

# 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; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; I. Ph. L. Koperberg, Utrecht; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; 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. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

**Redactiestaf:** H. Olthuis, Leidschendam; Dr. J. van der Meer, Leidschendam

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

Jaargang 4, nr. 9

8 mei 1970.

## SUPPOSITOIR ANORECTAAL GERIEF

Toen door de franse apotheker A. Baume in 1753 als drager voor rectaal toe te dienen geneesmiddelen de cacaoboter werd geïntroduceerd, herleefde daarmee een reeds door de egyptische artsen rond 1500 a.c. gebruikte toedieningsvorm. De toepassing verbreidde zich snel omdat de toediening van suppositoria veel eenvoudiger is en aangenamer voor de patient dan die van vloeistoffen per rectaal infuus. Pas in 1945 kwamen voor de vervaardiging van suppositoria ook andere stoffen in gebruik, zoals gehydrogeneerde plantaardige oliën (semi-synthetische glyceriden) en wateroplosbare vaste poly-ethyleenglycolen (macrogolen); sedert kort hebben ook gelatinecapsules toepassing gevonden.

Farmacologische onderzoeken hebben aangetoond, dat rectaal toegediende geneesmiddelen vrijwel steeds worden geresorbeerd, maar dat het vehiculum van een suppositorium en de wijze waarop het geneesmiddel daarin is verwerkt (oplossing, suspensie, emulsie) van grote invloed zijn op de mate en de snelheid van afgifte en daarmee op de resorptie. Suppositoria worden zowel als een alternatief voor perorale of parenterale toediening van geneesmiddelen, als voor het bereiken van een plaatselijk effect toegepast.

Ter behandeling van met hemorrhoiden samenhangende aandoeningen in het rectum zijn in Nederland een groot aantal verschillende suppositoria in gebruik. Symptomen zoals jeuk, ragaden en dermatosen in de anaalstreek, bloed of slijm bij de ontlasting, pijn, defaecatiedrang, obstipatie en meteorisme kunnen duiden op de aanwezigheid van hemorrhoiden, doch evenzeer uitingen zijn van een gezwel, of van periproctale ontstekingen. Het zonder meer toepassen van suppositoria kan dan ook ernstige gevolgen hebben.

In tegenstelling tot andere geneesmiddelengroepen zijn er vrijwel geen adequate onderzoeken verricht naar de werkzaamheid van de farmaca en de hulpstoffen in de suppositoria die ter behandeling van hemorrhoidale aandoeningen worden gebruikt. De beoordeling van de therapeutische waarde van suppositoria wordt bemoeilijkt doordat zowel spontane remissies of herstel, als acute verergering van de klachten voorkomen; ook moet aan het inbrengen van suppositoria in het rectum een zeer sterk "placebo-effect" worden toegeschreven.

Waar deze moeilijkheden zich echter ook voordoen bij toetsing van de waarde van iedere andere medicamenteuze behandeling en door een juiste opzet van het onderzoek grotendeels blijken te kunnen worden onderzocht, is het gebrek aan objectieve gegevens over de onderhavige therapie toch wel opvallend.

De suppositoria voor lokale therapie worden vlijtig aanbevolen bij het "hemorrhoidaal symptomen complex", d.w.z. bij in- en uitwendige hemorrhoiden, eczeem in de anaalstreek, jeuk, fissuren, proctitis, periproctitis en ragaden. Deze suppositoria bevatten in diverse vehiculae (cacaoboter, oliën, macrogolen) zeer uiteenlopende geneesmiddelencombinaties. De volgende farmaca vinden in suppositoria veelvuldig toepassing:

*Adstringentia*, zoals bismuth- en aluminiumverbindingen, zinkoxide en looistoffen (hamamelis-extract, allantoïne). Zij veroorzaken een geringe stolling van de eiwitten in het slijmvliesoppervlak, maar het moet uitgesloten worden geacht dat de applicatie van adstringentia invloed heeft op submucosus gelegen weefsel met bloedvatconglomeraten.

*Anticoagulantia*, met name heparinoiden, zijn weinig zinvol, omdat de werking - indien deze zich al kan ontplooien - de processen die leiden tot regressie van hemorrhoiden, nl. trombose en opvolgende "ingroei" van bindweefsel, in de weg staan.

*Antiseptica, antibiotica en antimycotica*. Het is onaannemelijk dat lokale applicatie van deze geneesmiddelen door direct contact of diffusie, invloed heeft op dieper gelegen ontstekingsprocessen zoals een periproctaal abces of infiltraten rond een fistula ani. Desondanks worden in suppositoria verwerkt: resorcine, chloorcarvacrol, hexachlorofeen, formaldehyde, joodchloorchinoline, neomycine, framycetine of clemizol undecylaat, en zelfs boorzuur of kwiknitraat, stoffen die bepaald niet onschuldig zijn.

*Corticosteroiden*, zoals hydrocortisonacetaat, prednisolon en fluorcorticosteroiden (fluocortolon, fluoroprednisolon). Waarschijnlijk veroorzaken deze stoffen bij rectale toepassing een afnemen van weefselreacties die optreden bij acute exacerbaties van lokale ontstekingen en van peri-anaale dermatosen. Langdurig gebruik van corticosteroiden bevattende suppositoria zou de oorzaak kunnen zijn van het opvlammen van ontstekingsprocessen in de anaalstreek. Omdat rectaal toegediende corticosteroiden worden geresorbeerd, zal de werking niet beperkt blijven tot lokale effecten.

*Hyaluronidase*. Dit enzym kan bij parenterale toediening de doorlaatbaarheid van de weefsels vergroten; vloeistoffen (oedemen) en farmaca verspreiden zich sneller in de weefsels. Evenwel is niet bekend of deze effecten ook optreden na lokale applicatie van hyaluronidase in het rectum.

*Oppervlakte-anesthetica*, zoals tetracaine, procaine en benzocaine, zijn vaak de oorzaak van contactdermatosen; zij werken sterk sensibiliserend en kunnen ook bij lokale rectale toepassing aanleiding geven tot ernstige overgevoelighedsreacties. Voor anesthetica van andere structuur zoals lidocaine gelden deze bezwaren veel minder.

*Vaatverruwende stoffen*. Het effect van sympathicomimetica, zoals fenylefrinehydrochloride op het complex van submucose capillairen, arteriële en veneuze verbindingen en de uit bloedvaten van verschillend kaliber bestaande hemorrhoiden, valt moeilijk te voorspellen; het is twijfelachtig of bloedingen tot staan worden gebracht.

*Diverse stoffen*. Een uitspraak over het nut van het lokaal rectaal toepassen van antihistaminica zoals clemizol of feniramine, van menthol, carbo adsorbens, paardekastanje-extract, pantotheenzuur, vitamine A, rutoside en perubalsem is moeilijk, en over dat van "vitamine F 99", "gezuiverd steriel extract van colibacillen" en "extract van levende gistcellen" is vooralsnog onmogelijk.

Hulpstoffen in suppositoria zoals natriumoleaat of natriumzouten van levertraanvetzuren (harde zepen), haaienlevertraan en linolzuren (vetzuur uit lijnolie) bepalen mede de eigenschappen van de suppositoriummassa; sommige werken wellicht laxerend door de lokale prikkeling. De gesmolten suppositoriummassa (cacaoboter, oliën, glycolen) kan een "beschuttende" glijlaag op het rectumslijmvlies vormen.

## Conclusie

Van lokaalanesthetica en corticosteroiden verwerkt in suppositoria kan redelijkerwijs een symptomatische verlichting worden verwacht van klachten bij hemorrhoiden, zoals pijn en jeuk.

Het lijkt wel uitgesloten, dat suppositoria - zelfs bij langdurig gebruik - de hemorrhoiden doen genezen. De toepassing heeft ook nadelen; één aantal van de bestanddelen kan sensibiliserend werken of ontstekingsprocessen camoufleren.

De behandeling met suppositoria bij hemorrhoiden en daarmee gepaard gaande verschijnselen heeft als uitgangspunt een veronderstelde plaatselijke werking van de bestanddelen.

Suppositoria die slechts één werkzame stof (b.v. hydrocortison of lidocaine) bevatten verdienen de voorkeur boven die waarin vele stoffen zijn verwerkt; het is evenwel waarschijnlijk dat de suppositoriummassa zelf reeds de subjectieve verlichting geeft.

## GLIBENCLAMIDE

Glibenclamide (Daonil<sup>®</sup>, Euglucon<sup>®</sup>) is een oraal werkzame bloedsuiker- verlagende stof uit de groep van de sulfonylureumderivaten. De eigenschappen van glibenclamide vertonen veel overeenkomst met die van het sulfonylureumderivaat tolbutamide (zie Geneesmiddelenbulletin 4, (1970), blz. 2-4).

## Werking

Glibenclamide veroorzaakt evenals andere sulfonylureumderivaten een daling van het bloedsuikergehalte zowel bij diabetes-patienten als bij gezonden. Glibenclamide is vele malen sterker werkzaam dan de overige sulfonylureumderivaten; 5 mg glibenclamide geeft ongeveer een even sterke bloedsuikerdaling als 500-1000 mg tolbutamide of 250 mg chloorpropamide. Glibenclamide wordt dan ook in aanmerkelijk lagere dosering toegepast.

Het bloedsuikerverlagende effect van glibenclamide komt, evenals dat van andere sulfonylureumderivaten, voornamelijk tot stand door stimulering van de  $\beta$ -cellen van het pancreas, die tot afgifte van insuline worden aanzet; ingeval het pancreas is verwijderd treedt dan ook geen bloedsuikerdaling op. In tegenstelling tot tolbutamide wordt bij herhaalde toediening van normale doses glibenclamide het bloedsuikerverlagende effect niet geringer. Anders dan bij tolbutamide, dat na orale toediening snel wordt gesorbeerd, verloopt de resorptie van glibenclamide langzaam en onvolledig.

## Bijwerkingen

De bijwerkingen van glibenclamide zijn grotendeels van dezelfde aard als die van de andere sulfonylureumderivaten, met name tolbutamide.

*Gastro-intestinale verschijnselen* (misselijkheid, anorexie) en *overgevoeligheidsverschijnselen van de huid* komen, zij het zelden, voor; zij verdwijnen weldra na het staken van de behandeling.

*Bloedveranderingen.* Bij bijna 3% van de behandelde patienten werd een doorgaans passagère daling van het aantal trombocyten tot beneden  $150.000/\text{mm}^3$  waargenomen. In enkele gevallen traden verdergaande dalingen op (tot beneden  $50.000/\text{mm}^3$ ) die - met het oog op het risico van bloedingen - tot staken van de behandeling noopten.

*Stoornissen van de nier- of de leverfuncties* zijn niet vastgesteld; de bepaling van sommige enzymen (SGOT en SGPT) leverde soms abnormale waarden op (maar dit komt ook voor bij patienten die met insuline of alleen met dieet worden behandeld).

*Hypoglykemieën.* Glibenclamide kan aanleiding geven tot een ongewenst sterke daling van het bloedsuikergehalte; het ontstaan van hypoglykemie hangt zowel samen met de individuele eigenschappen van de patient (o.m. kan de mate en de snelheid van de resorptie variëren), het dieet en het tijdstip van de

maaltijden, als ook met de dosering van glibenclamide. De overmatige bloedsuikerdalingen treden veelal op bij het instellen van de behandeling, doch kunnen ook later, tot in de derde tot tiende behandelingsmaand nog ontstaan. De hypoglykemieën kunnen veelal worden voorkómen door de dosis te verlagen of het tijdstip van toediening aan het voedingspatroon aan te passen; en zo zij optreden kunnen zij als regel goed worden gecorrigeerd. Niettemin noopt het hardnekkige optreden van hypoglykemieën soms toch tot het staken van de behandeling.

*Interacties.* Evenals bij andere sulfonylureumderivaten kan de bloedsuiker-verlagende werking van glibenclamide in versterkte mate optreden door het gelijktijdig gebruik van alcohol, sommige sulfonamiden, tuberculostatica (ethionamide), fenylbutazon of coumarinderivaten; ernstige hypoglykemieën zijn hiervan het gevolg. Soms treedt bij patienten die met glibenclamide worden behandeld, na het gebruik van alcohol "flushing" op.

#### Indicaties

Diabetes die op latere leeftijd (rond het 40e jaar) manifest is geworden ("ouderdomsdiabetes" nl. die gevallen waarbij het pancreas als regel nog tot enige insulineproductie in staat is).

Bij sommige patienten die niet (meer) op tolbutamide reageren.

*Toepassing bij patienten die reeds met andere preparaten werden behandeld.*

Het overgaan van tolbutamide op glibenclamide kan direct geschieden. Indien de patient met chloorpropamide was ingesteld, dient het overgaan op glibenclamide echter zeer geleidelijk (in 5-7 dagen) plaats te vinden, omdat chloorpropamide langzaam wordt geëlimineerd. Glibenclamide kan met biguanides worden gecombineerd.

#### Contra-indicaties

Diabetici met een overmatig lichaamsgewicht bij wie dieetbehandeling nog niet is toegepast. Acidose. Diabetici die t.g.v. een "stress"-situatie (acute infectie, operatie, ongeval) "ontregeld" dreigen te geraken.

Zwangerschap. Ernstige nierfunctiestoornissen.

#### Dosering

'Instellen' met 2,5 mg glibenclamide, de dosis zo nodig verhogen met 2,5 mg na 3-5 dagen en daarna om de 8 dagen. Als regel is niet meer dan 10 mg per 24 uur nodig; overschrijding van een dosis van 15 mg heeft geen verdere toename van het bloedsuikerverlagend effect tengevolge.

De totale daghoeveelheid kan tijdens het ontbijt worden ingenomen; soms wordt een betere regulatie bereikt door de daghoeveelheid over twee doses te verdelen (tijdens ontbijt én avondmaaltijd).

Voor patienten bij wie 2,5 mg glibenclamide hypoglykemische verschijnselen veroorzaakt en voor patienten die zelfs met 15 mg nog niet bevredigend kunnen worden ingesteld, is behandeling met glibenclamide niet geschikt.

#### Conclusie

Glibenclamide is aanmerkelijk werkzaamere dan tolbutamide, maar in de geëigende dosering komen de eigenschappen van beide stoffen grotendeels overeen. Glibenclamide geeft vaker dan tolbutamide aanleiding tot ongewenst sterke bloedsuikerdalingen. Door de onvolledige resorptie van glibenclamide kan het effect variëren. Tijdens het gebruik van glibenclamide zijn ernstige trombocytopenieën opgetreden. Over de gevolgen van een langdurig gebruik zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar.

Vooralsnog is er geen reden aan glibenclamide de voorkeur boven tolbutamide te geven. Evenwel kan glibenclamide - zelfs in lage dosering - werkzaam zijn bij patienten die niet meer reageren op tolbutamide of andere sulfonylureumderivaten.