

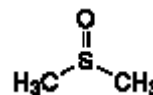
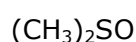
VOORSCHRIFT ONDER DE LOEP: LOKAAL GEBRUIK VAN DMSO

Het komt af en toe voor dat aan apothekers gevraagd wordt om een bereiding uit te voeren op basis van DMSO voor lokaal gebruik. Dit artikel geeft u een overzicht van de indicaties, de gebruikte concentraties en de ongewenste effecten van DMSO. Daarnaast worden enkele richtlijnen gegeven in verband met de praktische uitvoering van deze magistrale bereiding.

1. FYSICOCHEMISCHE EN FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN:

DMSO of dimethylsulfoxide is een hoog polair solvens, voor zowel organische als anorganische stoffen. De *Europese Farmacopee* beschrijft DMSO als volgt:

Dimethylsulfoxide is hetzelfde als sulfinylbis(methaan):



DMSO komt onder verschillende vormen voor: als kleurloze vloeistof of als kleurloze, hygroscopische kristallen die mengbaar zijn met water en alcohol.

2. INDICATIES:

Gebruik van DMSO:

- Als *transportmiddel (carrier)*:
 - Crèmes en gels met 200-900 mg/g
 - Oplossingen met 500-950 mg/g

Idoxuridine (antiviraal product, actief tegen het Herpes simplex virus type 1 of 2 en tegen het Herpes zoster virus) bijvoorbeeld, wordt samen met DMSO gebruikt. Het wordt opgelost in dimethylsulfoxide dat goed door de huid penetreert, het idoxuridine kan zo tot in de diepste lagen van de epidermis doordringen waar het virus zich vermenigvuldigt (cfr. bijsluiter Virexen®).

Een ander gelijkaardig voorbeeld is de formule van de oordruppels op basis van lidocaïne die beschreven wordt in het *Neues Rezeptur Formularium* (DAC 2000/NRF,17. Ergänzung 2000).

- *Bij extravasatie*: DMSO wordt lokaal toegepast bij gebruik van oncolytica om de vorming van necrotisch weefsel te voorkomen bij extravasatie. Dit gebeurt door lokale applicatie van oplossingen van 1000 mg/g; ook oplossingen van 900 mg/g in combinatie met dl- α -tocoferol worden gebruikt.

▷ **Extravasatie**: is het lekken van een stof, meer bepaald van een geneesmiddel, uit een bloedvat waarin deze stof geïnjecteerd werd. Extravasatie is een complicatie die optreedt bij de intraveneuze toediening van antitumorale geneesmiddelen. Vele van deze producten zijn irriterend en veroorzaken ernstige ontstekingen en zelfs necrose van weefsels die toevallig met de stof in contact kwamen.

- Bij *posttraumatische dystrofie*: crème met 500 mg/g.

▷ **Posttraumatische dystrofie, sympathische reflexdystrofie, reflectoir-sympathische dystrofie, syndroom van Sudeck, algo(neuro)dystrofie:**

pijnlijk syndroom dat meestal voorkomt ter hoogte van de voeten, de handen of de schouder. Van onbekende oorsprong, desalniettemin wordt het geassocieerd met verschillende factoren zoals lokale trauma's (breuken, chirurgie), cardiovasculaire, respiratoire, neurologische aandoeningen, enz. Het wordt gekenmerkt door heel diverse symptomen, maar die meestal onderverdeeld worden in drie stadia:

- Stadium I (warme fase): pijn die ernstiger wordt bij bewegen, pseudo-inflammatoire vasomotorische aandoeningen (roodheid, warmtegevoel en oedeem).
- Stadium II (koude fase): pijn, osteoporose, trofische stoornissen (bleke, koude en geatrofieerde huid; anomalieën van de huidaansluitingen: broze nagels, haarverlies of hypertrichosis).
- Stadium III (stabilisatiefase): volledig of gedeeltelijk verdwijnen van de pijn, gewrichtsverstijving, peessamentrekkingen, ...

Opm: Ondanks de beperkte wetenschappelijke bewijzen werd DMSO ook topisch gebruikt in bepaalde andere aandoeningen zoals cutane stoornissen (maculeuze amyloïdose), aandoeningen van de skeletspieren, reumatoïde artritis, enz. De bewijzen van de voordelen van een behandeling met DMSO in deze indicaties zijn heel beperkt. Voor de behandeling van reumatoïde artritis is de werkzaamheid van DMSO nog niet duidelijk aangetoond. DMSO zou een analgetische werking hebben, maar men moet beseffen dat het geen genezende werking heeft en dat het de ontwikkeling en het verloop van de ziekte niet kan beïnvloeden.

3. WERKINGSMECHANISME:

- Hoog polaire stof met goede solventeïenschappen voor zowel organische als anorganische stoffen (vaak gebruikt als industrieel solvens).
- Verbetert de topische penetratie van vele geneesmiddelen. DMSO zou collageenvezels oplossen en zou de permeabiliteit van de huid veranderen waardoor er een snellere en diepere penetratie in de weefsels optreedt. De penetrerende capaciteit is in verhouding met de gebruikte DMSO concentratie.
- DMSO heeft analgetische eigenschappen, waarschijnlijk door een verminderde geleiding ter hoogte van de perifere zenuwen (gedeeltelijke en reversibele blokkering van de zenuwbanen van het type C).
- Volgende eigenschappen werden ook gemeld: een anti-inflammatoir effect (onzeker), vasodilatatie en lichte bacteriostatische werking.
- DMSO veroorzaakt een vrijstelling van histamine ter hoogte van de mastocyten. Dit verklaart de eosinofiele nevenwerkingen en overgevoelighedsreacties die gekoppeld zijn aan het gebruik.

4. GEBRUIKSVEILIGHEID EN NEVENWERKINGEN:

- Knoflookgeur ter hoogte van de adem (halitosis) en huid, ook meldt men smaakproblemen (door een knoflookmaak in de mond). Deze nevenwerkingen komen vaak voor en zijn toe te schrijven aan de vorming van dimethylsulfide (zie "Farmacokinetiek").
- De meest frequente nevenwerkingen bij lokale toepassing van DMSO zijn van cutane aard. Deze nevenwerkingen manifesteren zich onder de vorm van een branderig gevoel, pruritus (door vrijzetting van histamine), erytheem, vorming van blaasjes, urticaria, uitdroging van de huid en dermatitis. Deze effecten zijn ernstiger naarmate de gebruikte concentratie aan DMSO stijgt.

Ze treden meestal op bij gebruik van concentraties hoger dan 700 mg/g, maar kunnen soms echter ook bij lagere doseringen van 100 mg/g voorkomen. Bovendien kan DMSO na meervoudig gebruik een irriterende werking vertonen. Een langdurig gebruik kan uitdroging en een verdikking van de huid veroorzaken met mogelijke schilfervorming.

Naast de lokale nevenwerkingen kunnen ook systemische effecten optreden bij gebruik van hoge doses DMSO:

- Aandoeningen van het zenuwstelsel: slapeloosheid, hoofdpijn, sedatie. Er werden eveneens gevallen van perifere neuropathie beschreven.
- Gastro-intestinale aandoeningen: nausea, braken, diarree, constipatie, buikpijn en anorexie.
- Aandoeningen van het oog: in verschillende experimenten met proefdieren werden bij gebruik van hoge concentraties DMSO of bij langdurig gebruik gezichtsproblemen gemeld (vertroebeling van de lens, resulterend in een myopie). Hoewel deze nevenwerkingen nog niet bij de mens werden vastgesteld, moeten de patiënten tijdens een langdurige DMSO therapie regelmatig de ogen laten controleren. Kort gebruik van DMSO veroorzaakt geen oculaire nevenwerkingen.
- Hematologische aandoeningen: Hematologische nevenwerkingen (o.a. eosinofilie) werden vastgesteld bij topisch gebruik van DMSO. Bij langdurig gebruik dient het bloedbeeld opgevolgd te worden.
- DMSO kan vrijzetting van histamine veroorzaken dat aan de basis ligt van overgevoelighedsreacties (urticaria of zelfs blaasvorming op de huid; zelden anafylactische reacties).
- Aandoeningen van de luchtwegen: pseudo-griepaal syndroom dat kan evolueren naar ernstigere symptomen zoals astma bronchiale, dyspnee, nasale droogte, een droge of pijnlijke keel en hoest.
- Het gebruik van DMSO ter verbetering van de penetratie van topische geneesmiddelen, kan de nevenwerkingen van deze gebruikte geneesmiddelen doen toenemen (verhoging van de toxiciteit). Het is eveneens tegenaangewezen om gelijktijdig andere geneesmiddelen lokaal te gebruiken op een zone behandeld met DMSO.

5. CONTRA-INDICATIES EN VOORZORGEN:

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige lever- en nierstoornissen of oogafwijkingen.
- De risico's van langdurig DMSO gebruik zijn niet duidelijk. Controle van de ogen en het bloed zijn in elk geval aangewezen bij langdurig gebruik.
- Men moet waken over de goede DMSO kwaliteit: farmaceutische kwaliteit (bestemd voor medicinaal gebruik) en voor humaan gebruik. Industriële DMSO en DMSO voor diergeneeskundig gebruik hebben niet dezelfde zuiverheid. Onzuiverheden of eventuele contaminanten in DMSO zouden makkelijk door de huid geabsorbeerd kunnen worden. Dit zou aanleiding kunnen geven tot mogelijke ernstige ongewenste effecten.
- Vermijd contact met synthetische kleding (DMSO lost bepaalde synthetische polymeren op). Bij lokaal gebruik wordt geadviseerd katoen of wol te dragen.

6. INTERACTIES:

- Geneesmiddeleninteracties met DMSO werden nog niet onderzocht. De resultaten van uitgevoerde dierproeven doen vermoeden dat topisch gebruik van DMSO de werking van vele geneesmiddelen kan versterken.
- Het farmacologisch effect van sulindac (Clinoril®) kan verminderd worden door een gelijktijdig gebruik van DMSO. Men heeft bovendien enkele gevallen van

perifere neuropathie (partieel reversibel) vastgesteld bij langdurig gelijktijdig gebruik van de twee geneesmiddelen. Daarom verkiest men het gebruik van een ander niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel tijdens een DMSO behandeling.

- Bij diabetespatiënten: het lokaal gebruik van DMSO blijkt het effect van insuline te verhogen. In dit geval is dus voorzichtigheid aangeraden. De glycemiespiegel dient aandachtiger opgevolgd te worden, en indien nodig dient de dosis insuline aangepast te worden.

7. GEBRUIK GEDURENDE DE ZWANGERSCHAP EN DE BORSTVOEDING:

- Er zijn geen gecontroleerde studies beschikbaar betreffende het gebruik van DMSO tijdens de zwangerschap. Het gebruik dient vermeden te worden omdat er te weinig betrouwbare gegevens beschikbaar zijn. DMSO is toxisch in dierproeven (teratogeen).
- Wegens gebrek aan gegevens betreffende de overgang van DMSO in de moedermelk is het gebruik ervan tijdens de borstvoeding te vermijden.

8. FARMACOKINETIEK:

DMSO penetreert snel door de huid. Het verdeelt zich makkelijk in bijna alle weefsels. Na absorptie wordt DMSO gedeeltelijk gemetaboliseerd in dimethylsulfon (door oxidatie). Een kleine fractie wordt (door reductie) in dimethylsulfide gemetaboliseerd. DMSO en dimethylsulfon worden voornamelijk via de urine geëlimineerd, en in mindere mate via de feces. Dimethylsulfide wordt geëlimineerd via de uitgeademde lucht en via het zweet. Het is verantwoordelijk voor de karakteristieke knoflookgeur van de huid en de adem.

9. MAGISTRALE BEREIDINGEN EN GALENISCHE VORMEN:

- In de behandeling van sympatische reflexdystrofie is een crème de meest aangepaste galenische vorm. Deze geeft de beste tolerantie en vermijdt een te sterke uitdroging van de huid.
- Andere basissen zoals gels op basis van carbomeer, carboxymethylcellulose of hydroxypropylcellulose lijken minder geschikt te zijn. Deze worden minder goed verdragen (vaker cutane irritatie) en drogen de huid uit.
- Wanneer de huid te pijnlijk is om een crème te gebruiken, kan men een oplossing van 50 % in water gebruiken en aanbrengen met behulp van een spray (een dunne laag). Het nadeel van deze toedieningswijze is echter dat het geneesmiddel moeilijker te doseren is en dat de omliggende huid ook blootgesteld wordt. In sommige gevallen is het aangeraden om de resten van DMSO te verwijderen na een contactduur van 10 minuten. Het verwijderen gebeurt best door deppen of door een douche.

Formule van de DMSO 50% crème beschreven in het *Formularium Der Nederlandse Apothekers* voor de behandeling van acute sympatische reflexdystrofie:

Dimethylsulfoxide 50% in vaselinecetomacrogolcrème:

Dimethylsulfoxide	50	g
Carbomerum 974P	1	g
Vaselinum album	3	g
Cremor vaselini cetomacrogolis FNA (1).....	46	g

Bereiding: Dispergeren van het carbomeer in de witte vaseline. Mengen van het carbomeervaselinemengsel met de vaselinecetomacrogolcrème. Mengen met de dimethylsulfoxide, in gedeelten.

(1) Vaselinecetomacrogolcrème FNA:

Cera cetomacrogolis emulsificans	15	g
Paraffinum liquidum	12,5	g
Propylenglycolum	10	g
Vaselinum album	22,5	g
Aqua purificata	40	g

Bereiding: Verwarmen van de cetomacrogolwas, de vloeibare paraffine en de witte vaseline tot 70°C. Mengen in een apart recipiënt van de propyleenglycol met het gezuiverd water en verwarmen tot 70°C. De waterfase toevoegen aan de oliefase en mengen van de massa tijdens bekoelen. Aanvullen tot gewicht met gezuiverd water.

Formule voorgesteld op de website van het Laboratorium voor Farmacotechnologie en Biofarmacie van de K.U.Leuven door professor Kinget (zie referentielijst):

DMSO.....	50	g
Carbopol.....	1	g
Vaseline.....	3	g
Niet-ionogene emulgerende zalf FN V (2)...	46	g

(2) Niet-ionogene emulgerende zalf FN V:

Polysorbaat 80	7	g
Sorbitol	15	g
Cetylalcohol	17	g
Vaseline.....	25	g
Water	ad 100	g

Gebruiksaanwijzingen: Aanbrengen op een goed droge en zuivere huid (het aanbrengen op een vochtige huid kan een warmtereactie veroorzaken). Contact vermijden met synthetische kleding en met plastic.

- **Bereidingen voor auriculair gebruik:** als excipiënt in de oordruppels van het *Neues Rezeptur Formularium*: « oordruppels met lidocaïne 10% » (DAC 2000/NRF,17. Ergänzung 2000).

10. ANDERE TOEPASSINGEN VAN DMSO:

- Als industrieel solvens.
- Als blaasspoeling voor de symptomatische behandeling van interstitiële cystitis.
- Als middel voor cryopreservatie van bepaalde weefsels die bestemd zijn voor transplantaties.

11. CONCLUSIE:

- Lokaal gebruik van DMSO is voorbehouden voor de behandeling van welbepaalde pathologieën, wanneer andere therapeutische behandelingen zonder resultaat bleven (bvb. preventie van weefselnecrose bij extravasatie en bij sympathische reflexdystrofie). DMSO kan niet gebruikt worden bij andere aandoeningen van de skeletspieren. Bewijzen in

verband met zijn activiteit voor deze aandoeningen ontbreken en DMSO heeft een negatieve baten/risico-balans.

- Automedicatie met DMSO is uitgesloten. Er blijven immers nog vele onopgeloste vragen in verband met de gebruiksveiligheid en de nevenwerkingen bij langdurig gebruik. Tot nu toe beschikt men noch over nauwkeurige klinische studies noch over een stevige farmacologische basis voor het gebruik van DMSO. Bovendien werden mogelijke geneesmiddeleninteracties niet geëvalueerd.
- De nevenwerkingen kunnen ernstig zijn.
- Men moet er zich van vergewissen dat de gebruikte DMSO van farmaceutische kwaliteit is.

12. REFERENTIES:

- Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, (Edition expires [06/04])
- Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [06/04])
- Informatorium Medicamentorum, WINAp, KNMP, 2005
- Formularium der Nederlandse Apothekers, WINAp, Eerste druk 1997
- Europese Farmacopee 4
- DAC 1998/Neues Rezeptur Formularium 15
- *Het dilemma van dimethylsulfoxide-behandeling bij posttraumatische dystrofie*; Pharm Weekbl 1994;129(3):81-82
- Monografie DMSO (Dimethylsulfoxide), Natural Medicines Comprehensive Database, 10/2004, www.naturaldatabase.com
- *What is the evidence for the safety and efficacy of Dimethyl sulfoxide and methylsulfonylmethane in pain relief?*; Pharm Journal 2002;269(7223):685-687
- *Dimethylsulfoxide(DMSO) 50% bij acute reflexdystrofie*; Geneesmiddelenbulletin Prikbord 1994;28:nr 7
- Bijsluiter van Virexen®
- Website van het Laboratorium voor Farmacotechnologie en Biofarmacie van de KULeuven: <http://www.farm.kuleuven.ac.be/pharbio/vrboxs.htm>
Geconsulteerd op 25/03/2005.

Claire Huyghebaert

Centrum voor Farmaceutische Informatie - APB

e-mail: docugroup@mail.apb.be

Redactiedatum: april 2005