

Diabetes Mellitus: Salicylzuur cutaan

4068

Datum literatuursearch: 24-06-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Er is onvoldoende bewijs dat salicylzuur bij diabetespatiënten de wondgenezing verslechtert en daarmee leidt tot ulcusvorming van de huid. Het lijkt natuurlijk wel aannemelijk dat de keratolytische werking van salicylzuur bij slecht ingestelde diabetespatiënten niet gewenst is. Echter, de zorg bij diabetespatiënten met voetproblemen wordt al ondervangen door specialisten zoals ook vermeld in de NHG-standaard diabetes. Verder komt uit twee case-reports naar voren dat salicylzuur bij verminderde nierfunctie hypoglykemie kan veroorzaken.[Maurer et al. (1994), Raschke et al. (1991)] De klinische relevantie hiervan is onduidelijk.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Salicylzuur heeft een keratolytische werking, dat het gevolg is van de directe invloed op de intracellulaire desmosomen. Salicylzuur tast in hoge doseringen het wratweefsel aan, waarbij op den duur het aangetaste weefsel geleidelijk loslaat zodat de wrat of likdoorn verdwijnt. Dit wordt ook wel het caustisch effect genoemd. Verder heeft salicylzuur zwakke antifungale en antibacteriële eigenschappen.[1,2]

Literatuurlijst

[1] KNMP. *Informatorium Medicamentorum* in de [KNMP Kennisbank](#); Salicylzuur. [geraadpleegd op 25-06-2021]

[2] *SPC Formule W@* (Salicylzuur, cutaan). CBG Geneesmiddeleninformatiebank; 02-06-2020.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Salicylzuur (cutaan)
C(omparison / Control)	Placebo of patiënten zonder diabetes mellitus
O(utcome)	Wondverslechtering, ontstaan van huidulcera, ontregeling diabetes mellitus*, toename micro- of macrovasculaire complicaties

* Verandering in glucosespiegel of HbA1c, wijziging in diabetesmedicatie, toename hyper- of hypoglykemieën

Zoektermen:

Dit is een herziening van een rapport uit 2011. Gezien er in de tussentijd weinig nieuwe literatuur hierover is gepubliceerd, is er geen jaartal filter gebruikt. Er zijn ook artikelen meegenomen die in het vorige rapport niet zijn geïncludeerd. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

PUBMED:

- (((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR "Hyperglycemia"[Mesh]) OR "Hypoglycemia"[Mesh]) AND "Salicylic Acid"[Mesh])
Filters: Human, English, vanaf jaartal 2011.
- (("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR "Skin Ulcer"[Mesh]) AND "Salicylic Acid"[Mesh]
Filters: Human
- diabetes mellitus AND salicylic acid

Filters: Human, English, vanaf jaartal 2011.

EMBASE:

- ('diabetes mellitus'/mj OR 'diabetes mellitus' and synonyms) AND ('salicylic acid'/mj OR 'salicylic acid' and synonyms) AND ('skin ulcer'/mj and synonyms OR 'wound'/mj and synonyms OR 'wound healing'/mj and synonyms OR 'diabetic foot'/mj and synonyms)
Gezocht via PICO-zoekfunctie.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen die het effect van cutane salicylzuur vergeleken bij patiënten met diabetes.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Jacobs AM, et al. Evaluation of Bensal HP for the treatment of diabetic foot ulcers. <i>Adv Skin Wound Care</i>. 2008;21(10):461-465. Gerandomiseerd en geblindeerd onderzoek	Resultaten Een geblindeerd onderzoek om het verschil in vermindering van de omvang van diabetische ulcera te meten bij gebruik van Bensal HP (bevat 6% benzoëzuur, 3% salicylzuur en 3% extract van Qruba) versus zilver sulfadiazinecrème. • 40 diabetespatiënten werden willekeurig toegewezen aan ofwel Bensal HP (behandelgroep) of zilver sulfadiazinecrème (controlegroep) voor een behandeling van 6 weken. • De wond diameter van de Bensal HP-groep daalde met 72,5% vergeleken met 54,7% voor de zilver sulfadiazinecrème -groep. • Er was een statistische significantie tussen de afname van de wondgrootte na 6 weken behandeling ($p = 0,016$). Opmerkingen auteurs • Bensal HP lijkt een effectieve behandeling te zijn voor diabetische ulcera. • Een onderzoek uit 1999 toonde een 80- tot 170-voudige toename van de salicylzuurspiegels in de huid met een verminderde huidbarrierefunctie aan. De meeste plantaire voetulcera geassocieerd met verhoogde belasting van de voorvoet zijn geassocieerd met keratolytisch en fibreus weefsel aan de rand van dergelijke wonden, wat een belemmering vormt voor epithelialisatie en wondcontractuur. Het is mogelijk dat het keratolytische effect van salicylzuur in Bensal HP de mate van keratotische opbouw heeft beperkt, wat heeft geleid tot de waargenomen verbeterde wondgenezing. Salicylzuur dringt 2 uur na topische toepassing door tot een diepte van 3 tot 4 mm en wordt verwijderd door lokale microcirculatie. Opmerkingen SHB • De hoeveelheid salicylzuur toegepast in deze studie is aan de lage kant. Over het algemeen is de concentratie salicylzuur in cutane preparaten variërend van 2% tot 50%.
Quast DR, Nauck MA, Bechara FG, Meier JJ. A case series of verrucae vulgares mimicking hyperkeratosis in individuals with diabetic foot ulcers. <i>Diabet Med</i>. 2017;34(8):1165-1168.	Resultaten In deze case-series wordt de behandeling bij 7 cases met diabetische voet en voetwratten gerapporteerd. Voor 4 patiënten bestond behandeling uit cutane therapie met 5-fluorouracil en salicylzuur gedurende 8 weken. • Aan het einde van de therapie waren de wonden op de voeten volledig genezen en waren de voetwratten niet meer zichtbaar. • Bij de vervolgspraken zijn wonden en wratten niet teruggezien.

Case-reports	Opmerkingen auteurs • Lokale therapie met 5-fluoruracil en salicylzuur of lokale cryotherapie kan worden toegepast op de wratten. • Belangrijk is dat een dergelijke lokale behandeling met grote voorzichtigheid wordt toegepast en onder zorgvuldig toezicht van een ervaren arts of podotherapeut, aangezien het gebruik van zuren en cryotherapie zelf voetlaesies en daaropvolgende infecties kan veroorzaken bij mensen met diabetes mellitus. Opmerkingen SHB • Het is niet duidelijk wat het effect van salicylzuur alleen is, gezien de therapie bestond uit een combinatie van 5-fluorouracil en salicylzuur. De combinatie van deze middelen heeft wel geleid tot een succesvolle behandeling.
Lapidus PW. Salicylic acid keratolysis in neurotrophic diabetic and circulatory ulcers of the foot. Mal perforant du pied. Clin Orthop Relat Res. 1964;37:160-166. Review	Resultaten Beschrijving van ervaringen van arts werkzaam bij een voetkliniek: Ons algemene schema bestaat uit het onderdompelen van de voet van diabetespatiënten in een hexachlorofeen- of septsisol-oplossing (ongeveer een kwart glas op een kom met warm water). Dit wordt gevolgd door het aanbrengen van 30 of 50 procent salicylzuurzalf (in gelijke delen lanoline en vaseline of in een andere basis) alleen op de verhoorde huid rond de zweer. Dit is bedekt met verschillende lagen gaas die net iets groter zijn dan de zweer en is vastgebonden met gemacereerde epidermis die wordt gedebrideerd; als de medicatie goed wordt verdragen (geen pijn gevoeld) en de verhoorning uitgebreid is, wordt dezelfde procedure nog eens 2 of 3 dagen of langer herhaald Opmerkingen auteur • We gebruiken salicylzuur al tientallen jaren in 30 tot 50 procent zalf (en de laatste tijd ook 40% salicylzuurpleister) op vele honderden voeten, waaronder een groot aantal diabetici met chronische indolente neurotrofe ulcera met arteriële deficiëntie. • We kunnen ons heel goed het gevaar voorstellen van het willekeurig gebruik door diabetici van commerciële crèmes die salicylzuur bevatten, zonder enig goed toezicht. Wanneer echter deskundig geïndiceerd en toegepast, zijn wij van mening dat salicylzuur een zeer waardevol keratolytisch middel is bij de behandeling van diabetische voeten. • Salicylzuur is, wanneer het op de juiste manier wordt gebruikt als een keratolytisch middel voor het verwijderen van selectief verhoorde opperhuid en het desinfecteren van de zweer, een zeer waardevol medicijn; de angst voor het gebruik ervan en vaak geuite contra-indicaties bij diabetische voetzweren lijken niet te rechtvaardigen uit onze ervaring bij een grote reeks patiënten. • Het willekeurig gebruik van salicylzuur zonder goed medisch toezicht moet worden ontmoedigd, niet alleen bij diabetici, maar zelfs bij normale voeten. • Vaak wordt diabetes geassocieerd met arteriële occlusie, voornamelijk van de onderste ledematen, en diabetici hebben een verminderde weerstand tegen infecties. • De diabetici en ook de patiënten die lijden aan andere vormen van niet-diabetische neuropathieën, verslijten hun voeten tot aan de botten door gebrek aan beschermende pijn; niet zelden zoeken ze pas medische hulp als de ulceraties ver gevorderd en ernstig geïnfecteerd zijn. Dientengevolge zijn diabetici meer afhankelijk van chirurgische hulp dan niet-diabetici vanwege de vermindering van hun natuurlijke beschermende krachten. Opmerking SHB

	• De resultaten zijn slechts gebaseerd op 1 centrum. • Dit artikel als review is bewust meegenomen wegens weinig literatuur.
Maurer TA et al. Refractory hypoglycemia: A complication of topical salicylate therapy. Arch Dermat 1994;130 :1455-6. Case-report	Resultaten Een case-report van een 79-jarige diabetespatiënt die opgenomen werd wegens ernstige psoriasis. Zijn medische voorgeschiedenis bestaat uit hypertensie, niet-insulineafhankelijke diabetes, chronisch atriumfibrilleren en acuut nierfalen. De patiënt gebruikte glyburide (2,5 mg tweemaal daags), digoxine (0,025 mg per dag) en diltiazam. • In het ziekenhuis werd de patiënt behandeld met UV-lichttherapie en toenemende concentratie ruwe koolteer en salicylzuur, waarbij de dosering in 6 dagen werd opgebouwd tot 10% ruwe koolteer en 5% salicylzuur. • Op dag 7 reageerde de patiënt niet, enkel op diepe pijnprikkels. De serumglucose was gedaald van 4,4 µmol/l naar 1,8 µmol/l. De serumglucosespiegel steeg tot 6,9 µmol/l na toediening van intraveneus glucose (25 g). De patiënt werd alert. Echter, binnen 30 minuten daalde de serumglucoseconcentratie weer tot 2,8 µmol/l. • De serumsalicylaatspiegel was 3,24 mmol/l (normale waarde 1,45 mmol/l). Het beschikbare salicylzuur werd van de huid van de patiënt gewassen. • Ondanks toediening van 125 mg glucose gedurende de volgende 5 uur, daalden de serumglucoseconcentraties herhaaldelijk tot 2,8 µmol/l. Een constante infusie van dextrose (10%) werd gestart en natriumbicarbonaat werd gegeven om de urine te alkaliseren. • Binnen 36 uur waren zowel het serumsalicylaat als de serumglucosespiegels gestabiliseerd tot normale waarden zonder verdere infusies van glucose. Opmerkingen auteurs • Toxische effecten van topische salicylaten zijn erkend, vooral bij het gebruik van hoge doses salicylaten en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. • We zijn van mening dat onze patiënt ongevoelige hypoglykemie ondervond die secundair was aan topische salicylaten vanwege zijn diabetes en nierfalen, die eerder gemeld • Van salicylzuur is bekend dat het hypoglykemie veroorzaakt bij patiënten met een verminderde renale excretie. Eiwitbinding van salicylaat wordt verminderd door uremie. Ongebonden salicylzuur dringt gemakkelijker door in celmembranen, wat resulteert in toxiciteit bij relatief lage serumsalicylaatspiegels. Naarmate de toxiciteit toeneemt, wordt de renale eliminatie van salicylzuur steeds belangrijker, vooral omdat het levermetabolisme verzadigd is. • Andere risicofactoren voor hypoglykemie geïnduceerd door cutaan salicylzuur zijn een hoge dosis salicylzuur (hoge concentratie en/of toepassing op groot oppervlak), verminderde barrièrefunctie van de huid, diabetes mellitus en gelijktijdig gebruik van orale salicylaten Opmerkingen SHB • Hypoglykemie is versterkt door verminderde nierfunctie.
Raschke R, Arnold-Capell PA, Richeson R, Curry SC. Refractory hypoglycemia secondary to topical salicylate intoxication. Arch	Resultaten Een case-report van een 72-jarige man met psoriasis, diabetes mellitus en nierfalen werd behandeld met een crème die 10% salicylzuur bevatte. Hij werd opgenomen in het ziekenhuis wegens verwardheid, misselijkheid en algemene ziekte

Intern Med.
1991;151(3):591-593.

Case-report

- De patiënt presenteerde zich met encefalopathie en ontwikkelde vervolgens hypoglykemie die ongevoelig was voor infusies van grote hoeveelheden glucose.
- Zijn medicatie bestond uit vitamine B en C, aluminiumhydroxide en een crème bestaande uit 1% triamcinolon, 10% arbonis-detergenen en 10% salicylzuur die driemaal daags gedurende ten minste 3-4 weken op ongeveer 80% van het totale lichaamsoppervlak werd aangebracht. Diabetes was verder goed onder controle te houden door alleen een dieet.
- Er werd een voorlopige diagnose van uremische encefalopathie gesteld en de patiënt onderging 3 uur hemodialyse. Zijn eerdere medicatie werd voortgezet. De salicylaatbevattende crème werd driemaal daags aangebracht onder een afsluitend verband op ongeveer 80% van het totale lichaamsoppervlak.
- De serumglucoseconcentraties werden 15 tot 40 uur na opname bepaald en varieerden van 1,8 tot 2,3 mmol/l. De mentale toestand van de patiënt bleef gedurende deze periode onveranderd vanaf de opname en hypoglykemie werd zonder succes behandeld met orale vruchtensappen, maaltijden en intraveneuze toediening van 25 g glucose.
- De serumglucoseconcentratie daalde 41 uur na opname verder tot 1,4 mmol/l. De patiënt werd steeds verwarder en lusteloos.
 - Er werd 25 gram glucose intraveneus toegediend en de serumglucoseconcentratie steeg kort tot 6,6 mmol/l en daalde 30 minuten later weer tot 1,7 mmol/l.
 - Ondanks toediening van 125 g glucose gedurende 5 uur, varieerden de serumglucoseconcentraties van 1,5 tot 2,4 mmol/l.
- Gedurende de opname werd de behandeling met salicylaatbevattende crème voortgezet waarbij gedurende ten minste 3 tot 4 weken elke dag ongeveer 25 g salicylaat op grote delen van zijn huid aanbracht onder occlusie
 - Het serumsalicylaatgehalte bleek 3,2 mmol/l te zijn.
 - Glucose werd voortgezet, de huid van de patiënt werd gewassen en 50 mmol natriumbicarbonaat werd intraveneus toegediend.
 - De patiënt onderging vervolgens 6 uur hemodialyse, waarbij dialysaat 11,1 mmol/l glucose bevatte.
 - Tegen het einde van de dialyse was de serumsalicylaatspiegel gedaald tot 1,2 mmol/l en waren hypoglykemie en verwarring verdwenen. Er waren geen verdere infusies van glucose nodig.

Opmerkingen auteurs

- Verschillende predisponerende factoren waren gunstig voor de ontwikkeling van toxiciteit bij deze patiënt. Het ontbreken van een normale epidermale barrière bij psoriasis verhoogt de absorptie van topisch salicylaat aanzienlijk.
- Het aanbrengen van salicylzuur op de huid met psoriasis onder occlusie kan resulteren in een absorptie van 60% van het geneesmiddel.
- Naarmate de salicylaatspiegels toenemen, raakt het enzymatisch metabolisme in de lever verzadigd en wordt excretie via de nieren steeds belangrijker als middel voor eliminatie. Daarom draagt nierfalen bij aan verdere accumulatie van salicylaat.
- In tijden van verhoogde glucosevraag is alanine het belangrijkste substraat voor gluconeogenese. Salicylaat remt echter alaninetransaminase, waardoor wordt voorkomen dat alanine de gluconeogenese voedt. Verlies van het belangrijkste substraat voor

	gluconeogenese in combinatie met snelle uitputting van glycogeenvoorraden verslechtert de glucoseproductie ernstig. Hypoglykemie is dus het gevolg van verminderde gluconeogenese en uitputting van glycogeen in het licht van de toenemende vraag naar glucose (figuur). • Chronische nierinsufficiëntie is in verband gebracht met hypoglykemie, vermoedelijk secundair aan ondervoeding, en ineffectieve gluconeogenese. • Echter, salicylaat-geïnduceerde hypoglykemie lijkt de meest waarschijnlijke diagnose wegens de klinische presentatie, het toxische salicylaatspiegels en het permanente verdwijnen van hypoglykemie na staken van de crème. Opmerkingen SHB • Het gaat hier om hele hoge doseringen salicylzuur per dag (25 gram). • Hypoglykemie is versterkt door verminderde nierfunctie.
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn + datum KNMP Richtlijn Diabetes Mellitus, december 2011, par. 2.3.2 – Farmaceutische zorg aanvullend op terhandstellen: Huid- en wondverzorging	Huid- en wondverzorgingsmiddelen Slecht ingestelde diabetes kan leiden tot aantasting van de perifere bloedvaten en zenuwvezels. Dit veroorzaakt een slechtere doorbloeding en daardoor een tragere wondgenezing. Ook is er minder gevoel in bijvoorbeeld de voeten, waardoor wondjes minder snel opgemerkt worden. Bacteriële huid- en slijmvliesinfecties en schimmelinfecties komen vaker voor bij diabetespatiënten. Bij wonden en huidinfecties verwijst de apotheker diabetespatiënten naar de huisarts [7][8]. Dermatica met hogere concentraties salicylzuur (vanaf 15%) worden niet zonder overleg met de huisarts terhandgesteld, omdat deze middelen tot huidulcera kunnen leiden.
Nederlands Huisartsen Genootschap. <i>NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2</i> . Versie 5.4 september 2018.	Geen vermelding salicylzuur. Wel: Voetproblemen Sims 1: eventueel naar pedicure met diabetische voetaantekening voor huid- en nagelzorg Sims 2 en 3: naar podotherapeut Ulcus (plantair of diep gelegen, bij tekenen van perifeer vaatlijden en/of tekenen van systemische infectie): met spoed naar voetenteam of naar een in de diabetische voet gespecialiseerde internist, (vaat-) chirurg, orthopeed of dermatoloog Overige ulcera zonder genezingsstendens binnen 2 weken: naar een voetenteam

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Formule W (salicylzuur). 02-06-2020.	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Diabetici, personen met een slechte bloedcirculatie of sterk verminderde nier- of levercapaciteit (zie rubriek 5.2) dienen Formule W alleen te gebruiken in overleg met hun arts.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25-10-2021