

Contactallergie voor clonidine-TTS

DR. W.G. VAN KETEL, HUIDARTS

Bij de nieuwe toedieningswijze van pharmaca heeft zich de laatste jaren het transdermale therapeutische systeem (TTS) gevoegd.¹ Zo werd onlangs de werking van scopolamine langs transdermale weg (Scopoderm TTS) ter preventie van reisziekten uitvoerig beschreven, waarbij ook werd ingegaan op de samenstellende delen van de pleister met gereguleerde afgifte.² Deze pleister kan 72 uur werkzaam blijven. Als een langdurig effect nodig is – hetgeen bij reisziekte in een minderheid van de gevallen noodzakelijk is – kunnen nieuwe pleisters na 72 uur geapliceerd worden met één dag pauze na elke drie dagen.

Bij deze doorgaans kort durende toepassingen zullen huidreacties door irritatie van of sensibilisatie door de werkzame stof en (of) het TTS-materiaal zelden van betekenis zijn. Bij langduriger toepassen, bijv. van bepaalde bloeddrukverlagende middelen via TTS, lijken allergische reacties niet uitgesloten te zijn. Met name geldt dit voor clonidine-TTS. Hierbij wordt een reservoir van 2,5 mg clonidine gedurende 7 dagen op de huid geapliceerd, hetgeen het vrijkomen van 0,1 mg gedurende 24 uur inhoudt.³ Soms zijn gelijktijdig twee of drie clonidine-TTS-pleisters noodzakelijk om een goede daling van de bloeddruk te bewerkstelligen.

Dit jaar verschenen in oktobernummers in *The Lancet* drie „Letters to the Editor” waarin over contactsensibilisatie door clonidine-TTS werd geschreven. In de eerste brief wordt melding gemaakt van een hoge frequentie (11/29 patiënten) van allergisch contacteczeem op en om de plek van de pleister.³ Plakproeven werden verricht bij 7 patiënten met bestanddelen van clonidine-TTS. Zes patiënten reageerden positief op clonidine, terwijl 1 patiënt reageerde op polyisobutyleen, dat in de kleeflaag van het systeem voorkomt. Er wordt enerzijds op gewezen dat het veelvuldig voorkomen van contactallergie door clonidine een belemmering vormt voor de behandeling met clonidine-TTS en anderzijds dat clonidine niet oraal of parenteraal kan worden gegeven bij voor clonidine allergische patiënten wegens het gevaar van gegeneraliseerde allergische eruptie. Hoewel er slechts 1 patiënt was met allergie door polyisobutyleen, betekent dit dat sensibilisatie door TTS in het algemeen blijkaar niet onmogelijk is.

Uit de afdeling Dermatologie en Venereologie (hoofd: prof. dr. E. van Dijk) van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit te Amsterdam.

Correspondentie over dit artikel: Betuwestraat 22, 1079 PR Amsterdam.

In een tweede brief, waarin de resultaten worden beschreven van Catapres-TTS bij 54 patiënten, wordt vermeld dat 4 patiënten allergisch contacteczeem kregen 5 à 15 weken na het begin van de behandeling.⁴ De diagnose werd door middel van plakproeven bevestigd. Een 5e patiënt kreeg na 153 dagen allergisch contacteczeem, maar desondanks werd de behandeling gecontinueerd totdat na 217 dagen gegeneraliseerde eruptie was ontstaan. Het vóórkomen van 6% contactsensibilisatie wordt door de auteurs aanvaardbaar geacht.

Een derde brief bevat gegevens over 21 patiënten, van wie 10 behandeld werden met één, 5 met twee en 6 met drie TTS-pleisters.⁵ Lokale bijwerkingen binnen 10 weken bestonden uit jeuk bij 3 en erytheem bij 5 patiënten. Deze verschijnselen waren voorbijgaand en werden niet als vroege symptomen van een later optredend contacteczeem beschouwd. Bij 3 patiënten ontstond een allergisch contacteczeem, van wie bij één na continueren een gegeneraliseerde eruptie ontstond. Bij één patiënt met een lokale eczeemreactie werd de behandeling voortgezet op verzoek van de patiënt zonder dat er blijkbaar een eruptie ontstond. De drie patiënten hadden positieve reacties op clonidine-TTS. Opgemerkt wordt dat dit niet hoeft te betekenen, dat er sensibilisatie door clonidine zelf bestond. Een andere mogelijkheid zou zijn de aanwezigheid van een kleine hoeveelheid van een reactief condensatieproduct van aceetaldehyde en twee moleculen clonidine. Dit condensatieproduct is een verontreiniging bij de fabricatie van clonidine-TTS. De ontwikkeling van allergisch contacteczeem bij 15% van de patiënten geeft volgens de auteur geen aanleiding tot ernstige klinische problemen. Na het staken van deze therapie wordt de behandeling van de hypertensie voortgezet met een per os toegediend middel (niet met clonidine!).

In het algemeen kan men zich afvragen of een oclusief systeem zoals het TTS als inert beschouwd kan worden als methode om pharmaca in de huid te doen penetreren. Door middel van elektronenmicroscopisch onderzoek is gebleken dat na oclusie van de gezonde huid gedurende perioden die varieerden van 3 tot 48 uur morfologische veranderingen van de Langerhanscellen te zien waren en dat na oclusie een groter aantal mononucleaire cellen in de epidermis aanwezig was dan in de niet afgesloten huid.⁶ Tegenwoordig wordt duidelijk dat de Langerhanscellen betrokken zijn bij celgebonden immuniteit en bij overgevoelighedsreacties van het vertraagde type, waarvan het allergische contacteczeem een bekend voorbeeld is. Het is niet ondenkbaar dat de continue

prikkeling van Langerhanscellen ten gevolge van occlusie door een TTS, sensibilisatie kan induceren of versterken door een TTS of de daarin voorkomende pharmaca, zoals clonidine.

Vanuit dermatologisch gezichtspunt bekeken kan men zich na lezen van de twee laatste brieven afvragen wat de zin is van het voortzetten van clonidine-TTS bij patiënten met contacteczeem erdoor, totdat er geeneraliseerde erupties ontstaan. Verder is het twijfelachtig of bij een blijkbaar hoge sensibilisatiegraad door clonidine-TTS dit systeem voldoende voordelen biedt boven clonidine per os. Bovendien is bij bewezen contactsensibilisatie door clonidine, toediening per os gecontraïndiceerd. Verder moet er rekening gehouden worden met een mogelijke kruisallergie voor andere pharmaca die een imidazoline-structuur hebben. In geval van het vermoeden van allergie door

clonidine-TTS, moet zorgvuldig contactallergologisch onderzoek verricht worden.

LITERATUUR

- ¹ Shaw JE, Urquhart J. Transdermal drug administration: a nuisance becomes an opportunity. *Br Med J* 1981; 283: 875-6.
- ² Nater JP. Scopolamine transdermaal bij reisziekte. *Geneesmiddelenbulletin* 1983; 17: 39-42.
- ³ Groth H, Velter H, Knuesel J, Vetter W. Allergic skin reactions to transdermal clonidine. *Lancet* 1983; ii: 850-1.
- ⁴ Mac Mahon FG, Weber MA. Allergic skin reactions to transdermal clonidine. *Lancet* 1983; ii: 851.
- ⁵ Boekhorst JC. Allergic contact dermatitis with transdermal clonidine. *Lancet* 1983; ii: 1031-2.
- ⁶ Lindberg M, Forslind B. The effects of occlusion of the skin on the Langerhans' cell and the epidermal mononuclear cells. *Acta Dermatoven (Stockholm)* 1981; 61: 201-5.

November 1983

ARTS EN SAMENLEVING

Voorlichting over kankerbehandeling en de media

F.S.A.M. VAN DAM, PSYCHOLOOG TE AMSTERDAM

Kanker is een populair onderwerp in de media. Donderdag 3 november 1983 was het weer zo ver: de actualiteitenrubriek AVRO's Televisier wijdde ruim tien minuten aan „een nieuwe behandelingsmethode voor kanker”. Aanleiding hiertoe was de Tweede Europese Conferentie over Klinische Oncologie en Kankerverpleging, die van 2-5 november in Amsterdam werd gehouden.

Het is goed deze uitzending op de snijtafel te leggen omdat zij duidelijk maakt dat er dringend behoefte bestaat aan een gedragscode voor publieksvoorlichting over behandeling van patiënten met kanker. Het onderwerp van deze TV-uitzending was een toxiciteitsonderzoek van de Vrije Universiteit te Amsterdam, waarbij aan patiënten met een niet-operabel niet-kleincellig bronchuscarcinoom zonder metastasen kort na iedere bestralingszitting cisplatine werd toegediend als middel om de bestralingseffecten te potentiëren. Door de coördinator van de onderzoeksgroep, prof.dr. H.M. Pinedo, werd in de uitzending over de uitkomst van dit onderzoek gezegd: „Het is zo dat de resultaten die wij hebben gezien zeer bemoedigend zijn; bij het merendeel van de patiënten is het inderdaad gelukt de oorspronkelijke tumor uit te roeien.” In verschillende bewoordingen werd er vervolgens drie- à viermaal door leden van de onderzoeksgroep de nadruk op gelegd dat de resultaten nog maar voorlopig waren en dat er nog geen consequenties aan verbonden mochten worden. Maar er werden ook twee enthousiaste patiënten ten tonele gevoerd. Op de vraag van de interviewer aan één van de

patiënten: „Hoe ziet u de toekomst?”, antwoordde deze: „Uitstekend, ik ben er volledig van overtuigd dat ik weer volledig gezond word.” Het is niet onaannemelijk dat deze patiënten via de onderzoekers uitgenodigd zijn voor het interview.

Volgens de poster van Keizer et al. op de genoemde conferentie, zijn er tot nu toe 11 patiënten met een bronchuscarcinoom bij dit onderzoek betrokken. De toestand van 5 patiënten kon nog niet beoordeeld worden, 4 patiënten waren in remissie (van wie 2 metastasen buiten het bestralingsgebied bleken te hebben) en bij 2 patiënten bestond een partiële remissie. (Overigens wordt in het abstract van het congres dat betrekking heeft op dit onderzoek slechts over 5 patiënten met een bronchuscarcinoom bericht.¹)

Ware deze publikatie de enige in haar soort, dan kon men er desnoods nog de schouders over ophalen, maar helaas komen dit soort premature mededelingen regelmatig voor. Te denken valt hierbij aan publikaties over het veelbelovende Spaanse middel Norgamem en het anti-kankermiddel TNO-6; beide middelen zijn onbruikbaar gebleken. Een vergelijkbaar voorbeeld is ook interferon, dat door de media met veel ophef als wondermiddel gebracht werd, toen het nauwelijks bij kankerpatiënten was beproefd; over dit middel is het aanvankelijke enthousiasme sterk geluwd.

Relman, hoofdredacteur van het *New England Journal of Medicine*, die in 1981 een voordracht hield