

35 **GENEESMIDDELEN OP DE HUID**

PRIKOBORD

40 **NIEUWE GENEESMIDDELEN**

Levamisol (Ergamisol[®]) adjuvante behandeling coloncarcinoom

Natriummonofluorofosfaat (Monoflor[®]) behandeling vertebrale osteoporose

Ciclopirox (Loprox[®]) antimycoticum

41 **LET OP!**

Insektenwerende middelen

42 **ALLERLEI**

De behandeling van reflux-oesofagitis

43 **MAGISTRAAL**

Tretinoïne bij acne

43 **GVS IN HET KORT**

Wijzigingen april 1994

43 **BOEKENPLANK**

Slaapproblemen

Geneesmiddelen op de huid*

De laatste jaren zijn nieuwe geneesmiddelen voor uitwendig dermatologisch gebruik aan het therapeutisch arsenaal toegevoegd. Een selectie hieruit wordt in dit artikel beschreven en van commentaar voorzien. De middelen zijn daarbij naar hun belangrijkste toepassingsgebied gerangschikt.

Aan bod komen enkele nieuwe geregistreerde middelen, en verschillende aspecten die een rol spelen bij nieuwe, klinisch relevante effecten van reeds bestaande middelen. Oude en nieuwe middelen worden naast elkaar besproken. Enkele preparaten zijn apothekerbereidingen. Sommige specialité's zijn voor de genoemde indicaties niet geregistreerd.

Anaesthetica

Lidocaïne en **prilocaine** zijn twee anaesthetica die afzonderlijk bij lokale applicatie op de huid in de gebruikelijke toedieningsvormen tot onvoldoende verdoving leiden. Tezamen zijn ze in een eutectisch mengsel wel effectief. De crème dient hierbij onder occlusie te worden aangebracht. In een eutectisch mengsel kunnen stoffen in een hoge concentratie worden verwerkt en bovendien in een vorm die door de opperhuid dringt. Bij toepassing op slijmvliesen is occlusie niet nodig. De crème geeft, afhankelijk van het oppervlak, na 10 minuten op slijmvlies en na 60-90 minuten op onbeschadigde huid, een effectieve analgesie tot een diepte van 5 mm.¹ Deze zou kunnen aanhouden tot ten minste twee uur na het verwijderen van de occlusiepleister. De indicatie voor de crème is analgesie van de intacte huid en van het slijmvlies van de genitalia voor kortdurende oppervlakkige ingrepen. Voorbeelden zijn het verwijderen van mollusca contagiosa (bolhoedwratten) en condylomata acuminata, laserbehandeling van huidlaesies en het voorkómen van pijn bij injecties bij kinderen. Op de slijmvliesen kan voor een goed effect worden volstaan met preparaten met een relatief lage concentratie, zoals lidocaïne in viskeuze gel. Het gebruik bij intracutane tests wordt niet aangeraden, omdat testresultaten kunnen worden verstoord.²

Capsaïcine is de meest actieve stof die wordt verkregen uit capsicumextract. Het lijkt een belangrijke aanwinst te zijn bij de behandeling van ernstige postherpetische neuralgie (Gebu Prikbord 1993; 27: 42). De onderzochte concentratie daarbij is hoger dan bij de huidige toepassing als spiercrème. De toediening van capsaïcinecrème 0,075% drie- tot viermaal daags op het pijnlijke huidgebied leidde in een open onderzoek bij patiënten, die al jarenlang pijn hadden, in drie tot vier weken tot pijnvermindering.³ Dit resultaat wordt toegeschreven aan het stimulerende effect van capsaïcine op het vrijkomen van *substance P* uit het neuron, terwijl het tegelijkertijd de productie ervan remt. Beide mechanismen geven een depletie van dit *substance P*, een langwerkende lokale neurotransmitter die waarschijnlijk de postherpetische pijn voor een belangrijk deel veroorzaakt.

In hoge concentraties (1%) is capsaïcine neurotoxisch. Tot nu toe is bij lokaal gebruik in een concentratie van 0,075% geen systemische neurotoxiciteit waargenomen. De lange-termijnef-

fecten van het in potentie aanwezige neurotoxisch effect en de invloed op ongemyeliniseerde zenuwvezelstructuren zijn echter nog onvoldoende duidelijk. Terughoudendheid bij het gebruik van capsaïcinecrème is dus op zijn plaats. Bij het voorschrijven dient de arts bovendien te waarschuwen voor een beïnvloeding van de normale perceptie. Daar over het gebruik onder occlusie nog geen gegevens bekend zijn, wordt deze toepassing vooralsnog niet aanbevolen.

Van capsaïcinecrème 0,075% zijn ook positieve effecten beschreven op de pijn bij diabetische neuropathie. Hoewel het verschil met een placebocrème significant was, gaf ook de placebo een aanzienlijke pijnverlichting.⁴

Capsaïcine is in een concentratie van 0,025% in een crèmebasis eveneens werkzaam als antipruriticum. Het werd met enig succes toegepast bij de moeilijk behandelbare jeuk van patiënten die werden gehemodialyseerd.⁵ Bij jeukende psoriasis bleek het niet alleen iets beter te helpen tegen de jeuk dan een placebocrème, maar ook in geringe mate de psoriasis zelf te verbeteren. Dit effect is nog niet vergeleken met dat van andere psoriasisbehandelingen.⁶

Antibacteriële middelen

Het lokale gebruik van antimicrobiële middelen die ook systemisch kunnen worden toegepast, dient zoveel mogelijk te worden vermeden in verband met het ontstaan van overgevoeligheid en resistentie.

Mupirocine (Gebu Prikbord 1991; 25: 9) is een antibacteriële substantie die wordt geproduceerd door een *Pseudomonas* species. Het is alleen lokaal toepasbaar en bij de behandeling van niet-ernstige en/of uitgebreide impetigo even effectief als erytromycine per os.⁷ Het is van de lokale antibacteriële middelen echter niet het middel van eerste keuze, omdat crèmes met fusidinezuur of tetracycline al jaren voldoende effectief zijn. In verband met de kans op resistentie is het algemene advies de middelen niet langer dan twee weken te gebruiken.

Metronidazol is een imidazool dat werkzaam is tegen anaërobe bacteriën en protozoën, waaronder de follikelmijt *Demodex folliculorum*. Deze mijt, die ook als commensaal in de haarfollikel voorkomt, speelt een nog niet precies opgehelderde rol in de pathogenese van rosacea. Acne rosacea is een chronisch progressieve inflammatoire huidaandoening die wordt gekenmerkt door terugkerende papels, pustels, erytheem en teleangiëctasieën in het gelaat. Nadat eerder was gebleken dat metronidazol per os een gunstig effect had op rosacea, heeft men ook een lokale toedieningsvorm ontwikkeld. In een onderzoek was deze crème even effectief als 500 mg oxytetracycline per os. Irritatie is de meest voorkomende bijwerking.⁸ In ernstige gevallen, of indien lokale therapie met metronidazol onvoldoende resultaat oplevert, kan oraal tetracycline worden geprobeerd.

Erytromycine is een bacteriostatisch antibioticum dat behoort tot de groep van de macroliden. Het is in lokale vorm een effectief middel tegen acne, waarschijnlijk door onderdrukking van de *Propionibacterium acnes*. Deze bacterie produceert hydrolytische enzymen, waardoor onder meer een chemische ontstekings-

* dr J.H. Sillevius Smitt en dr J.J.E. van Everdingen, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

reactie ontstaat in en rondom de talgklierfollikels. Erytromycine is alleen geregistreerd voor acne wanneer andere lokale therapieutica onvoldoende resultaat hebben.

Antimycotica

Lokale antimycotica zullen binnenkort in een overzichtsartikel over antimycotica aan de orde komen.

Scabicide en pediculicide middelen

Lindaan (hexachloorcyclohexaan) is nog steeds een veel gebruikt middel tegen schurft (scabies). In zeldzame gevallen wordt resistentie van de scabiesmijt tegen lindaan waargenomen. Abusievelijk orale inname leidde bij kinderen tot ongeveer drie jaar in enkele gevallen tot neurotoxiciteit die zich uitte in convulsies.

Permetrine (Gebu Prikbord 1991; 25: 32-33 en 1992; 26: 54) is beschikbaar in een 1%-lotion en een 5%-crème. Het is geschikt voor de behandeling van hoofd- en schaamluis (pediculosis pubis en p. capitis) en is ook te gebruiken bij de behandeling van schurft. Permetrine heeft in vergelijking met lindaan een lagere toxiciteit, en bij eenmalige behandeling van scabies een groter succespercentage (91% vs. 86%).^{9 10} In dit verband zou kunnen worden overwogen om bij patiënten met scabies norvegica of met neurologische ziekten en bij kinderen, gezien de ongunstige lichaamsoppervlak/lichaamsgewicht ratio, permetrine te gebruiken.¹¹

Bij hoofd- en schaamluis kan in principe met een eenmalige behandeling worden volstaan, waarbij het succespercentage 97-99% is (Gebu Prikbord 1991; 25: 32-33). Toch zijn bij hoofd- en schaamluis nogal eens meerdere behandelingen nodig vanwege reïnfestatie of recidief.

Pyrethrumextract is chemisch aan permetrine verwant. Het is verkrijgbaar als een shampoo, waarin het gecombineerd is met **piperonylbutoxide** ter versterking van het effect. Voor alle zekerheid kan de behandeling met deze combinatie na een week worden herhaald. Een ander combinatiepreparaat bestaande uit **bioalletrine** en **piperonylbutoxide** is ook pediculicide en ovicide. Het is in de vorm van een spray verkrijgbaar. Hiervan is geen vergelijkend onderzoek bekend.

Malathion is nog steeds het meest toegepaste middel ter bestrijding van hoofd- en schaamluis en kan ook worden gebruikt bij schaamluis. Het is pediculicide en ovicide. Voor alle zekerheid kan de behandeling na een week worden herhaald om luizen, die zijn uitgekomen uit de neten die aan het ovicide effect zijn ontsnapt, alsnog te doden. Permetrine, dat de onprettige geur van malathionpreparaten mist, is een alternatief.¹²

Antivirale middelen

(zie ook Gebu 1993; 27: 26-28)

De behandeling van condylomata acuminata vindt voornamelijk plaats op verzoek van de patiënt op esthetische gronden. Spontane regressie wordt gezien bij een vijfde van de gevallen na drie maanden. De effectiviteit van de therapieën is ongeveer 70-80%, maar het staat niet vast dat uitbreiding of verspreiding van condylomata ermee wordt voorkomen, of dat het virus erdoor wordt geëlimineerd.¹³

Podofyllotoxine is het werkzame bestanddeel van de hars podofylline. Gebleken is dat een concentratie van 0,5% podofyllotoxine (overeenkomend met 1-3,5% podofylline) goed werkzaam is en door de patiënt zelf kan worden toegepast bij de behandeling

van uitwendige condylomata acuminata. Hogere concentraties geven meer irritatie en toxiciteit. De condylomata worden tweemaal daags met podofyllotoxine aangestipt, gedurende drie opeenvolgende dagen per week, maximaal vijf weken achtereen. De omgeving wordt zoveel mogelijk beschermd met vaseline of zinkzalf. Als uitwendig gelokaliseerde condylomata therapieresistent zijn of recidiveren, moet ook gedacht worden aan niet ontdekte inwendige condylomata.

Voor behandeling van intra-anaale, intra-urethrale en intravaginale condylomata gaat de voorkeur uit naar **fluorouracilcrème 5%**, dat niet voor deze indicatie is geregistreerd. Het succespercentage varieert van 60-80%, en is afhankelijk van de patiëntenpopulatie, de intensiteit en de duur van behandeling en de vervolperiode.¹⁴ Daar dit cytostaticum zowel lokale als systemische bijwerkingen kan veroorzaken, dient het gebruik onder specialistische controle plaats te vinden. Het wordt gewoonlijk eenmaal per week toegepast, gedurende maximaal 10 weken. Bij wekelijkse applicatie in de vagina is afdekken van het omgevende weefsel met vaseline of zinkzalf niet noodzakelijk. Bij dagelijkse applicatie dient de vulva wel te worden beschermd.¹⁴ Bij behandeling van intra-urethrale condylomata met fluorouracilcrème is, in ernst variërende, urethritis waargenomen. In incidentele gevallen kan urineretentie optreden waarvoor catheterisatie nodig is.

Antihyperhidrosica

Overmatige zweetsecretie van oksels, handen of voeten kan men trachten te bestrijden met middelen die een lokale chemische ontsteking veroorzaken en daardoor leiden tot een tijdelijke obstructie van de afvoergang. Hiervoor komen van oudsher met name aluminiumzouten in aanmerking. **Aluminiumchloride** in alcohol is daarvan de meest toegepaste vorm. Deze is gedurende ongeveer 48 uur effectief. De bijwerkingen blijven beperkt tot lokale irritatie die zondig is tegen te gaan met een zwakwerkend corticosteroïde.¹⁵ Bij hidradenitis suppurativa, in het bijzonder bij patiënten met een immuunstoornis, is het beter het middel niet te gebruiken. **Aluminiumhydroxychloride** in een samengestelde oplossing of in een concentratie van 5% in cetomacrogolcrème werkt minder sterk, maar irriteert ook minder. Bij ernstige zweetsecretie is behandeling met medicatie zelden effectief genoeg. Van chirurgische behandeling door middel van endoscopische transthoracale sympathectomie zijn gunstige resultaten beschreven. Deze therapie heeft slechts een beperkte indicatie in verband met een risico op het syndroom van Horner en compensatoire transpiratie op lange termijn.¹⁶

Middelen voor psoriasisbehandeling

Lokale antiproliferativa worden naast salicylzuur en corticosteroïden voornamelijk toegepast bij de behandeling van psoriasis. Welke therapie de voorkeur heeft, is afhankelijk van de vorm, de uitbreiding en het beloop van de aandoening, alsmede van de leeftijd en de houding van de patiënt ten aanzien van de behandeling. De NHG-Standaard 'Psoriasis' besteedt hier aandacht aan.¹⁷

Ditranol is effectief bij de behandeling van psoriasis.¹⁸ Het is in verschillende concentraties en in verschillende crème- en zalfbases beschikbaar. De werkzaamheid berust waarschijnlijk op een combinatie van anti-inflammatoire factoren, namelijk inhibitie van de functie van de neutrofiële granulocyt¹⁹ en modulering van het arachidonzuurmetabolisme,²⁰ met een remming van de keratinocytoproliferatie.²¹ Er bestaat een kans op huidprikkeling of zelfs chemische verbranding en ditranol veroorzaakt paarsverkleuring

van huid, kleding en beddegoed. In het verleden werd een applicatieduur van 24 uur aangehouden, hetgeen klinische behandeling noodzakelijk maakte. De laatste jaren is echter ook een kortere contacttherapie in zwang gekomen, die een belangrijke aanwinst vormt voor de thuisbehandeling. Ditranol wordt gedurende 5-15 minuten op de laesies geapplied, waarbij de concentratie stapsgewijs wordt verhoogd. Bij deze therapie is het belangrijk goede uitleg te geven en de patiënt te motiveren de behandeling af te maken.

Teerpreparaten hebben naast anti-inflammatoire ook anti-proliferatieve eigenschappen. Hoewel koolteer potentieel carcinogeen is, bleek de behandeling ermee door de jaren heen veilig.²² Pogingen om cosmetisch meer acceptabele derivaten te verkrijgen zijn tot op heden mislukt, omdat deze preparaten minder effectief waren dan de ruwe koolteer. **Pix lithantracis** (1-5%) en **solutio carbonis detergens** (5-20%) zijn de meest toegepaste vormen. Pix lithantracis heeft een penetrante geur. Solutio carbonis detergens ruikt minder onaangenaam, maar is ook duidelijk minder effectief. Van een vette basis met slechts 5% solutio carbonis detergens werd onlangs aangetoond dat het in de bestrijding van psoriasis na vier weken gebruik effectiever was dan de basis alleen (58,7% vs. 35,3%).²³ Ichthyol (sulfobituminose-ammonium), afkomstig uit bitumineuze gesteenten, en pix liquida (houtteer) worden minder vaak gebruikt. Hoe solutio carbonis detergens, pix lithantracis en sulfobituminose-ammonium in bases zijn te verwerken tot bereidingen, is in de tabel weergegeven.

Het vitamine D₃- derivaat **calcipotriol** (Gebu Prikbord 1992; 26: 48 en 1993; 27: 50) is eveneens werkzaam bij psoriasis. Dit middel wordt nogal eens, met succes gebruikt als alternatief voor corticosteroïden. Het vermindert de proliferatie van keratinocyten en verbetert de celdifferentiatie en het veroorzaakt geen huidatrofie. De effectiviteit is vergelijkbaar met die van een corticosteroïde van klasse drie.²⁴ De optimale effecten op psoriasis worden na vier tot acht weken zichtbaar. In het begin kan de huid wat rood en geïrriteerd lijken, doch continuering van de behandeling doet deze roodheid verdwijnen. Gebruik in het gelaat en in de huidplooiën is af te raden vanwege het frequent optreden van irritatie. Calcipotriol wordt na opname in het lichaam zeer snel door de lever gemetaboliseerd. Mede daardoor heeft het nauwelijks invloed op het calciummetabolisme, mits bij een volwassene per week niet meer dan 100 g van de zalf wordt gebruikt. Voor kinderen is dit middel nog niet geregistreerd.

Antipruritica

Bij uitgebreide jeuk is het wenselijk de oorzaak vast te stellen en een causale therapie te starten. Algemene maatregelen ter voorkoming van irritatie en vasodilatatie zijn eveneens aangewezen. Verkoeling met ijs of koude omslagen zonder occlusie kan jeukstillend zijn. Dat geldt ook voor lotion, koelzalf of crème, zoals lanettecrème waaraan 2% menthol is toegevoegd. Zonder diagnose dienen lokale corticosteroïden in principe niet te worden voorgeschreven, hoewel ze de jeuk soms effectief stillen.

Polidocanol is een stof die al jaren is geregistreerd voor sclerosering van varices. In waterig milieu heeft het een sterke lokaal anesthesische en antipruriginieuze werking. Polidocanol 15% is samen met sojaolie als een badolie in de handel. In deze combinatie heeft het een jeukstillend en tegelijkertijd huidvettend effect. Een precies succespercentage is niet bekend. Bij patiënten met constitutioneel eczeem, die drie dagen achtereen een bad namen met deze olie of ermee douchten, is een uiterst geringe resorptie van de polidocanol gemeten. De klinische relevantie hiervan en de vraag of er cumulatie optreedt, blijven op basis van dit onderzoek

onduidelijk. Bij scleroseren wordt overigens een hoeveelheid gebruikt die 100 keer zo groot kan zijn.²⁵ De toevoeging aan een badolie lijkt een aantrekkelijke optie, doch de kans op sensibilisatie op lange termijn moet nog worden afgewacht.

Anti-inflammatoire middelen

Corticosteroïden die voor uitwendig gebruik worden toegepast, bezitten twee belangrijke eigenschappen. De eerste is de anti-inflammatoire werking die allerlei ontstekingsprocessen, zoals eczeem, kan onderdrukken. De tweede is een antimitotisch effect, waarop onder meer de behandeling van psoriasis grotendeels berust. De laatste jaren is duidelijk geworden dat contactovergevoeligheid voor corticosteroïden veel vaker voorkomt dan men denkt (Gebu Prikbord 1993; 27: 90). In een onlangs gepubliceerd onderzoek met patiënten uit Leuven en Amsterdam werd bij respectievelijk 27 van de 610 (4,4%) en 8 van de 533 (1,5%) geteste patiënten een contactallergie gevonden voor één of meer corticosteroïden. Een dergelijke allergie manifesteert zich meestal als een chronisch eczeem, waartegen het gebruikte corticosteroïde onvoldoende of zelfs averechts werkt.²⁶

Keratolytica en retinoïden

Benzoylperoxide werkt keratolytisch door oxydatie van de disulfidebruggen in keratine. Doordat hierbij zuurstof vrijkomt heeft het tevens een antibacterieel effect tegen de anaëroë *Propionibacterium acnes*. Benzoylperoxide verdient om deze reden de voorkeur bij de behandeling van acne vulgaris.

Tretinoïne (Prikbord 1994; 28: 43), vitamine A-zuur, stimuleert de mitose-activiteit van de epidermis, het maakt het stratum corneum dunner en het geeft proliferatie van het follikel epitheel. Daardoor worden comedones uitgestoten. Tretinoïne is dus vooral van waarde, eventueel in combinatie met benzoylperoxide, indien comedones op de voorgrond staan.

De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar de waarde van tretinoïne in het tegengaan van de veroudering van de huid ten gevolge van zonlichtbeschadiging. Daarbij bleek tretinoïne tijdelijk rimpelvorming en pigmentverschuivingen te kunnen tegengaan.^{27 28} Ook postinflammatoire hyperpigmentatie bij donkergekleurde mensen bleek te verminderen.²⁹ De uitkomsten van deze gecontroleerde onderzoeken zijn echter discutabel, omdat de gebruikte placebo's minder irriteerden en eveneens hoge reactiepercentages hadden. De effectiviteit en veiligheid op lange termijn zijn nog niet vastgesteld.

Zowel benzoylperoxide als tretinoïne kan irritatie van de huid veroorzaken. Het laatste middel dient niet te worden toegepast tijdens zwangerschap.

Synthetische wondbedekkers en enzympreparaten

Het toepassen van de juiste wondbedekker kan bijdragen tot een snellere wondgenezing. Welke wondbedekker wordt gekozen, is afhankelijk van diverse wondkarakteristieken, zoals lokalisatie en diepte van de wond, de aanwezigheid van exudaat, infectie, hypoxie en necrose. Ook is de algemene conditie van de patiënt van belang.

Chronische huiddefecten, zoals ulcus cruris en decubitus, worden tegenwoordig steeds vaker behandeld met occlusieve wondbedekkende middelen. De ideale wondbedekker bevordert

de genezing doordat deze de wond beschermt, vochtig en warm houdt, de afvoer van exudaat en dood weefsel bevordert en de kans op infectie vermindert. Daartoe zijn verschillende synthetische materialen ontwikkeld, waarvan de hydrocolloïdale wondverbanden het dichtst bij het ideaal komen.³⁰ Deze wondbedekkers bestaan uit een sterk hydrofiële, zelfklevende onderlaag met daarop een semi-permeabele laag van polyurethaanfolie. Het hydrocolloïde gaat een interactie aan met het wondvocht, waarbij een gel wordt gevormd. Naarmate het verband meer vocht opneemt, zwelt de gel. De gel voorkomt korstvorming en laat bij verwijdering geen restanten achter in het wondbed. Hierdoor behoeft de wond niet meer mechanisch te worden gereinigd. De semi-permeabele bovenlaag zorgt ervoor dat de wond vochtig blijft en dat er geen micro-organismen van buitenaf bij kunnen komen. De groei van granulatiweefsel wordt versterkt en de epithelialisatie wordt versneld. Door de snelle afvoer van debris wordt de wond aanvankelijk meestal groter.

Het wisselen van het verband dient wekelijks te geschieden. Tè vroege verwijdering kan het granulatiweefsel beschadigen en daardoor de genezing vertragen. Hoewel het hydrocolloïdale verband de kolonisatie van bacteriën kan bevorderen, waarbij een nare geur ontstaat, lijkt dit de wondgenezing niet ongunstig te beïnvloeden. Men ontdekte dat in dit milieu bactericide afweermechanismen, zoals fagocytose, toenemen. Desondanks lijkt het toch onverstandig bij een vermoeden van anaërobe infecties hydrocolloïdale verbanden toe te passen.

Het aanbod aan hydrocolloïdale verbanden en aanverwante materialen is groot. Zij lijken sterk op elkaar maar verschillen in structuur, samenstelling en eigenschappen. Of hydrocolloïdale verbanden voor specifieke indicatiegebieden, zoals psoriasis, voordelen hebben boven de normale is onduidelijk. Zij kunnen een aanvulling zijn op bestaande behandelingsmethoden. Zo blijft bijvoorbeeld bij ulcera van de benen compressietherapie met zinkoxidepasta de primaire behandeling, maar komen hydrocolloïden in aanmerking bij overgevoeligheid hiervoor of als conventionele therapie faalt. Er is echter geen vergelijkend onderzoek bekend waaruit blijkt dat met hydrocolloïden betere resultaten worden verkregen.³¹ Bij behandeling van decubituswonden met name in stadium III en IV kan voor verwijdering van vervloeiende necrose gebruik worden gemaakt van een enzympreparaat. Van oudsher wordt in dergelijke situaties hypochlorietoplossing met paraffine (Gebu Prikbord 1993; 27: 91-92) toegepast vanwege de sterk antimicrobiële werking en het oplossend en losmakend effect op de necrose. Bij gedeeltelijk granulerende wonden kan het toxisch effect van hypochlorietoplossing op granulatiweefsel de genezing vertragen. Bij geheel granulerende wonden dient deze oplossing niet verder te worden gebruikt.

Zonlichtwerende middelen

Zonlichtwerende middelen worden uit medisch oogpunt voornamelijk toegepast ter voorkoming van zonnebrand, bijvoorbeeld bij vitiligo, en ter bescherming van de huid bij lichtovergevoeligheid, zoals bij chronische polymorfe lichteruptie; porfyrie en lupus erythematodes. Daarnaast worden ze ook wel gebruikt om veroudering van de huid en inductie van huidkanker tegen te gaan.

Lichtovergevoeligheid wordt meestal veroorzaakt door UV-A-straling (langgolvig licht, 320-400 nm) en door zichtbaar licht (400-700 nm). De andere effecten van zonlicht, zoals onder meer zonnebrand, hangen vooral samen met UV-B-straling (kortgolvig licht, 290-320 nm).

Volgens Amerikaanse richtlijnen zouden mensen met lichtovergevoeligheid middelen moeten gebruiken met een be-

schermingsfactor van ten minste 15 of hoger, die met name zijn gericht tegen UV-A-straling.³²

De zonlichtwerende middelen kunnen worden onderverdeeld in UV-absorberende en UV-weerkaatsende preparaten. Absorberende chemische stoffen zijn onder meer para-amino-benzoëzuur en afgeleiden daarvan, benzofenonen, cinnamaten, kamfer en methaanverbindingen. Hun filterspectrum is smal en biedt bescherming tegen UV-B, maar veel minder tegen UV-A. Ze zijn dus minder geschikt als bescherming bij lichtovergevoeligheid. De weerkaatsende zonnfilters, zoals zinkoxide en titaandioxide, hebben een veel breder spectrum, maar zijn cosmetisch minder aantrekkelijk.

Er is slechts één combinatiepreparaat als zonwerend middel geregistreerd. Het bevat methylbenzylideenkamfer, avobenzon en novantisolnatrium. Het heeft beschermingsfactor 7 tegen UV-A en 10 tegen UV-B. Dat wil zeggen dat men 7, respectievelijk 10 keer langer in de zon kan zitten dan normaal, voordat erytheem optreedt. Er zijn verschillende cosmetische zonwerende producten in de handel die eenzelfde of hogere beschermingsfactor claimen, voornamelijk tegen UV-B. (Foto)toxische en (foto-)allergische reacties op zonlichtwerende middelen zijn overigens niet zeldzaam.³³

Samenvatting en conclusie

De toevoeging van nieuwe lokale dermatologische middelen aan het therapeutisch arsenaal heeft tot enige vergroting van de behandelingsmogelijkheden geleid. Bij sommige, veel voorkomende aandoeningen, zoals constitutioneel eczeem en psoriasis, is zeker behoefte aan verder onderzoek naar betere middelen. ■

VERWERKING TEERPREPARATEN IN BASES

Solutio carbonis detergens kan worden verwerkt in:*

Lotio alba	tot	25%
Mucilago carbomeri 1%	tot	30%
Zinkoxide-kalkwaterzalf (ZOK)	tot	5%
Cremor lanette I	tot	10%
Cremor vaselini lanette		50%
Cremor lanette II	tot	20%
Unguentum leniens		10%
Basis pro unguentum lanette	tot	10%

Pix ilthantracis kan worden verwerkt in:

Lotio alba		5%
Mucilago carbomeri 1%	tot	10%
Cremor lanette I	tot	3%
Cremor lanette II	tot	10%
Cremor vaselini lanette	tot	10%
Basis pro unguentum lanette	tot	10%
Unguentum aquosum	tot	10%

Sulfobituminose-ammonium kan worden verwerkt in:

Cremor lanette II	tot	10%
Cremor vaselini lanette	tot	20%
Basis pro unguentum lanette	tot	20%
Adeps lanae/vaseline 10/90		10%

*bases zijn gerangschikt van tamelijk uitdrogend naar vetkend

Trefwoorden:

dermatica; huid en anaesthetica; antibacteriële middelen; scabicide en pediculicide middelen; antivirale middelen; antihyperhidrosica; antiproliferativa bij psoriasis; anti-pruritica; anti-inflammatoire middelen; keratolytica; synthetische wondbedekkers; zonlichtwerende middelen

	stofnaam	merknaam®	
Anaesthetica	capsaïcine	merkloos, div. fabr., Capsaïcine crème 0,025 en 0,075% LNA-mededeling	
	lidocaïne	Lidocaïne hydrogel FNA, Xylocaïne	
	lidocaïne/prilocaïne	Emla	
Antibacteriële middelen	erytromycine	merkloos, div. fabr., Akne-mycin, Eryderm, Inderm, Stilemycin, Zineryt	
	fusidinezuur	Fucidin	
	metronidazol	merkloos, div. fabr., Elyzol, Metronidazol 0,75% in carbomeer gel FNA, Rozex	
	mupirocine	Bactroban	
	tetracycline	Tetracycline crème FNA	
Scabicide en pediculicide middelen	lindaan	merkloos, div. fabr., Jacutin, Lindaan lotion/smeersel FNA	
	malathion	Noury hoofdlotion, Prioderin	
	permetrine	Loxazol	
	piperonylbutoxide/bioalletrine	Para-Special	
	piperonylbutoxide/pyrethrumextract	Crinopex	
Antivirale middelen	fluorouracil	Efudix	
	podofyllytoxine	Condyline	
Antihyperhidrosica	aluminiumchloride	Spiritueuze Aluminiumchloride opl. FNA, Antilzweet vloeistof FNA, Aluminiumhydroxychloride 5% in cetomacrogolcrème FNA	
Psoriasismiddelen	calcipotriol	Daivonex	
	difranol	Difranol 0,5-5% div. bases LNA-mededeling, Psoricrème	
	houtteer (preparaten): plox liquida Sicdarma	merkloos,	
	koolteer (preparaten): plox lithantracis koolteerpasta koolteeroplossing koolteerextract/ allantoina	merkloos Koolteerpasta FNA merkloos Alphosyl	
	sulfofobituminese-ammonium	merkloos, div. fabr., Sulfofobituminese-ammonium zalf FNA	
	Anti-pruritics	menthol	Lanettecrème FNA met 2% menthol, Loto alba FNA met 2% menthol, carbomeerhydrogel FNA met 1% menthol
		pollidocanol	Balneum Hermal plus
		Keratolytica	benzoylperoxide
	tretinoïne (vit. A-zuur)		Acid A vit, Tretinoïne crème FNA
	Enzympreparaten	(combinatiepreparaten)	Elase, Novuxol, Varidase
Desinfectants	hypochlorietop/paraffine	Hypochloriet smeersel 0,25% FNA	
Zonlichtwerende middelen	methylbenzylideen-kamfer/avobenzon/novantisolnatrium	Contralum Ultra	

Literatuurreferenties

1. Waard-van der Spek FB de, Berg GM van den, Oranje AP. Lidocaïne-prilocaïne-crème; een aanwinst bij lokale anesthesie. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 1343-1345.
2. Simons FER, Gillespie CA, Simons KJ. Local anaesthetic creams and intradermal skin tests. Letter, Lancet 1992; 339: 1351-1352.
3. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Dahl MV, Millikan LE. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 265-270.
4. The Capsaicin Study Group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. Arch Int Med 1991; 151: 2225-2229.
5. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 91-94.
6. Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, Dodd WA, Jarratt MT, Katz HI et al. A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 438-442.
7. Barton LL, Friedman AD, Sharkey AM, Schneller DJ, Swierkosz EM. Impetigo contagiosa III. Comparative efficacy of oral erythromycin and topical mupirocin. Pediatr Dermatol 1989; 6: 134-138.
8. Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ. Topical metronidazole therapy for rosacea. Arch Dermatol 1987; 123: 609-614.
9. Taplin D, Melnik TL. Pyrethrins and pyrethroids in dermatology. Arch Dermatol 1990; 126: 213-221.
10. Schultz MW, Gomez M, Hansen RC, Mills J, Menter A, Rodgers H et al. Comparative study of 5% permethrin cream and 1% lindane lotion for the treatment of scabies. Arch Dermatol 1990; 126: 167-170.
11. Hogan DJ, Schachner L, Tanglertsampan C. Diagnosis and treatment of childhood scabies and pediculosis. Pediatr Clin North Am 1991; 38: 941-957.
12. Haustein UF. Pyrethrine und Pyrethroide (Permethrin) bei der Behandlung von Skabies und Pediculosis. Hautarzt 1991; 42: 9-15.
13. Mourits MJE, Henquet CJM. Condylomata acuminata: behandeling, therapieresistentie, zwangerschap en psychosociale aspecten. SOA-bulletin 1993; 14: 6-8.
14. Krebs HB. Treatment of genital condylomata with topical 5-fluorouracil. Dermatol Clin 1991; 9: 333-341.
15. Goh CL. Aluminium chloride hexahydrate versus palmar hyperhidrosis. Int J Dermatol 1990; 29: 368-370.
16. Quralshy MS, Giddings AEB. Treating hyperhidrosis. Br Med J 1993; 306: 1221-1222.
17. Lanlinga H, Ek JW, Nijman FC, Antonietti-Barels IH, Nijssen JP, Bos D et al. NHG-Standaard Psoriasis. Huisarts Wet 1994; 37: 111-119.
18. Vet AAMW de, Pennings BJH, Kerkhof PCM van de. Behandeling van psoriasis met difranol. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 214-217.
19. Schröder JM, Kosfeld U, Christophers E. Multifunctional inhibition by anthralin in nonstimulated and chemotactic factor stimulated human neutrophils. J Invest Dermatol 1985; 85: 30-34.
20. Schröder JM. Anthralin (1,8-dihydroxyanthrone) is a potent inhibitor of leukotriene production and LTB4-omega oxidation by human neutrophils. J Invest Dermatol 1986; 87: 624-629.
21. Kemény L, Michel G, Aranberger P, Ruzicka T. Down-regulation of epidermal growth factor receptors by difranol. Acta Derm Venereol Stockh 1993; 73: 37-40.
22. Kerkhof PCM van de. Teer in de dermatologie. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 2067-2070.
23. Kanzler MH, Gorsulowsky DC. Efficacy of topical 5% liquor carbonis detergens vs its emollient base in the treatment of psoriasis. Br J Dermatol 1993; 129: 310-314.
24. Kragballe K, Gjertsen BT, Hoop D de, Karismark T, Kerkhof PC van de, Larkö O et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethason valerate in the treatment of psoriasis vulgaris. Lancet 1991; 337: 193-196.
25. Buhles N, Richter R. Balneologische Therapie der Neurodermatitis mit Polidocanolhaltigen Badezusatz - Klinische Erfahrung und percutane Resorption. Akt Dermatol 1989; 15: 249-250.
26. Doms-Goossens A, Melnardi MMH, Bos JD, Degreef H. Contact allergy to corticosteroids: the results of a two-centre study. Br J Dermatol 1994; 130: 42-47.
27. Ellis CN, Weiss JS, Hamilton TA, Headington JT, Zeilickson AS, Voorhees JJ. Sustained improvement with prolonged topical tretinoin (retinoic acid) for photodamaged skin. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 629-637.
28. Rafal ES, Griffiths CEM, Ditre CM, Finkel LJ, Hamilton TA, Ellis CN et al. Topical tretinoin (retinoic acid) treatment for liver spots associated with photodamage. N Engl J Med 1992; 326: 368-374.
29. Bulengo-Ransby SM, Griffiths CEM, Kimbrough-Green CK, Finkel LJ, Hamilton TA, Ellis CN et al. Topical tretinoin (retinoic acid) therapy for hyperpigmented lesions caused by inflammation of the skin in black patients. N Engl J Med 1993; 328: 1438-1443.
30. Local applications to wounds-II. Dressings for wounds and ulcers. Drug Ther Bull 1991; 29: 97-100.
31. Jonkman MF. Occlusief wondverband. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 1905-1908.
32. Stiller MJ, Davis IC, Shupack JL. A concise guide to topical sunscreens: state of the art. Int J Dermatol 1992; 31: 540-543.
33. Hebeda CL, Bruynzeel DP. Sunscreens en conserveermiddelen in anti-zonnebrandmiddelen. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 1993; 3: 17-20.

Geneesmiddelenbulletin

Onafhankelijk informatieblad over geneesmiddelen voor allen die deze voorschrijven of afleveren, onder verantwoordelijkheid van de Stichting Geneesmiddelenbulletin te Utrecht.

Adviesraad: dr H Mattie (voorzitter), internist/Leiden; prof. dr JRBJ Brouwers (vice-voorzitter), ziekenhuisapotheker/Heerenveen; S. Flikweert, huisarts/Nijkerk; prof. dr FWJ Gribnau, internist/Nijmegen; prof. dr DE Grobbee, epidemioloog/Rotterdam; prof. dr CJ de Groot, kinderarts/Amsterdam; dr JVT Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam; dr TJK Havinga, huisarts/Delfzijl; dr MJAJM Hoes, zenuwarts/Tiel; ACJ van der Hoeven, huisarts/Avenhorn; dr ALM Kerremans, internist/Helmond; dr J de Koning, kinderarts/Rijswijk; dr JFF Lekkerkerker, internist/Enschede; mw dr K Møøter, cardioloog/Rotterdam; dr ILD Nauta, cardioloog/Nijmegen; mw dr BCP Polak, oogarts/Rotterdam; prof. dr AJ Porsius, farmacoloog/Utrecht; RW Zaadnoordijk, arts/tandarts/kaakchirurg/Warmond.

Redactiecommissie: prof. dr E van der Does (voorzitter), huisarts/Rotterdam; W Blijleven, arts/Rijswijk; H Buurma, apotheker/Leiden; mw dr LTW de Jong-van den Berg, apotheker/Groningen; dr JWA van Loenhout, internist/Nijmegen; prof. dr JP Nater, dermatoloog/Heerde; mw M Pannevis, apotheker/Rotterdam.

Redactie bureau: prof. dr MNG Dukas, arts; mw MH van de Merwe, huisarts; WGM Toenders, apotheker; mw JJ Doorschodt-van der Steenhoven, mw J Harting, mw M Klopfer. Lomanlaan 85, 3526 XC Utrecht, telefoon 030-802660.

Uitgever: Wegener Tijl Medische Media, Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, telefoon 020-5182828. Abonnementen 06-0224222. Adreswijzigingen aan dit adres.

Abonnementen: het abonnement kan elk gewenst moment ingaan en wordt automatisch verlengd, tenzij twee maanden voor de vervaldatum schriftelijk is opgezegd. Bel tussen 09.00 en 20.30 uur gratis 06-0224222 (uitsluitend voor opgave van nieuwe abonnementen). Nederland f 55,10 per jaar (incl. BTW), extra nummer f 7,50 (excl. verzendkosten).

Abonnementen België: verantwoordelijk uitgever België NV Wegener, Rene Eijssermans, Van Eycklei 23-24, 2018 Antwerpen.

Abonnementendienst België: B.C.I., Vandenbusschestraat 14-16, 1030 Brussel, telefoon 02-2459960, fax 02-2456834. Bankrekening 721-5200651-84. Abonnementprijs België 1200 Bfr.

Het Geneesmiddelenbulletin neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

ISSN: 0304-4629

© Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.



NIEUWE GENEESMIDDELEN

De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van april 1994, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

Levamisol

Ergamisol® (Janssen Pharmaceutica BV)
Tablet 50 mg

adjuvante behandeling coloncarcinoom

Levamisol is van oorsprong een middel tegen wormziekten. Onlangs is het echter geregistreerd als adjuvantherapie na chirurgische resectie bij patiënten met coloncarcinoom in Dukes' stadium C. Hierbij wordt het in combinatie met fluorouracil, vanaf drie tot vier weken na de operatie, toegepast.

Levamisol beïnvloedt het immunologische systeem. Het bevordert de proliferatie en de migratie van de T-lymfocyten, alsmede de chemotaxis, adhesie en fagocytose van de macrofagen. Het precieze werkingsmechanisme van de combinatie levamisol/fluorouracil is echter nog niet opgehelderd. Uit onderzoek is bekend dat het effect van alleen fluorouracil bij deze indicatie zeer gering is. De toename van de vijfjaarsoverleving bedraagt ongeveer 3%.

Een retrospectieve analyse van patiënten met coloncarcinoom Dukes' stadium C, die werden behandeld met een combinatie van fluorouracil en levamisol, liet een significante toename van de overlevingsduur zien ten opzichte van niet behandelen. De vijfjaarsoverleving mét behandelen bedroeg 49% en zonder 37%. In een ander, prospectief onderzoek werden 929 patiënten met een vergelijkbare ziektegeschiedenis, na chirurgische interventie, opgenomen. Ze werden gedurende één jaar behandeld met alleen levamisol (n=310), of met een combinatie van levamisol en fluorouracil (n=304) of helemaal niet (n=315). Drie jaar na het begin van de behandeling waren de sterftcijfers, als gevolg van terugkeer van het carcinoom als volgt: in de groep met levamisol stierven 102 (33%) patiënten, in die met levamisol/fluorouracil 71 (23%) en in de groep zonder behandeling 109 (35%). Dat betekent dat de gecombineerde toediening de

sterfte met 12% deed afnemen ten opzichte van niet behandelen. Dit kwam overeen met een significante, relatieve vermindering van de sterftkans van 33%. Ook de kans op terugkeer van het carcinoom nam significant af met 41%. Er werd geen therapeutische winst gezien bij behandeling met alleen levamisol. Voorlopige resultaten na vijf jaar gaven de volgende sterftcijfers te zien: geen behandeling 45%, levamisol 44% en levamisol/fluorouracil 33%. Een vergelijking tussen de behandeling met de combinatie levamisol/fluorouracil en alleen fluorouracil werd helaas niet gemaakt.

Regelmatig voorkomende bijwerkingen van de gecombineerde behandeling zijn misselijkheid, braken, diarree, stomatitis, dermatitis, alopecia, leukopenie, trombocytopenie en vermoeidheid. Soms kunnen agranulocytose en, in samenhang met demyelinisatie, neurologische veranderingen zoals geheugenverlies, spraakstoornissen, verwardheid en spierzwakte, ontstaan. Bij 30% van de patiënten werd de behandeling vanwege de bijwerkingen voortijdig onderbroken na een gemiddelde duur van vijf maanden.

Levamisol wordt door de fabrikant op dit moment gratis op de markt gebracht.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdoels	kosten 30 dagen
levamisol	Ergamisol	150 mg	0

Plaatsbepaling

De behandeling van coloncarcinoom Dukes' stadium C na chirurgische resectie met de combinatie levamisol/fluorouracil vermindert de kans op sterfte en recidief in vergelijking tot niet behandelen aanzienlijk. Behandeling met alleen fluorouracil of levamisol heeft een zeer gering tot geen effect. Toepassing van de combinatie in gecontroleerd onderzoeksverband zal moeten uitmaken of nog verdere verbetering van de behandelingsresultaten mogelijk is.

Natriummonofluorofosfaat

Monoflor® (Ethifarma Nederland BV)
Tablet 76 mg (= 10 mg fluoride)

behandeling vertebrale osteoporose

Natriummonofluorofosfaat is geregistreerd voor de specialistische, maximaal twee jaar durende, behandeling van vertebrale osteoporose met compressiefracturen bij volwassenen. Het middel, dat 10 mg fluoride bevat, wordt onder invloed van fosfatases in de darmwand gehydrolyseerd tot fosfaat en het werkzame fluoride. Het fluoride wordt als ion afgegeven aan het bloed en als fluorapatiet in het bot ingebouwd. Hierdoor neemt de resorptie van het bot af en wordt de calciumretentie bevorderd. De botopbouw in het trabeculaire botweefsel van de wervelkolom neemt toe door een effect op de osteoblasten. Vanwege de verminderde resorptie van trabeculair bot kan bij onvoldoende aanbod van calcium in orale vorm, in het corticale bot van het perifere skelet een afname van het bot optreden.

Natriummonofluorofosfaat is vergelijkbaar met natriumfluoride (Procal®), dat onder meer, in doseringen boven 25 mg, eveneens voor de behandeling van vertebrale osteoporose is geregistreerd. In een onderzoek werd natriummonofluorofosfaat 200 mg/dag (= 26,4 mg fluoride) vergeleken met natriumfluoride 50 mg/dag (= 22,6 mg fluoride). Het effect van beide stoffen op de mineraaldichtheid van het bot bleek na twee jaar behandeling gelijk te zijn. De vroege toename van de dichtheid was groter bij gebruik van natriummonofluorofosfaat.

De belangrijkste bijwerkingen zijn maag-darmklachten, waaronder misselijkheid, braken, maagpijn en diarree, en periarticulaire pijn. Deze pijn hangt mogelijk samen met een te sterke stimulatie van de osteoblasten, waarvan de grootste dichtheid aan het einde van de pijpbeenderen ligt. Wanneer de toediening van fluoride niet tijdelijk wordt onderbroken, kunnen hierbij microfracturen optreden. In het vergelijkend onderzoek tussen natriumfluoride en natriummonofluorofosfaat werd geen significant verschil gevonden in frequentie van maag-darmklachten. Wel gaf natriummonofluorofosfaat significant vaker aanleiding tot pijn aan de uiteinden van de lange pijpbeenderen. Als mogelijke oorzaak voor het verschil in bijwerkingen wordt de grotere biologische beschikbaarheid van natriummonofluorofosfaat genoemd.

De therapeutische breedte bij een behandeling met fluoride is smal, zodat bepa-

ling van het plasmagehalte van belang is. Te hoge concentraties fluoride in het bot doen de kans op botbreuken toenemen.

Om een goede mineralisatie van het bot te bewerkstelligen, dienen in het lichaam voldoende calcium en vitamine D aanwezig te zijn en is lichaamsbeweging aan te bevelen. Een voordeel van natriummonofluorofosfaat is dat de biologische beschikbaarheid bij gelijktijdige toediening van een calciumzout minder daalt (15%), dan bij natriumfluoride (50%). De praktische consequentie is dat monofluorofosfaat wél, maar natriumfluoride niet tegelijk met calcium of voedsel kan worden ingenomen. De combinatie met calcium vermindert ook de kans op maagklachten, omdat in de maag vrijkomende fluoride-ionen worden gebonden tot het onoplosbare calciumfluoride.

Plaatsbepaling

De toepassing van fluoride bij osteoporose is zeer specialistisch en vormt zeker geen therapie van eerste keuze. Sommige onderzoeken wijzen erop dat het nieuw aangemaakte 'fluoridebot' aanleiding geeft tot een groter aantal botbreuken.

De effectiviteit van natriummonofluorofosfaat en natriumfluoride is na twee jaar behandelen vergelijkbaar. Natriummonofluorofosfaat geeft vaker aanleiding tot pijn aan de uiteinden van de pijpbeenderen. In tegenstelling tot natriumfluoride kan het samen met calcium en voedsel worden ingenomen. Het is duurder dan natriumfluoride.

stofnaam	merknaam®	gem. dagdosis	prijs 30 dagen	bijbetaling
natriumfluoride natriummonofluorofosfaat	Procal Monoflor	50 mg 152 mg	9,85 22,80	8,-

Ciclopirox

Loprox® (Bipharma BV)
Hydrofiele crème 10 mg/g
antimycoticum

Het breed-spectrumantimycoticum ciclopirox is geregistreerd voor de behandeling van dermatomycosen die worden veroorzaakt door dermatofyten (Trichophyton-, Epidermophyton- of Microsporum-soorten), door gisten (Candida-soorten), en van pityriasis versicolor, ver-

orzaakt door *Malassezia furfur*. Hoewel het een andere chemische structuur heeft, is het indicatiegebied identiek aan dat van de imidazolen, zoals bijvoorbeeld miconazol en econazol.

Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend, maar het lijkt erop dat ciclopirox een intracellulaire uitputting van essentiële substraten (bv. aminozuren) en/of ionen (bv. kalium) teweegbrengt. Dit gebeurt voornamelijk door remming van het transport van deze substanties door de celmembraan naar de cel. Het effect van de imidazolen berust op een meer directe beschadiging van de plasmamembraan van de schimmelcel. Een theoretisch voordeel van ciclopirox is, dat het bij overgevoeligheid of resistentie voor de imidazolen, die overigens weinig voorkomt, mogelijk nog wel bruikbaar zou kunnen zijn. Nader onderzoek hieromtrent ontbreekt vooralsnog.

Na het aanbrengen van de crème wordt ciclopirox, evenals de imidazolen, nauwelijks door de huid geresorbeerd. De effectiviteit bij het merendeel van de schimmelinfecties komt in grote lijnen overeen met die van de imidazolen. In enkele onderzoeken bij de behandeling van pityriasis versicolor en Candida-infecties lijkt het enigszins sneller te werken dan clotrimazol. Aan het einde van de therapie is het resultaat echter vergelijkbaar. Vergelijkende onderzoeken met imidazolen zijn er zeer weinig en met terbinafine (Gebu Prikbord 1994; 28: 22), voor zover bekend, niet.

In het algemeen vallen, evenals bij de imidazolen, nauwelijks bijwerkingen te verwachten. Een enkele maal kan lokale irritatie optreden in de vorm van een stekend of branderig gevoel, jeuk of roodheid, terwijl ook contactdermatitis kan voorkomen. Ook op dit punt verschilt het nauwelijks van de imidazolen. Of het tijdens de zwangerschap veilig kan worden toegepast, is nog niet bekend. Het lokale gebruik van de meeste imidazolen is, voor zover bekend, wél mogelijk tijdens de zwangerschap.

De crème dient tweemaal per dag te worden aangebracht, terwijl bij de imidazolen een één- tot tweemaal daagse applicatie wordt aanbevolen. De duur van de behandeling bedraagt, afhankelijk van de aard en de plaats van de aandoening, in het algemeen twee tot vier weken, en is vergelijkbaar met die van de imidazolen.

Plaatsbepaling

Ciclopirox is een breed-spectrum-antimycoticum met een iets ander werkingsmechanisme dan de imidazolen. Wat betreft het werkingspectrum, de indicaties en de bijwerkingen verschilt het echter niet of nauwelijks. Het biedt geen wezenlijke voordelen boven de andere middelen bij deze indicatie.

stofnaam	merknaam®	prijs per 15 g
ciclopirox	Loprox	6,33
bifonazol	Mycospor	12,20
clotrimazol	Canesten	8,39
econazol	Pevaryl	6,33
isconazol	Travogen	6,01
ketoconazol	Nizoral	6,33
miconazol	Daktarin	6,00
sulconazol	Myk	6,33

LET OP !

Insektenwerende middelen

Insektenwerende middelen of 'repellents' worden in Nederland veel toegepast, vooral tegen muggen en steekvliegen. Ze bevatten van oudsher de volgende actieve stoffen:

- citronella-olie;
- diëthyltoluamide;
- ethohexadiol, en
- dimethylftalaat.

Voor zover bekend, zijn in ons land op dit moment alleen nog produkten met citronella-olie en diëthyltoluamide in de handel.

Onder gecontroleerde omstandigheden werken bovengenoemde stoffen insektenwerend. In de praktijk is de effectiviteit echter moeilijk te beoordelen, ook al omdat er aanwijzingen zijn dat een veel gebruikte stof, zoals diëthyltoluamide, in lagere concentraties juist insekten aantrekt.¹ De indruk bestaat dat de werking van insektenwerende middelen in de praktijk bescheiden is.

Deze middelen worden veelal als onschuldig beschouwd, maar in toenemende mate verschijnen er berichten over nadelige neveneffecten. Het Amerikaanse Environment Protection Agency heeft in 1991 de terugtrekking van ethohexadiol aanbevolen. Op basis van dierproeven verdenkt men deze stof er namelijk van bij zwangere vrouwen aangeboren afwijkingen aan de vrucht te veroorzaken.²

Over diëthyltoluamide bestaat inmiddels een uitgebreide casuïstiek. Deze brengt het gebruik van de stof, wanneer dat veelvuldig en intensief maar overigens volgens voorschrift plaatsvindt, in verband

met ernstige aandoeningen van het centraal zenuwstelsel. Het betreft zowel volwassenen als kinderen.³ Verder zijn er gevallen beschreven van ernstige zenuwstelselaandoeningen bij kinderen die in verband worden gebracht met veelvuldig, normaal gebruik door de moeder tijdens de zwangerschap.³ De casuïstiek wordt gesteund door dierproeven die een causaal verband leggen tussen blootstelling aan diëthyltoluamide en ernstige schade aan het centraal zenuwstelsel. De kans hierop bij gebruik van diëthyltoluamide is sterk vergroot bij een tekort aan enzymen uit de groep van de carbamoyltransferasen.⁴

Dimethylfalaat en citronella-olie zijn vooral in opspraak vanwege de verdenking erfelijk materiaal van lichaamscellen te kunnen veranderen. In dierproeven veroorzaakt dimethylfalaat na toepassing op de huid chromosoomafwijkingen in de lever en is het mutageen gebleken in een Ames-test.⁵ Citronella-olie bleek mutageen in een Drosophila-test⁶ en een in-vitro test met Chinese hamster-B241-cellen.⁷

Hoewel het op grond van de beschikbare gegevens niet mogelijk is betrouwbare risicoschattingen te maken, lijkt het onverstandig de besproken insectenwerende stoffen als onschuldig te beschouwen. Het weghouden van insecten met behulp van een hor of klamboe is in dit licht gezien de eerste keus. Wellicht valt vervolgens het minst bezwaar te maken tegen het spaarzaam gebruik van diëthyltoluamide.

1. Mehr ZA, Rutledge LC, Buescher MD, Gupta RK, Zkeria MM. Attraction of mosquitoes to diethyl methylbenzamide and ethyl hexanediol. *J Am Mosq Control Assoc* 1990; 6: 469-476.

2. EPA Journal 1991; 17: 4.

3. Lipscomb JW, Kramer JE, Leikin JB. Seizure following brief exposure to the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 315-317.

4. National Research Council. Pesticides in the diets of infants and children. Washington DC: National Academy Press, 1993.

5. Kozumbo WJ, Rubin RJ. Mutagenicity and metabolism of dimethyl phthalate and its binding to epidermal and hepatic macromolecules. *J Toxicol Environ Health* 1991; 33: 29-46.

6. Vulto A, Buurma H. Meyler's side effects of drugs. Amsterdam: Elsevier, 1984: 891-892.

7. Kasamaki A, Takahashi H, Tsumura N, Niwa J, Fujita T, Urasawa S. Genotoxicity of flavoring agents. *Mut Res* 1982; 105: 387-392.

Handelsproducten:

Citronella-olie: Oleum citronellae (merkloos, div. fabr.)
Diëthyltoluamide: Anti-M[®] lotion, Autan[®] gel/lotion/milk/stift/stick/verstuiver, Muggenmelk[®] gel, Mugolin[®] lotion/milk, Ultrathon[®] anti-insekt, Vapona[®] anti-mugstick.

ALLERLEI

De behandeling van reflux-oesofagitis: cisapride of H₂-antagonist?

Het prokineticum cisapride stimuleert de afgifte van acetylcholine op het niveau van de plexus myentericus van het maagdarmkanaal. Hierdoor wordt de gastro-intestinale motiliteit gestimuleerd. Bij gastro-oesofageale refluxklachten verhoogt cisapride de spanning van de onderste sluitspier van de slokdarm, het verbetert de motiliteit van de slokdarm en versnelt de maaglediging.¹

Een gerandomiseerd onderzoek bij 177 patiënten met reflux-oesofagitis (graad 1 en hoger) vergeleek cisapride 10 mg 4 dd met 20 mg 4 dd en met placebo.² Na drie maanden liet alleen de patiëntengroep die 20 mg gebruikte een significant grotere verbetering van de symptomen zien dan de placebogroep. De endoscopisch vastgestelde graad van de ernst van de oesofagitis verbeterde bij 53% van de patiënten met placebo. Met cisapride 10 mg bedroeg dit 57% en met cisapride 20 mg 69%. Dit laatste verschil was significant van placebo. In de meeste onderzoeken verschilden de resultaten alleen significant van placebo bij de relatief ernstige vormen van reflux-oesofagitis (graad 2 en hoger).¹

In enkele onderzoeken bij patiënten met licht- tot matig-ernstige reflux-oesofagitis bleek cisapride 10 mg 4 dd even effectief te zijn als cimetidine 400 mg 4 dd en ranitidine 150 mg 2 dd.^{3,4} Bij kinderen was cisapride 0,2-0,6 mg/kg/dag even goed werkzaam als metoclopramide in dezelfde dosering. Vergelijkend onderzoek tussen cisapride en omeprazol is niet gepubliceerd. In enkele onderzoeken is van omeprazol bij reflux-oesofagitis een grotere werkzaamheid aangetoond dan van ranitidine.

Opvallend is overigens het goede resultaat van alleen niet-medicamenteuze maatregelen bij reflux-oesofagitis. Een placebogecontroleerd onderzoek vergeleek bij 71 patiënten met ernstige reflux-oesofagitis (graad 3) drie verschillende behandelingen: ranitidine 150 mg 2 dd, verhoging van het hoofdeinde van het bed met 10% of een combinatie van beide.⁵ Na zes weken bedroeg het aantal patiënten met een algemene verbetering van de symptomen bij placebo en vlak hoofdeinde 29%, maar bij placebo en verhoogd hoofdeinde 59%. Bij ranitidine en vlak hoofdeinde was dat 76% en bij ranitidine en verhoogd hoofd-

einde 87%. Zowel de verbetering van ranitidine ten opzichte van placebo als die van een verhoogd hoofdeinde ten opzichte van een verlaagd, was significant. Het regime van placebo met verhoogd hoofdeinde bleek een beter effect op de retrosternale pijn te hebben dan de combinatie van ranitidine met vlak hoofdeinde.

Combinatietherapie van cisapride 30-40 mg/dag met H₂-antagonisten, zoals cimetidine 1 g/dag of ranitidine 300 mg/dag is effectiever dan de afzonderlijke behandelingen.¹

Na een initiële behandeling van reflux-oesofagitis met cimetidine, ranitidine of omeprazol verminderde onderhoudstherapie met cisapride 10 mg 2 dd of 20 mg 1 dd significant het aantal recidieven ten opzichte van placebo.⁶ Bij ernstiger vormen van reflux-oesofagitis (graad 2 en hoger) lijkt dit beschermende effect echter minder sterk te zijn.⁷ Alleen cisapride en omeprazol zijn geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling.

De bijwerkingen van cisapride, namelijk hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree, zijn over het algemeen niet ernstig en lijken weinig voor te komen (zie ook: Gebu Prikbord 1991; 25: 16, 1993; 127: 21 en 99-100). Extrapiramidale verschijnselen (metoclopramide) en hyperprolactinemie (metoclopramide en domperidon) zijn vooralsnog tijdens gebruik van cisapride niet gemeld, wellicht omdat cisapride geen dopamine-D₂-antagonist is.

Beleid bij reflux-oesofagitis

Niet-medicamenteuze maatregelen (leefregels, dieet, houdingsadviezen) kunnen bij reflux-oesofagitis in alle stadia reeds een goed effect sorteren. Een belangrijke maatregel is het bovenlichaam tijdens de nacht hoger te laten rusten dan de rest van het lichaam. Dit kan door het hoofdeinde van het bed met blokken onder de poten te verhogen of door twee kussens te gebruiken. Verder is het nuttig gebleken om overbodige kilogrammen kwijt te raken. Ook het voorkómen van posities waarin de intra-abdominale druk toeneemt, zoals bukken, en het nemen van dieetmaatregelen, met name het vermijden of verminderen van alcoholgebruik en roken, zijn zinvol.

Indien de klachten desondanks frequent blijven optreden, kan bij reflux-oesofagitis (graad 1 en 2) een H₂-antagonist of cisapride worden toegepast.

Beide hebben een vergelijkbaar effect. Omeprazol blijft gereserveerd voor de ernstige vormen van reflux-oesofagitis (graad 3 en 4) en voor het geval dat de andere middelen onvoldoende resultaat hebben. Als onderhoudsbehandeling kan cisapride in een dosering van 10 mg 2 dd of 20 mg 1 dd worden toegepast.

1. Wiseman LR, Faulds D. Cisapride, an updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs* 1994; 47: 116-152.
2. Faruqi S, Sigmund C, Smith R, Fitch D, Mellow M et al. Cisapride in the treatment of GERD: a double-blind, placebo-controlled multicenter dose-response trial. Abstract. *Gastroenterology* 1992; 102: A66.
3. Galmiche JP, Fratag B, Filoche B, Evreux M, Vitaux J, Zeltoun P et al. Double-blind comparison of cisapride and cimetidine in treatment of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 649-655.
4. Geldof H, Hazelhoff B, Otten MH. Two different dose regimens of cisapride in the treatment of refluxoesophagitis: a double blind comparison with ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 409-415.
5. Harvey RF, Hadley N, Gill TR, Beats BC, Gordon PC, Long DE et al. Effects of sleeping with the bed-head raised and of ranitidine in patients with severe peptic oesophagitis. *Lancet* 1987; ii: 1200-1203.
6. Blum AL, Adami B, Bouzo MH, Brandstätter G, Fumagalli I, Galmiche JP et al. Effect of cisapride on relapse of esophagitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 551-560.
7. Tytgat GN, Anker-Hansen OJ, Carling L, Groot GH de, Geldof H, Glise H et al. Effect of cisapride on relapse of reflux-oesophagitis, healed with an antisecretory drug. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 175-183.

MAGISTRAAL

Tretinoïne bij acne

Indien benzoylperoxide bij acne onvoldoende resultaat geeft of niet wordt verdragen, kan, met name bij aanwezigheid van veel comedones, tretinoïne worden toegepast¹ (Gebu Prikbord 1992; 26: 50). De behandeling begint veelal met het standaardproduct tretinoïne crème 0,05% dat eenmaal per dag dun wordt aangebracht. De symptomen van acne kunnen tijdens de eerste weken van de behandeling tijdelijk verergeren. Tevens dient rekening te worden gehouden met huidirritatie, verhoogde lichtgevoeligheid, droge ogen en gestoorde donkeradaptatie. Op grond van de mogelijke teratogene werking wordt toepassing tijdens de zwangerschap ont-raden.

Als de crème 0,05% onvoldoende blijkt te werken, kan worden overgegaan op een alcoholische oplossing 0,05%, eventueel zelfs op een concentratie van 0,1%. Deze laatste sterkte is niet bruikbaar voor de crème omdat hiernaar onvoldoende onderzoek is verricht. Bij een gevoelige huid kan de concentratie in de crème of de oplossing tot 0,02% worden verlaagd.

Tretinoïne is een slecht oplosbare en weinig stabiele stof. De twee FNA-prepa-

raten, namelijk crème en oplossing 0,05%, zijn daarom zodanig van samenstelling en bereidingswijze dat tretinoïne in opgeloste vorm aanwezig is en door een antioxydant wordt beschermd tegen ontleding.²

1. NHG-Standaard Acne vulgaris. *Huisarts Wet* 1991; 34: 183-188.

Het is belangrijk om te weten dat de concentratie tretinoïne niet teveel mag worden verhoogd of verlaagd. Als maximum voor de crème geldt 0,05%, voor de oplossing 0,1%, terwijl het minimum voor beide 0,02% is. Evenmin kan een willekeurige basis worden gebruikt, maar is cetomacrogolcrème het meest geschikt. Bij verwerking in bijvoorbeeld lanettecrème kan een produkt ontstaan waarin tretinoïne ontleedt en niet fijn is verdeeld.

2. Boer Y. Bereiding van dermatologische preparaten in de apotheek. *Tijdschr Huisartsgeneeskunde* 1993; 10: 43-47.

Tretinoïne crème FNA bevat per g: 0,5 mg (0,05%) tretinoïne, sorbinezuur 2 mg/g (0,2%) en geketoneerde alcohol in cetomacrogolcrème.

Tretinoïne oplossing FNA bevat per ml: 0,5 mg (0,05%) tretinoïne, geketoneerde alcohol 95% en propyleenglycol.

Acid A Vit[®] crème bevat per g: 0,5 mg (0,05%) tretinoïne.

GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 april 1994 weer een aantal zaken veranderd. In deze rubriek noemen we enkele interessante wijzigingen.

N.B. Plaatsing van een produkt in het GVS hoeft niet automatisch te betekenen dat het produkt al in de handel is.

Ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Cutivate[®] crème 0,5 mg/g en **zalf 0,05 mg/g** met als werkzame stof het glucocorticoïde fluticasonpropionaat, zijn respectievelijk geplaatst in de groep van de crèmes en zalven met corticosteroïden klasse drie. De effectiviteit van fluticasonpropionaat is vergelijkbaar met die van andere klasse drie corticosteroïden.

Zithromax[®] capsule 250 mg en **suspensie 40 mg/ml** met als werkzame stof azitromycine, zijn respectievelijk geplaatst in de groep van de macrolide antibiotica (volwassenen) en de groep met de erytromycinesuspensies (kinderen). Het werkingspectrum van azitromycine is vergelijkbaar met dat van de overige macroliden.

Kytril[®] tablet 1 mg met als werkzame stof granisetron, is geplaatst in één groep met de 5-HT₃-receptorantagonisten ondansetron en tropisetron. Granisetron wordt ge-

bruikt voor het tegengaan van acute misselijkheid en braken, veroorzaakt door emetogene cytostatische therapie. Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante verschillen tussen granisetron en de andere 5-HT₃-receptorantagonisten.

Dancor[®] tablet 10 mg en **20 mg** en **Ikorel[®] tablet 10 mg** en **20 mg**, met als werkzame stof nicorandil, zijn geplaatst in de groep met nitraten voor de profylaxe van angina pectoris. Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante verschillen tussen isosorbidedinitraat, isosorbide-mononitraat en nitroglycerine.

Terfenadine tablet 60 mg en **120 mg** zijn geplaatst in de groep niet-sederende antihistaminica (volwassenen). Zij zijn de eerste generieke presentatievormen van Triludan[®] en de eerste merkloze producten binnen deze groep.

BOEKENPLANK

Slaapproblemen

Het merendeel van de slaapproblemen bij volwassenen kan volgens de NHG-Standaard 'Slapeloosheid en slaappmiddelen' door de huisarts worden begeleid. Zo nodig, mede afhankelijk van de oorzaken, kan de huisarts hulp inschakelen van de fysiotherapie of het maatschappelijk werk. Ook een verwijzing naar een cursus over slaap- of spanningsproblemen kan uitkomst bieden.

Goede werkafspraken en protocollen zijn in de huisartsenpraktijk een nuttige ondersteuning bij de aanpak van slaapproblemen. De Landelijke Vereniging Gezondheidscentra (LVG) heeft diverse werkafspraken en protocollen uit de praktijk gebundeld tot een handzame brochure. Hierin wordt apart aandacht besteed aan slaapklachten die korter of langer dan drie weken duren, het chronisch gebruik van slaappmiddelen en de aanpak van slaapproblemen bij kinderen. Verder zijn in de brochure onder meer te vinden: de tekst van de NHG-Standaard, het Leids Slaapprotocol, afbouwschema's en aandachtspunten voor de opzet van cursussen en thema-avonden. Tenslotte biedt de brochure tips aan ouders en patiënteninformatie over de slaapfysiologie, niet-medicamenteuze slaapproblemen en ontwenningsverschijnselen bij het staken van benzodiazepinen.

Starmans K, Rijken M van. Slaapproblemen. Utrecht: LVG, 1993. Te bestellen door / 11,50 over te maken op banknr. 69.93.84.779 (C+E Utrecht, giro bank: 75651) t.n.v. LVG Utrecht o.v.v. 'Slaapproblemen'.