

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-694211 tst. 2337, telex 32362

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, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Prof. Dr. S. J. Nijdam, Nijmegen; J. H. Pannekoek, Gorinchem; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. J. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

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

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 7, nr. 3

23 februari 1973.

LOKALE TOEPASSING VAN CORTICOSTEROIDEN*

In het begin van de vijftiger jaren werd ontdekt dat epicutaan toegediend hydrocortison bij verschillende huidziekten een duidelijk ontstekingsremmende werking heeft. Toch beseftte men nauwelijks dat men aan het begin stond van een explosieve ontwikkeling van nieuwe, steeds krachtiger lokaal werkende corticosteroidpreparaten.

De beschikbare preparaten zijn nu reeds onder te verdelen in een tiental hoofdgroepen; zij worden door minstens zestien verschillende farmaceutische industrieën in ruim honderd verschillende handelsvormen op de markt gebracht.

In tegenstelling tot de 'conservatieve' lokale geneesmiddelen - zoals zwavel, teer en kleurstofpreparaten - zijn de zo genoemde topische corticosteroiden kleurloos en reukloos, zodat het gebruik op onbedekte huidgebieden ook overdag acceptabel is. De snelle en vaak sterke werking is vooral bij jeukende dermatosen en bij erythemateuze dermatosen van voordeel (spoedige subjectieve verlichting, verbleken door vasoconstrictie, onderdrukken van de ontsteking).

Werkingspatroon

De in de dermatologie toegepaste synthetische corticosteroiden behoren tot de zogenaamde glucocorticosteroiden die - naast een verschillend sterke invloed op de elektrolytenbalans ('mineralocorticosteroïde werking') - de gluconeogenese bevorderen, een katabool effect hebben en ontstekings- en overgevoeligheidsreacties remmen. Fluoridering van de C-atomen 6 en 9 van het steroidskelet doet de mineralocorticosteroïde werking vrijwel geheel teniet; door substitutie van een hydroxylgroep (triamcinolon) of een methylgroep (dexamethason en betamethason) aan C₁₆ wordt de 'glucocorticosteroïde werking' versterkt.

Resorptie door de huid

De percutane resorptie van topische corticosteroiden is afhankelijk van a) de concentratie, b) de dispersie van de actieve stof in het vehicu-

lum, c) de eigenschappen van het vehiculum, d) de duur en de frequentie van de toepassing, e) de grootte van het behandelde oppervlak, f) de lokalisatie van de aandoening, g) de toestand (afwijkingen) van de huid, h) het al dan niet gebruik maken van een afsluitend verband (occlusie).

ad a - hogere concentratie betekent grotere resorptie. De optimale concentratie, d.w.z. die welke de best bereikbare lokale uitwerking heeft en waarbij de resorptie minimaal is, loopt bij de verschillende corticosteroiden ver uiteen. Voor het verkrijgen van een ongeveer gelijkwaardige lokale werkzaamheid is bij mono-fluor-corticosteroiden een 10-20 maal lagere en bi-fluor-corticosteroiden een 40-50 maal lagere concentratie nodig dan bij hydrocortison. Deze getallen geven niet meer dan een aanwijzing; zij kunnen dan ook niet dienen voor een berekening van de orde van werkzaamheid van een bepaalde corticosteroidzalf.

ad b - bij applicatie van het corticosteroid in een grof disperse vorm is niet alleen de resorptie geringer dan bij een fijnere dispersiegraad, maar zal ook de werkzaamheid minder zijn.

ad c - een vet of in vet oplosbaar vehiculum bevordert het diffunderen van het corticosteroid in de huidvet barrière; ook de affiniteit van de actieve stof tot het vehiculum speelt een rol bij de resorptie. Verschillen in afgifte van de werkzame stof uit het vehiculum zijn mogelijk.

ad f - het resorptievermogen in de verschillende huidgebieden loopt sterk uiteen. De resorptie door de (normale) huid van het scrotum is bijna 100 maal groter dan door die van de voetzool; in een behaard gebied vindt (via de haarfollikels) resorptie gemakkelijker plaats dan door onbehaarde delen van het lichaam.

ad g - het stratum corneum van de huid vormt een belangrijke barrière; ter plaatse van een hyperkeratotische eruptie is de resorptie aanmerkelijk geringer dan in het gebied van erosieve laesies.

ad h - een plastic occlusief verband veroorzaakt een zodanige maceratie van de hoornlaag van de huid, dat een geapliceerd corticosteroid voor een groot deel (tot 80%) kan worden geresorbeerd.

Bijwerkingen

Bijwerkingen tengevolge van resorptie. Bij de lokale toepassing van corticosteroiden dient men de mogelijkheid van resorptie (en dus een algemene werking) niet uit het oog te verliezen, met name bij een langdurige toepassing op grote huidvelden of onder occlusie valt de kans dat zich het Cushing syndroom ontwikkelt niet uit te sluiten. Een dergelijke toepassing dient te worden nagelaten bij gravidæ, bij kinderen en bij diabetici. Ook is b.v. het gevaar van activeren van latente tuberculeuze processen niet geheel denkbeeldig.

Lokale bijwerkingen

Verminderde weerstand tegen bacteriële-, gist-, schimmel- en virusinfecties. Bij microscopisch onderzoek blijkt dat b.v. epidermomycosen die met lokale corticosteroiden zijn behandeld zeer talrijke schimmeldraden herbergen.

Diffuse atrofie en teleangiectasieën zijn blijvende afwijkingen die frequent voorkomen na langdurig lokaal corticosteroidgebruik (b.v. in het gelaat).

Een op rosacea gelijkende dermatitis.

Purpura, petechiën en pigmentverschuivingen (tengevolge van onderhuidse bloedingen), vooral aan de onderste extremiteiten; de huid wordt soms

papierdun, waardoor na een gering trauma oppervlakkige ulcera ontstaan, die slecht helen en dikwijls zeer pijnlijk zijn.

Corticosteroid-striae; deze zijn gewoonlijk breder, dieper (dus meer ontsierend) dan de fysiologische striae distensae. Deze corticosteroid-striae ontstaan snel - soms reeds na enkele applicaties - vooral bij adolescenten (periaxillair, inguinaalstreek, nates, mediale zijde van de dijen en bovenarmen).

Sensibilisatie. Contactdermatitis wordt zelden door het corticosteroid veroorzaakt, doch veeleer door de basis of toegevoegde medicamenten zoals antibiotica, antimycotica of conserveringsmiddelen.

Indicaties

Men late zich niet verleiden huidandoeningen te behandelen met corticosteroiden, alvorens men de diagnose heeft gesteld; schijnbare resultaten vormen een gevaar.

In veel gevallen is specialistisch advies noodzakelijk. Lues secundaria bijvoorbeeld zal met (én zonder) lokale corticosteroiden binnen \pm 6 weken 'genezen'; als men dit toeschrijft aan de toepassing van het corticosteroid, ontstaat het risico van een niet herkende lues latens.

Door lokale toepassing van corticosteroiden kan de ontstekingsreactie rond een spinocellulair carcinoom verradelijk worden teruggedrongen, metastasering kan dan optreden voordat de juiste diagnose is gesteld.

Men zij zich er bij het voorschrijven van topische corticosteroiden steeds van bewust, dat niet meer dan een symptomatisch effect kan worden bereikt, en dat de voorkeur voor een corticosteroidpreparaat uiteraard niet uitsluitend op cosmetische overwegingen mag berusten.

Met bovenstaande opmerkingen voor ogen komt een lokale behandeling met corticosteroiden in aanmerking bij:

- eczemen, behalve de parasitaire;
- eczematide (afgewisseld of in combinatie met teerprodukten);
- *psoriasis vulgaris (cave langdurige toepassing!);
- *chronische discoïde lupus erythematoses;
- *granuloma anulare;
- *lichen ruber planus, of - verrucosus, lichen ruber van de slijmvliezen;
- acute inflammatoire dermatosen zoals contactdermatitis, caustische dermatitis, insektensteek, zonnebrand;
- *hypertrofische littekens en keloïden;
- alopecia aréata (hardnekkige restlaesies);
- nagelafwijkingen bij psoriasis, lichen ruber en dystrophie;
- otitis externa;
- *prurigo circumscripta.

Contra-indicaties

Bacteriële pyodermieën, virusinfecties, infecties door gisten of schimmels, lupus vulgaris. Voorts dient van de toepassing te worden afgezien bij adolescenten ingeval de aandoening in 'striae-gevoelige' gebieden is gelokaliseerd. Van verdere toepassing van het corticosteroid dient te worden afgezien wanneer na twee weken behandeling resultaat uitblijft, of het preparaat aanleiding geeft tot (contact-) allergische reacties.

Dosering

Bij chronische dermatosen zalft men gewoonlijk één tot tweemaal daags; bij acute huidziekten frequenter, b.v. vijf tot zesmaal daags.

Een corticosteroidpreparaat dat op slijmvliezen is aangebracht, is meestal snel geëlimineerd door snelle resorptie en afvoer (b.v. via

speeksel); hier appliceert men dan ook veelvuldig.

RICHTLIJNEN VOOR DE KEUZE

Combinaties

Met de bedoeling de werking te verbreden en daarmee het indicatiegebied te verruimen, zijn aan topische corticosteroiden vaak allerlei andere medicamenten toegevoegd. Combinaties zijn maar zelden van voordeel voor de behandeling; een 'breed werkingsspectrum' kan een onzekerheid over de diagnose niet wegnemen!

Evenals bij andere vormen van farmacotherapie is ook bij de lokale toepassing van geneesmiddelen het gebruik van 'gefixeerde' combinaties doorgaans ongewenst. Aan een topisch corticosteroid-preparaat is de mogelijkheid tot interacties inherent; de werking is mede afhankelijk van de rol die het vehiculum (de basis) speelt bij de stabiliteit, het vrijkomen, en de werkzaamheid van de actieve stof.

De toevoeging van een andere stof (al dan niet in een vehiculum) aan het corticosteroidpreparaat roept al die onzekerheden op die bij het samenstellen van de 'gefixeerde' combinatie zoveel mogelijk werden uitgeschaald. Acht men het toepassen van een 'combinatiecorticosteroid-preparaat' noodzakelijk, dan is hier toch de gefixeerde combinatie te prefereren.

Combinatie met antibiotica zoals neomycine, gentamycine, tetracyclines, kanamycine of bacitracine.

De lokale toepassing van antibiotica verhoogt de kans op sensibilisatie. Deze sensibilisatie wordt door de tegelijkertijd geapliceerde corticosteroiden niet onderdrukt. Bovendien wordt de ontwikkeling van bacteriële resistentie in de hand gewerkt; dit klemt te meer omdat het antibioticum, ook wanneer dit goed wordt geresorbeerd en zich via bloed- en lymfbanen in het weefsel verspreidt, bij lokale applicatie veelal niet een voldoende concentratie in bacteriële haarden bereikt.

Combinaties met keratolytica. De toevoeging van b.v. 3% acidum salicylicum kan bij de behandeling van keratotische, schilferende of zeer 'droge' dermatosen zinvol zijn.

Toevoeging van oppervlaktetspanning verlagende stoffen, zoals benzalkoniumchloride, zou het corticosteroid beter in de huidvet barrière of onder huidschilfers doen doordringen.

Combinatie met andere stoffen zoals clioquinol (Vioform®), pix lithanthracis of colloidaal zwavel, neemt het belangrijkste voordeel van topische corticosteroiden - de cosmetische aanvaardbaarheid - weg; als regel kan men beter het corticosteroid overdag, en hetgeen men had willen toevoegen, gedurende de nacht toepassen.

Het is niet aangetoond dat een combinatie met anabolica (Dexotopic®) tot betere resultaten leidt.

Het corticosteroid

Een hoge concentratie van het corticosteroid geeft als regel een grotere werkzaamheid, maar ook een sterkere resorptie en dus meer kans op bijwerkingen. De eerste keuze zal dan ook vaak naar een relatief zwak werkend preparaat uitgaan.

Is een sterke en diep doordringende werking gewenst, zoals bij granuloma anulare, chronische discoïde lupus erythematoses, lichen ruber planus/verrucosus of keloïden, dan komt een preparaat met sterke werkzaamheid in aanmerking (zie tabel).

De basis

Hierbij geldt onveranderd: bij 'droge' huidziekten een vette basis (dus zalf), bij 'nattende' huidziekten een indrogende basis (dus creme), in vochtige huidgebieden (b.v. inguinaalstreek) een pasta; op sterk behaarde gebieden een lotion (eventueel een lotion die tevens een oppervlakte-spanningverlagende stof bevat).

Een huidaanandoening aan handpalmen of voetzolen geeft vaak aanleiding tot de vorming van hyperkeratose; men kiese hierbij - ter voorkoming van ragaden - een vette basis (zalf).

Het preparaat

Hoewel een groot aantal verschillende corticosteroidpreparaten in diverse applicatievormen en concentraties ter beschikking zijn gekomen - het leeuwenaandeel vormen de combinatiepreparaten - betekent deze veelheid geenszins een verrijking van de therapeutische mogelijkheden. Dan zal - gezien de opvallende prijsverschillen - ook het financiële aspect van de therapie een rol bij de keuze gaan spelen.

In de onderstaande tabel zijn - in verband met de eerder vermelde overwegingen - de combinatiepreparaten niet vermeld.

DERMATO-CORTICOSTEROIDEN					
relatief 'zwak'			relatief 'sterk'		
preparaat	vorm	concentratie	preparaat	vorm	concentratie
flumetason Locacorten®	creme, lotion, spray, zalf	0,02%	betamethason Betnelan-V®, Celestoderm-V®	{ creme, zalf, { (alcohol-)lotion	0,1%
fluocinolonacetonide Monoderm®, Synalar®	{ creme, zalf oplossing	{ 0,025% 0,01%	desoximetason Topicort®	creme, zalf	0,25%
Monoderm Gamma®, Synalar Gamma®	creme	0,01%	dexamethason Decadron®	creme	0,1%
formocortal Deflamen®	creme	0,025%	fluocinolonacetonide Synalar®, Topsyne® (-acetaat)	creme 'forte' zalf	0,2% 0,05%
hydrocortison hydrocortison FNA Cortril®, Hydro-Adreson®	creme, zalf zalf	1% 1%	fluocortolon Ultralan®	creme, lotion, vetzalf, 'simplex'	0,25%
Locoid®	creme, zalf, lotion	0,1%	fluprednideenacetaat Decoderm®	creme	0,1%
Solvisat®	zalf	1,3%	hydrocortison Cortril®	zalf	2,5%
triamcinolonacetonide Ledercort-D®	creme	0,01%	triamcinolonacetonide triamcinolonacetonide FNA, Kenacort-A®	creme, zalf	0,1%
			Ledercort® acetonide	creme	0,1%

gebu © 46 73

HET COMBINATIEPREPARAAT TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOL (Bactrimel[®], Eusaprim[®])

In het Geneesmiddelenbulletin van 28 januari 1972 is deze combinatie reeds besproken. Sindsdien zijn er gegevens ter beschikking gekomen, die er aanleiding toe geven om de plaatsbepaling van dit combinatiepreparaat in de rij van de antimicrobiële therapeutica opnieuw te bezien. Reeds was bekend dat de combinatie weliswaar goed werkzaam is, maar dat de sulfacomponent bacteriële resistentie zou kunnen veroorzaken. Inmiddels zijn een aantal publicaties verschenen waarin het optreden van resistentie tegen trimethoprim + sulfamethoxazol bij bepaalde bacteriestammen wordt beschreven*.

Men zij zich bewust dat resistente stammen vaker zullen voorkomen naar gelang deze combinatie vaker wordt toegepast.

Bacteriestammen die resistent zijn tegen de thans veelal gebruikte antibiotica blijken niet zelden nog wél gevoelig te zijn voor trimethoprim + sulfamethoxazol. Het is van groot belang dat deze gevoeligheid zo lang mogelijk blijft behouden, temeer omdat het aanbod van nieuwe antimicrobiële therapeutica die werkzaam zijn bij stammen die resistent zijn tegen de thans veel gebruikte antibiotica, naar verwachting gering zal blijven.

Selectief voorschrijven is noodzakelijk, opdat het preparaat in die gevallen waarbij bacteriële resistentie tegen andere antibiotica een rol speelt, werkzaam blijft.

- *Feming, M.P. et al. Brit. Med. J. 2 (1972) 726
- Lacey, R.W. et al. Lancet I (1972) 409
- Smith, D.D. et al. Med. J. Austr. 59/I (1972) 263
- Bugnon, A. et al. Schweiz. Med. Wschr. 102 (1972) 1407
- May, J.R. & J. Davies. Brit. Med. J. 3 (1972) 376