

het krijgen van een coloncarcinoom zou daardoor misschien zelfs kleiner kunnen zijn dan bij de gemiddelde bevolking.

Het spreekt vanzelf dat de psychologische gevolgen voor leden van families met (colon)carcinoom aanzienlijk zijn. Wanneer er veel kankersterfte in de familie voorkomt, kan dit bij sommige familieleden leiden tot gevoelens van apathie, fatalisme en negativisme. Soms wordt juist het tegenovergestelde bereikt, nl. een grote bereidheid tot het ondergaan van onderzoek. Deskundige begeleiding door huisarts en specialist is hierbij van uiterst groot belang. Het onderzoek zal zo weinig mogelijk ingrijpend zijn. Waar nodig zal genetisch advies worden gegeven en er zal worden aangestuurd op een goed contact met

huisarts en specialist, zodat de patiënt altijd met eventuele klachten bij hen terecht kan. Het heeft zeker zin de patiënt ervan te overtuigen dat bij nauwkeurige controle de risico's zeer beperkt kunnen worden.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Nagengast FM, Speth PAJ, Tongeren JHM van. Familiair coloncarcinoom. Ned Tijdschr Geneeskd 1984; 128: 796-800.
- <sup>2</sup> Lynch HT, Shaw NW, Magnuson CW, Larsen AI, Krush AJ. Heredity factors in cancer. Arch Intern Med 1966; 117: 206-12.
- <sup>3</sup> Lynch PM, Lynch HT, Harris RE. Hereditary proximal colonic cancer. Dis Colon Rectum 1977; 20: 661-8.
- <sup>4</sup> Ruma ThA, Lynch HT, Albano WA, Sterioff S. Total colectomy and the cancer family syndrome. Dis Colon Rectum 1982; 25: 582-5.

November 1983

## BRIEVEN AAN DE REDACTIE

### *De dosering van uitwendig toegepaste corticosteroiden in de dermatologie*

PROF. DR. M.K. POLANO, TE BLARICUM

Het antwoord van de oogarts op vraag 62 in de vorige jaargang van dit tijdschrift: „Voor geneesmiddelen die uitwendig worden toegepast speelt de dosering geen grote rol; de concentratie van het geneesmiddel in het aangebrachte vehiculum is bepalend voor het effect en niet de absolute toegediende hoeveelheid”<sup>1</sup>, verdient voor de dermatologie nadere toelichting. Inderdaad was het tot voor kort bij uitwendig op de huid aangebrachte preparaten gebruikelijk alleen naar de concentratie in het vehiculum te kijken. Wel was het bekend dat het smeren met grote hoeveelheden salicylzuur- en boorzuurzalven ernstige intoxicatieverschijnselen kon veroorzaken, terwijl kleine hoeveelheden zonder bezwaar konden worden gebruikt. De komst van de sterk werkende corticosteroidbevattende zalven is aanleiding geworden deze kwestie nader te bestuderen.<sup>2</sup>

We hebben de volgende variabelen: (1) de concentratie, (2) de opgebrachte hoeveelheid, waarbij zowel de hoeveelheid als het oppervlak dat behandeld wordt van belang is en (3) de frequentie van het opbrengen.

Ad 1. De concentratie is voor de corticosteroiden maar in een klein interval van belang. Zo geeft verhoging van de concentratie boven 0,1% in de gebruikelijke crème geen verhoging van de penetratie van hydrocortisonbutyraat. Afhankelijk van het corticosteroid loopt de concentratiewerkingscurve vanaf 0,1 tot 1% vrijwel vlak.

Ad 2. De hoeveelheid. Verhoging van de dikte van

de laag boven 0,03 mm verhoogt niet de penetratie.<sup>3</sup> Verder maakt het verschil of een bepaalde hoeveelheid dik over een klein, of dun over een groot huidoppervlak uitgesmeerd wordt. De hoeveelheid die penetreert is immers afhankelijk van de penetratiesnelheid en de oppervlakte van de membraan waardoor gepenetreerd wordt.

Ad 3. Frequentie van applicatie. Na een enkele applicatie van een corticosteroid bevattende crème wordt gedurende ten minste 48 uur het corticosteroid met de urine uitgescheiden. Dit wordt toegeschreven aan een reservoir op de huid alsook in de oppervlakkige lagen van het stratum corneum. Voor het corticosteroideffect zou dus eenmaal daags, misschien zelfs om de andere dag smeren voldoende zijn. Voor het „vehiculumeffect”, waarmee de fysische werking van de crème bedoeld wordt (bescherming tegen uitdrogen, aangenaam gevoel voor de patiënt), zou meermaal daags met het „lege” vehiculum gesmeerd kunnen worden.

Om het gehele huidoppervlak éénmaal in te smeren is per dag 10 g crème of zalf nodig (70 g per week). De dikte van de laag is dan 0,005 tot 0,01 mm. Van de corticosteroiden van klasse IV penetreert dan toch nog zoveel dat het cortisolgehalte van het bloed, afgenomen bij de nuchtere patiënt tussen 8 en 9 uur, verlaagd blijkt te zijn. Bij 30 g per week, wat bij omschreven huidandoeningen voldoende is, wordt geen effect op het cortisolgehalte van het bloed gevonden. De grens ligt ongeveer bij 45 g.<sup>4</sup>

De praktische consequentie van een en ander is dat het ongewenst is zonder nadere controle meer dan

Correspondentie-adres: Zwaluwenweg 25, 1261 GH Blaricum.

45 g van een smeersel met corticosteroiden van klasse IV te geven en dat het verspillen is om dik te smeren of vaker dan éénmaal daags.

#### LITERATUUR

<sup>1</sup> Anonymus. Hoe is het met de dosering van oogdruppels gesteld? (Vraag 62). Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 2424-5.

<sup>2</sup> Polano MK. Tropical skintherapeutics. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984: 140-4.

<sup>3</sup> Ponc-Waelsch M. Chemical and biochemical aspects of topical psoriasis treatment. Leiden: 1977. Proefschrift.

<sup>4</sup> Harst LCA van der, Smeenk G, Burger P, Rhee HJ van de, Polano MK. Waardebepaling en risicoschatting van de uitwendige behandeling met clobetasol-17-propionaat. Ned Tijdschr Geneesk 1978; 122: 219-25.

Januari 1984

## VRAAG EN ANTWOORD

*(De beantwoording van de in deze rubriek gestelde vragen berust op gegevens, ons verstrekt door daartoe geraadpleegde deskundigen)*

*Verhogen diuretica, gegeven wegens arteriële hypertensie, het gehalte van lipiden in het plasma?*

Vraag 18. Het is bekend dat de thiazide-diuretica het gehalte van sommige lipiden in het plasma doen stijgen. Tevens is het bekend dat na een zoutbeperking wegens hypertensie als eerste stap vaak een diureticum wordt gegeven, vaak jarenlang. Is de invloed van diuretica zodanig dat we deze niet meer langdurig als eerste keus-geneesmiddel bij hypertensie zouden moeten hanteren? Is er een alternatief met minder twijfel dan wel nadelen?

Antwoord. Ondanks de soms tegenstrijdige mededelingen over het effect van thiazide-diuretica op de lipiden en de lipoproteïnen, laten de resultaten van goed-opgezet onderzoek toe te concluderen dat het gebruik van thiaziden en chloortalidon en waarschijnlijk furosemide, onafhankelijk van het effect op de glucosetolerantie en het kaliumgehalte tot verhoging van het triglyceriden- en totaal cholesterolgehalte in het plasma kan leiden, maar dat geen veranderingen van HDL-cholesterolspiegels zijn gevonden en evenmin een verandering van de verhouding tussen de concentraties van LDL- en HDL-cholesterol. Als alternatief middel voor de behandeling van hypertensie komt de al dan niet selectieve bètablokkerder in aanmerking. Langdurig gebruik van deze bètablokkerders heeft een stijging van de concentratie van triglyceriden tot gevolg en een daling van het HDL-cholesterolgehalte. Dit zou tot stand komen door adrenergische remming van de lipoproteïne-lipase-activiteit. Alpha-adrenerge blokkering én gecombineerde alpha- en bèta-adrenerge blokkering gaat niet gepaard met veranderingen van lipiden- en lipoproteïnen-concentraties.

Zowel de stijging van de gehalten van triglyceriden en van cholesterol, als de daling van de verhouding tussen HDL- en LDL-cholesterol zijn in absolute zin gering. In dit opzicht verdienen de bètablokkerders geen voorkeur boven thiazide-diuretica.

De conclusie is dus dat men voor de behandeling van lichte hypertensie – als algemene maatregelen, zoals gewichtsvermindering en zoutbeperking, onvoldoende blijken – moet kiezen tussen thiazide-diuretica en bèta-receptor blokkerende middelen en dat men

zich daarbij niet moet laten leiden door een eventueel verschil in effect van deze preparaten op lipiden en lipoproteïnen, waarvan de omvang als risicofactor onbekend, doch waarschijnlijk gering is. Andere anti-hypertensiemiddelen komen niet als eerste keuze in aanmerking.

*Welk geneesmiddel verdient de voorkeur als maagwandbeschermend middel tijdens gebruik van corticosteroiden?*

Vraag 19. Als maagwandbeschermend middel tijdens gebruik van corticosteroiden wordt dikwijls cimetidine voorgeschreven; hierover wordt ook bericht dat het de mucusbarrière zou aantasten en daarom ongeschikt voor deze toepassing zou zijn; men zou wel ranitidine of pirenzepine kunnen gebruiken. Welk middel heeft de voorkeur en in welke dosering?

Antwoord. Als men bepaalde pharmaca wil toepassen als „maagwandbeschermend middel”, dient men wel duidelijk voor ogen te hebben waartegen men de maagwand wil beschermen. Het gelijktijdig geven van antacida, H<sub>2</sub>-blokkeerders of andere middelen die het ontstaan van ulcera ventriculi en duodeni zouden kunnen voorkomen tijdens een behandeling met glucocorticoiden geschiedt meer op anekdotische dan op wetenschappelijke gronden. Dat pharmaca met glucocorticosteroïde eigenschappen het ontstaan van acute „stress”-ulcera in een tevoren intact maagdarmslijmvlies zouden bevorderen, werd weliswaar altijd aangenomen, maar op grond van een retrospectieve analyse van 42 gecontroleerde onderzoeken weinig geloofwaardig geacht.<sup>1</sup> Bij een latere uitvoerige analyse van de gegevens van 3135 met corticosteroiden of ACTH behandelde patiënten in 71 gecontroleerde onderzoeken bleek dat de frequentie van ulcusnieuwvorming en van bloedingen bij groepen met orale corticosteroiden behandelde patiënten iets – en statistisch significant – hoger lag dan bij de groepen in dezelfde onderzoeken met placebo behandelde patiënten, in het bijzonder als de behandeling lang (> 30 dagen) had geduurd en de dosering erg hoog was geweest.<sup>2</sup> De absolute incidentie van verse ulcera en bloedingen was echter in de placebo-