 826.
- (6) Sparberg, M. e.a. Medicine, 45, (1966), 391.
- (7) Truelove, S.C. Brit. med. J., I, (1960), 464.
- (8) Matts, S.G.F. Lancet, I, (1960), 517.

VERGIFTIGINGEN

In verband met vele vragen terzake heeft de Redactiestaf op blz. 86 van het op 21 december 1967 verschenen nummer 20 van het Geneesmiddelenbulletin erop gewezen, dat informatie over de therapie van vergiftigingen dag en nacht verkrijgbaar zijn bij het

Vergiftigingen Informatie Centrum
te Utrecht
tel. 030 - 28234

Het centrum is tevens bereikbaar onder tel. 030 - 27151 (Rijks Instituut voor de Volksgezondheid) op toestel 82 (tijdens kantooruren) of toestel 75 (buiten kantooruren).