

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 5, nr. 4

12 maart 1971.

PERCUTANE RESORPTIE VAN FLUORCORTICOSTEROIDEN

Reeds eerder werd in het Geneesmiddelenbulletin (1 (1967) 38) aandacht besteed aan de bijwerkingen die optreden bij het uitwendig gebruik van corticosteroidpreparaten.

Nu de corticosteroiden, vooral de fluorprednisolon-verbindingen, een ruime toepassing vinden - met name omdat zij goed werkzaam zijn bij chronische dermatosen en verschillende vormen van eczeem - komen ook de ongewenste werkingen vaker aan het licht.

De ernstige bijwerkingen die kenmerkend zijn voor het orale (of parenterale) gebruik van corticosteroiden, zoals osteoporose, het Cushing-syndroom en maagdarmulcera, zijn bij uitwendige toepassing tot nu toe niet waargenomen. Wel is een remming van het hypofyse-bijniersysteem geconstateerd b.v. na applicatie van fludrocortison; deze remming blijkt uit een daling van de hydrocortisonspiegel in het bloed, een afnemen van de uitscheiding van 17-hydroxy-corticosteroiden met de urine en een verhoogde natriumuitscheiding.

Bij de uitwendige toepassing van corticosteroidpreparaten (o.a. triamcinolon-acetonide) kunnen ook ter plaatse afwijkingen ontstaan, zoals atrofie van de huid en van het subcutane weefsel, verminderde elasticiteit van de huid, atrofische striae, purpura en teleangiëctasieën. Deze en andere bijwerkingen zoals pleksgewijs pigmentverlies, erytheem, schilfering en dystrofie van de vingernagels, zijn ondermeer waargenomen na regelmatige applicatie van betamethason.

Het is wel zeker, dat (fluor-)corticosteroiden na aanbrenge op de huid in zekere mate worden geresorbeerd. De resorptie vindt in ruime mate plaats daar waar de huid vochtig is (perineum, liesplooï, oksel), maar ook onder een occlusief verband. Maceratie of een andere beschadiging van de huid heeft een aanzienlijk sterkere penetratie tot gevolg.

Bij toepassing van een lotio wordt waarschijnlijk een groter deel van het corticosteroid geresorbeerd dan bij gebruik van een zalf.

Bij kleine kinderen worden fluorcorticosteroidzalven veelvuldig toegepast, omdat de bij deze kinderen vaak voorkomende huidaandoeningen (contacteczeem, atrofisch of 'constitutioneel' eczeem en eczema seborrhoicum) als regel goed op de behandeling reageren. De aandoening is op dat gedeelte van de huid dat door de luier wordt bedekt, vaak hardnekkig. De corticoidzalf, -creme of lotio wordt dan vooral aange-

bracht op de plaats, waar de doorgaans vochtige, soms beschadigde, huid door de luiers - als het ware een occlusief verband - is bedekt. Johns en Bower (Brit. Med. J. 1 (1970) 347) beschreven de verschijnselen bij een kind, dat vanaf de zesde levensweek gedurende veertien maanden met totaal 750 g fluorcorticosteroidzalf was behandeld. Behalve lokale afwijkingen werden ook tekenen van remming van het hypofyse-bijniersysteem en groeiremming geconstateerd; na 'stress' (mazelen) trad een onevenredige gewichtsval op.

De aanleiding tot de behandeling was een vrijwel over het gehele lichaam verspreid erythemateus exantheem. Scherp afgetekend ten opzichte van de omgeving, waren in het door de luiers bedekte gebied de huid en de subcutis geatrofieerd.

Zes weken na het staken van de corticosteroidapplicatie was de atrofie van de huid en het onderhuidse weefsel afgenomen en was het lichaamsgewicht gestegen.

Het valt moeilijk te voorspellen bij welke dosering, na welke behandelingsduur en onder welke lichamelijke condities, de uitwendige toepassing van een corticosteroidpreparaat tot lokale bijwerkingen en verstoring van het hormonale evenwicht aanleiding zal geven. Gezien de veelvuldige uitwendige toepassing - met name bij kleine kinderen - blijkt, vooral bij een behandeling van de vochtige huid, met ongewenste gevolgen terdege rekening te moeten worden gehouden. Men controleert regelmatig het verloop.

DE 'INERTE' HULPSTOF

Therapeutisch werkzame stoffen kunnen in de praktijk slechts zelden als zodanig worden toegepast. Als regel zijn farmaceutische bewerkingen - b.v. het toevoegen van andere bestanddelen (hulpstoffen) - noodzakelijk, om te komen tot een preparaat dat houdbaar is tijdens transport en opslag, en waarvan het werkzame bestanddeel bij toepassing de plaats van werking in het lichaam in de vereiste hoeveelheid kan bereiken. Zo leidt de toevoeging van hulpstoffen aan de werkzame substantie b.v. tot een betere oplosbaarheid en correctie van de pH, en, met name bij tabletten, tot een verwerkbaar uitgangsmateriaal.

Elk combineren van stoffen opent een aantal valkuilen; zo kunnen niet alleen bij het tesamen toedienen van twee of meer therapeutisch werkzame stoffen interacties optreden die ondermeer de resorptie en het niveau van de plasma- en weefselspiegels veranderen (Geneesmiddelenbulletin 4 (1970) 61), maar ook bij het combineren van een werkzame stof en een als 'inert' beschouwde hulpstof kunnen de bestanddelen elkaar zodanig beïnvloeden dat het werkingsproces van het farmacon grondig wordt gewijzigd. Welke ingrijpende gevolgen de toevoeging van, op grond van chemisch-fysische eigenschappen als 'inert' beschouwde, hulpstoffen kan hebben, bleek b.v. toen in 1968/69 in Australië vele aanvankelijk onverklaarbare intoxicatiegevallen bij epilepsiepatiënten werden waargenomen.

J.H. Tyler et al. brachten verslag uit (Brit. Med. J. 2 (1970) 271) van hun speurtocht naar de oorzaak van deze 'epidemie' van intoxicatieverschijnselen. De patiënten met overdoseringsverschijnselen hadden allen

(al dan niet naast andere anticonvulsiva) fenytoïne-capsules à 100 mg van steeds hetzelfde fabrikaat gebruikt. Na een zorgvuldige eliminatie van andere mogelijke oorzaken bleek, dat de intoxicaties waren opgetreden nadat het oorspronkelijk in de capsules verwerkte calciumsulfaat was vervangen door lactose. Het merendeel (87%) van de patienten die de met lactose bereide capsules gebruikten, vertoonde hogere fenytoïne-bloedspiegels dan die welke therapeutisch als gewenst worden beschouwd, nl. 20-40 mcg/ml in plaats van 15 mcg/ml (Geneesmiddelenbulletin 3 (1969) 96). Bij vrijwilligers (epilepsiepatienten) kon worden aangetoond dat de fenytoïne-concentratie in het bloed na gebruik van de 100 mg fenytoïne + lactose bevattende capsules viermaal hoger was dan na die met 100 mg fenytoïne + calciumsulfaat. Het verschillend effect van de beide bereidingen moest dus wel worden toegeschreven aan de invloed van de hulpstoffen op de resorptie (en eliminatie) van fenytoïne.

De wetenschap dat de bij de bereiding van een geneesmiddel gebruikte hulpstoffen - ook de doorgaans als 'inert' betitelde - van invloed kunnen zijn op het effect van dat geneesmiddel, zal de arts weerhouden van het éne merk van een bepaald geneesmiddel op een ander over te gaan, of nu eens het in de apotheek bereide en dan weer het industrieel gefabriceerde produkt te gebruiken.

De kans op verrassingen kan slechts dan worden beperkt indien de bereider van het geneesmiddel bij de vormgeving niet alleen de eigenschappen in de farmaceutische fase, maar ook die in de farmacokinetische- en de farmacodynamische fase onderzoekt.

L-DOPA IN DE PRAKTIJK

In het artikel 'L-Dopa' dat kortgeleden in het Geneesmiddelenbulletin is verschenen, is terwille van de overzichtelijkheid niet al te diep ingegaan op het verband dat kan worden gelegd tussen de specifieke werkwijze van l-dopa en de *vegetatieve bijwerkingen*. Het is gebleken dat zulke beschouwingen toch dienstig zijn bij het beoordelen van moeilijkheden die bij de praktische toepassing kunnen rijzen.

Bij de behandeling van parkinsonpatienten met l-dopa kan niet simpelweg van een 'substitutie therapie' worden gesproken.

De aminen serotonine, noradrenaline en dopamine, die ondermeer de functie van neurotransmitters vervullen, zijn in cerebro zeer ongelijk over de diverse centra verdeeld; noradrenaline bevindt zich voornamelijk in de hypothalamus, dopamine vooral in hoge concentraties in het corpus striatum en de substantia nigra, en serotonine in de hersenstam.

Neuroleptica zoals reserpine of chloorpromazine, die een syndroom kunnen veroorzaken dat sterk lijkt op het complex van verschijnselen bij de ziekte van Parkinson ('parkinsonisme'), hebben een sterke daling van het gehalte aan dopamine van het corpus striatum en de substantia nigra tengevolge. Omdat deze lokale 'dopamine-depletie' postmortaal bij vele parkinsonpatienten eveneens werd vastgesteld, werden de verschijnselen bij die patienten ook met een dopaminetekort in verband gebracht. De ver-

schijnselen zouden althans ten dele berusten op een verstoring van het evenwicht in de invloed van dopamine en acetylcholine op de functie van het extra-pyramidale systeem, waarbij die van acetylcholine overheerst. Van de biochemische veranderingen in het centraal zenuwstelsel die bij de ziekte van Parkinson optreden, is het dopaminetekort echter slechts één aspect. Het toedienen van l-dopa komt dan ook slechts aan dit pathologische tekort tegemoet.

Evenwel heeft het 'overstromen' van het cerebrum met dopamine niet alleen consequenties voor de synthese, omzetting en verdeling van andere hersenaminen, maar ook de periferie krijgt door de omzetting van l-dopa in dopamine en in noradrenaline een groot aanbod van adrenerge prikkels te verwerken.

De uit l-dopa in de extra-cerebrale weefsels gevormde overmaat aan dopamine kan een verklaring zijn voor verschillende vegetatieve bijwerkingen. Ondermeer kunnen de genoemde metaboliëten van l-dopa de vorming van maagzuur aanzetten; in principe kan dit van invloed zijn op het ziekteverloop bij *ulcus ventriculi s. duodeni*.

Gegevens uit de praktijk hierover zijn schaars. Indien een parkinsonpatiënt tevens aan een maagzweer lijdt, zal bij de behandeling bijzondere aandacht moeten worden besteed aan mogelijke bijwerkingen op het maag/darmstelsel.

Gezien het complexe werkingsmechanisme van l-dopa is er ook een ongewenste invloed op andere complicerende aandoeningen te verwachten.

Bij *glaucoom* is de behandeling met l-dopa gecontraïndiceerd bij de 'narrow angle'-vorm van glaucoom.

Het uit l-dopa gevormde dopamine veroorzaakt bij het proefdier een verhoging van de *bloedsuikerspiegel*; het is niet bekend of dit ook bij de mens kan optreden en b.v. bij diabetici ontregeling van de bloedsuiker-verlagende therapie zou kunnen optreden.

Over het optreden van *interacties* bij het gebruik van l-dopa samen met andere farmaca kan nog slechts weinig worden gezegd (zie ook Geneesmiddelenbulletin 5 (1971) 3 en 4).

Uit de (nog beperkte) gegevens zou kunnen worden afgeleid, dat digoxine, diuretica, sommige anti-emetica (cyclizine, dimenhydrinaat), barbituraten, benzodiazepines, anti-diabetica zoals chloorpropamide en insuline, geen extra risico opleveren.

De veronderstelde interactie van tyramine-bevattende voedingsmiddelen bij een behandeling met l-dopa is tot nu toe in de praktijk niet aan het licht getreden.

De rol van pyridoxine (vit. B₆) is niet opgehelderd; pyridoxine belet het optreden van het effect van l-dopa, doch waarschijnlijk heeft pyridoxine niet een 'echt' antagonistische werking.