

EEN EN ANDER OVER CONTACTECZEMA*

PROF. DR. L. H. JANSEN

Zoals u bekend is behoort de dermatologie thans tot de vakken, waarin de tandheelkundige studiosus wordt onderricht en geëxamineerd. Zodoende bevind ik mij nu niet in vreemd gezelschap; ons bindt de belangstelling tot het ectoderm, zijn derivaten en steunweefsel.

Er bestaan zeer vele huidziekten en om deze te diagnostiseren maakt de dermatoloog gebruik van een soort flora. Iedere huidziekte (eruptie) is een open boek; men behoeft slechts de typische kenmerken ervan af te lezen.

Het analyseren van een eruptie in een aantal gedefinieerde grondvormen (elementaire efflorescenties van DARIER), dus het beschrijven van iedere huidziekte, is het belangrijkste dat wij de student leren. Tot deze efflorescenties behoren: erytheem, papel, vesikel, squama, tuberculum, nodus etc.

Met behulp van de determinatie, het ontleden in de elementaire kenmerken, is de huidziekte dus in een boek terug te vinden. Een grote moeilijkheid, die de bruikbaarheid van dit schema beperkt, is het feit dat er niet alleen een zeer grote verscheidenheid van huidziekten bestaat, doch dat vele hiervan zeer grote individuele variaties tonen.

Eczeem is een chronische jeukende huidziekte, waarbij men naast en na elkaar ziet ontstaan erytheem, papels, vesikels, natten, crustae en vergroving van het huidoppervlak (lichenificatie). Microscopisch zien wij oedeem tussen de cellen van de epidermis (spongiose), abnormale verhoorning (parakeratose) en verbreding van het epitheel (acanthose).

Het lijkt een proces dat zich in hoofdzaak in de epidermis afspeelt, doch de geringe afwijkingen in de cutis (wijde vaten, enig oedeem en perivascuair lymphocytair infiltraat) zijn van primaire betekenis.

Eczeem is bij uitstek een chronisch proces, doch het kan acuut beginnen of acute exacerbaties tonen.

Hoe dunner de huid is en hoe overgevoeliger de patiënt des te sterker staat de reactie van de cutis op de voorgrond. Men ziet dan voornamelijk

*) Voordracht, gehouden op de voorjaarsvergadering van de Ned. Ver. v. Tandartsen, 14 april 1962. De inhoud van deze voordracht zal iets gewijzigd in boekvorm verschijnen onder de titel „Druginduced diseases”. (Uitgever Van Gorcum en Comp., N.V.).

roodheid en zwelling optreden, die geleidelijk in een eczeembeeld overgaan.

agens
eczeem dermatitis

Zoals is aangekondigd zullen wij het over contacteczeem hebben en blijven andere eczemasoorten, zoals het parasitaire, het constitutionele e.m. onbesproken.

Onder contacteczeem wordt verstaan eczeem tengevolge van verworven overgevoeligheid voor contact factoren. Er is hier sprake van allergie; contacteczeem is een allergisch proces.

Sedert VON PIRQUET wordt onder allergie verstaan die toestand waarin een organisme abnormaal reageert met min of meer specifieke verschijnselen op zeer uiteenlopende chemische verbindingen.

Na voorafgaande sensibilisatie ziet men reeds reacties optreden na toediening van het allergeen in een concentratie die voor het normale individu in het geheel niet schadelijk is.

Men neemt aan dat een allergische reactie pas kan optreden wanneer bij een bepaalde patiënt door voorafgaand contact met het allergeen antilichamen zijn gevormd. Het is meestal onbekend door welke oorzaken bij bepaalde individuen wel en bij andere niet anti-lichamen ontstaan na inwerking van een allergeen.

Bij hernieuwd, of voortgezet, contact zal het allergeen reageren met deze antilichamen; hierdoor treden „allergische reacties” op in bepaalde organen of weefsels.

Er bestaan verschillende vormen van allergie; men onderscheidt bijvoorbeeld:

1. „immediate type” (I.A.) allergie, waartoe atopie (bepaalde vormen van asthma, hooikoorts, constitutioneel eczeem) en anaphylaxie (o.a. serumziekte, bepaalde reacties op geneesmiddelen);
2. „delayed type” allergie (D.A.), die voorkomt bij chronische infectieziekten (o.a. tuberculose) en contacteczeem;
3. een groep allergische verschijnselen, die moeilijk of niet onder te brengen is bij groep 1 of 2, zoals gefixeerde erythemen, lichenoïde erupties, bulleuze erupties, erupties van het type „erythema exsudativum multiforme”, acneiforme erupties.

Bij „immediate type” allergie treden, 10 tot 20 minuten na toediening van het allergeen aan het gesensibiliseerde individu, reacties op. De antilichamen zijn gelocaliseerd in de globulinefractie van de eiwitten van het

serum; de reactie tussen het allergeen en het antilichaam gaat gepaard met, of wordt gevolgd door, het vrijkomen van histamine en van histamineachtige stoffen.

Het is gebleken dat D.A. zowel voor contact allergenen als voor tuberculine passief over te dragen is met behulp van lymphocyten uit de peritoneale holte, lymfeklieren, milt en thymus van het gesensibiliseerde dier [LANDSTEINER, CHASE, 1942 (17); CHASE, 1945 (3); SKOG (28, 29, 30)].

Vooraf CHASE en later ook SKOG, legden er de nadruk op dat dit alleen gelukt met levende lymphocyten. Na bevroren of sonische destructie van de lymphocyten zou de passieve overdracht niet meer mogelijk zijn.

De op dergelijke wijze passief verworven allergie zou als regel korter dan een week blijven bestaan, naar men meende omdat de getransfundeerde lymphocyten dan opgeruimd zouden zijn. Deze waarnemingen gelden voor caviae.

Ook bij de mens is D.A. op dergelijke wijze overgebracht, bijvoorbeeld voor tuberculine [LAWRENCE (18)] en contactallergenen [EPSTEIN, KLIGMAN (8)]. Bij de mens blijft, echter, in tegenstelling tot bij de caviae, de passief verworven allergie maanden tot jaren bestaan en bovendien is het LAWRENCE (19) gelukt om de „transfer factor” los te maken van de lymphocyten. Het is niet mogelijk thans op deze problemen nader in te gaan.

Bij een reactie van het „delayed type” komt geen histamine vrij; de behandeling van contacteczemen met antihistaminica, een bijna universeel gebruik onder practici, kan dus beter achterwege gelaten worden.

Speciaal dient te worden gewaarschuwd tegen het gebruik van phenergan-crème, die n.b. een voortreffelijke verwekker van contacteczem is.

Contactallergieën ontstaan vrijwel uitsluitend door contact van chemische verbindingen met de huid, vooral bij oppervlakkige laesies van de epidermis.

Weliswaar worden ook contactallergieën (die zich dus manifesteren als eczeem) gezien na subcutane of intraveneuze toediening van geneesmiddelen (bijvoorbeeld goud, penicilline, neosalvarsan), doch ook in deze gevallen kan het niet uitgesloten worden geacht dat de sensibilisatie optreedt via contact van het allergeen met de huid tijdens de injectie.

De aanwezigheid van contactallergie kan men aantonen door plakproeven; hierbij laat men de verdachte stof in een concentratie die niet toxisch is 24 uur of langer in contact met de huid. Hierdoor treedt dan een reactie op, variërend van 1 + (erytheem) tot 4 + (eczeem). Deze reactie komt in principe overeen met de infiltraatpapel die ontstaat bij een positieve reactie van MANTOUX.

Na contact met bepaalde allergenen kunnen zich soms naast elkaar ontwikkelen delayed type allergie (contact-eczeem) en immediate type allergie (anaphylactische reacties); dit kan men vooral constateren bij zeer heftige contact-eczemem.

Uit de Utrechtse Universiteitskliniek is een publicatie verschenen over een tweetal arbeiders uit een kininefabriek (11), waarbij door contact met kinine en kininederivaten, contacteczeem optrad. Na hernieuwd contact recidiveerde het eczeem. Na intraveneuze injecties (kinine-urethaan), inhalatie van kininestof, gebruik van kininepillen en drinken van tonic, ontstonden na 10 à 20 minuten anaphylactische reacties, misselijkheid, braken, transpireren, urticaria, kollaps, 6 à 24 uur later gevolgd door het recidiveren van het eczeem.

SIDI c.s. (26) observeerden het optreden van dergelijke gecombineerde allergieën door sulfapreparaten.

Men heeft ook wel waargenomen dat bij het bestaan van immediate type allergie voor penicilline, shockachtige verschijnselen optraden na applicatie van penicilline op de conjunctiva [CARTER (1)]; dit komt waarschijnlijk zelden voor doch kan een rol spelen bij contact met het mond-slijmvlies.

Door uitwendig contact van de huid treedt voornamelijk die vorm van sensibilisatie op die zich bij voortgezet of hernieuwd contact uit als eczeem.

Het hoe en waarom een dergelijke sensibilisatie optreedt slechts bij bepaalde personen is niet goed bekend.

Het zou bijzonder aangenaam zijn wanneer men zou kunnen voorspellen of een bepaalde chemische verbinding gemakkelijk als sensibilisator kan optreden. Een dergelijke verbinding moet een aantal eigenschappen bezitten, hij moet goed door de huid kunnen dringen, hetgeen bepaalde voorwaarden stelt aan de oplosbaarheid, permeabiliteit en structuur van het antigeen, in staat zijn om zich met een eiwit te binden op een dergelijke wijze dat dit complex een volwaardig antigeen wordt, waarbij plaats en aard van nevenvalenties zeer belangrijk zijn.

Tal van chemische verbindingen, die in vitro niet in staat zijn zich met eiwit te binden, blijken toch in de praktijk goede sensibilisatoren te zijn. In een dergelijk geval zou een omzettingsproduct van deze verbinding het echte haptene zijn. Hier stuiten wij op een cardinale moeilijkheid; over het metabole lot in de huid van de meeste lichaamsvreemde, eenvoudige chemicaliën is namelijk zeer weinig bekend. [EISEN (7)].

Bij experimenten met *caviae* ziet men 5 à 6 dagen na locale toediening van een toxische (sensibiliserende) dosis van bijvoorbeeld 2.4-dinitrochlorobenzeen, reacties optreden na hernieuwde applicatie van dit allergeen, nu in een concentratie die bij het niet gesensibiliseerde dier geen reactie te weeg brengt (erytheem - eczeem).

In het algemeen ligt deze periode bij de mens tussen 1 à 2 weken. Sommige chemicalieën, bijvoorbeeld 2.4-dinitrochlorobenzeen, zijn dermate sterke sensibilatoren dat applicatie van een enkele druppel van de 10 %-oplossing zeker voldoende is om 90 % van de proefpersonen te sensibiliseren.

De meeste allergenen echter sensibiliseren minder gemakkelijk; hierbij komt de rol die de constitutie speelt naar voren. Zo bleek dat in een kinine fabriek bij Utrecht vele sensibilisaties optraden en wel bijna uitsluitend in de periode 2 weken tot 2 maanden na het begin van de werkzaamheden van de patiënten in een bepaalde afdeling. Waarom slechts bepaalde arbeiders gesensibiliseerd werden en anderen niet, ook niet na een langer verblijf in deze afdeling, is niet duidelijk (verschillende permeabiliteit van de epidermis?, verschillend vermogen tot vorming van antigenen en antilichamen?).

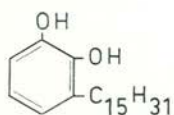
De tijd gedurende welke een bepaalde contactallergie blijft bestaan, is zeer variabel; hier zijn geen vaste richtlijnen voor te geven. Het is niet mogelijk gebleken door middel van desensibilisatie (bijvoorbeeld door orale, intradermale of intramusculaire toediening van het allergeen, KLIGMAN (16)), een totale, blijvende ongevoeligheid tot stand te brengen. Na vele maanden behandelen kon hij slechts bij een aantal patiënten een partiële desensibilisatie bereiken, die na staken der behandeling spoedig weer verloren ging. Er zijn aanwijzingen voor [KLIGMAN (16), poison ivy; MORGAN (20), nikkel] dat het „spontane” ongevoelig worden niet afhankelijk is van het al dan niet voortgezette contact met het allergeen.

Contactallergie kan vele jaren, ja zelfs het hele leven blijven bestaan.

Bepaalde chemische verbindingen zijn beruchte sensibilatoren, bijvoorbeeld: (zie tabel 1).

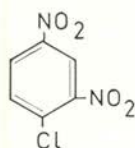
Het sensibiliserend agens is bij een contact allergie gewoonlijk een klein molecuulair product, bijvoorbeeld formaline, sublimaat, penicilline, chinine

Wij komen nu toe aan de vraag in hoeverre de tandarts en diens patiënt blootgesteld zijn aan sensibilatoren en in hoeverre het mondslijmvlies een rol kan spelen bij sensibilisaties en welke verschijnselen van overgevoeligheid ter plaatse en op afstand kunnen optreden bij applicatie van een be-

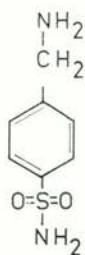


3-Pentadecylpyrocatechol

Kligman

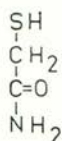


2,4-Dinitrochlorobenzene



Para-aminomethyl-
benzene sulfonamide (marfanil)

Schreus



Thioglycolacidamide

Voss

TABEL I

paald chemisch agens in de mond bij een hierdoor gesensibiliseerde patiënt.

Helaas is onze kennis hierover nog schaars. Eczeemreacties (het polymorphe beeld dus) toont het mondslijmvlies vrijwel nooit daar door het ontbreken van een stevig stratum corneum te weinig weerstand wordt geboden aan oedeem tussen de epitheelcellen. Hierdoor ziet men naast roodheid en zwelling soms erosies optreden.

Verschijselen van contactovergevoeligheid in de mond zijn zeldzaam, wij letten er te weinig op; misschien komt het frequenter voor dan wij menen.

Chemische verbindingen in de mond ondergaan een ander lot dan op de huid. In de eerste plaats wordt door het speeksel de verbinding zo verdund, dat niet voldoende lang een concentratie overblijft, die een reactie teweeg zou kunnen brengen.

In de tweede plaats penetreert de verbinding weliswaar in het algemeen het slijmvlies epitheel sneller dan de epidermis, doch vanuit de propria wordt deze veel sneller geresorbeerd dan uit de cutis, zodat ook onder het epitheel geen voldoende concentratie overblijft om hier een reactie te geven.

Zelfs het subepidermale weefsel, waaruit chemische verbindingen veel trager worden geresorbeerd, toont slechts zelden reacties na lokale injectie van een allergeen bij een gesensibiliseerde patiënt.

Is de patiënt zeer overgevoelig, dan is een kortdurende applicatie in de mond wel voldoende om ter plaatse een reactie op te wekken; deze bestaat gewoonlijk uit roodheid en zwelling. Het komt ook voor dat een patiënt die overgevoelig is voor bijvoorbeeld penicilline, na penicilline bevattende zuigtabletten ter plaatse geen enkele reactie toont, doch wel (bij het bestaan van I.A.) shock-verschijnselen krijgt of diffuse eczeemreacties (bij het bestaan van D.A.). Overgevoeligheid van het mondslijmvlies bijvoorbeeld voor prothesen of amalgaam zou zich ook kunnen uiten in geheel andere verschijnselen zoals gevoel van droogte, pijnlijkheid, paraesthesie, zelfs glossodynie [SIDI, (25)].

Het verrichten van plakproeven op de huid geeft niet altijd uitsluitsel, want het is zeer wel mogelijk dat de schuldige substantie de epidermis niet in voldoende mate doordringt om een reactie te geven.

Overgevoeligheidstests in de mond zijn reeds in 1934 verricht door KÄTE DELBECK (5) met behulp van wattenstokjes. In 1944 verrichtte GOLDMAN als eerste tests met substanties die hij onder rubberdopjes aanbracht.

SIDI c.s. hebben in 1951 over een dergelijke techniek en over tests onder de bovengebtsprothese gepubliceerd (2).

Het bleek dat het slijmvlies minder vaak en minder sterk reageerde dan de huid. Ook zagen zij eenmaal een dermatitisachtige zwelling van het geelaat optreden na een prothesetest met amalgaam waar de patiënt overgevoelig voor was; terwijl het palatum geen afwijkingen toonde.

Een grote moeilijkheid lijkt mij, en het is wonderlijk dat deze auteurs hier niets over zeggen, dat het aflezen van het iets roder worden van een slijmvlies toch zeker de nodige problemen zal oproepen.

Wel zien wij bij herhaling dat patiënten die overgevoelig zijn voor bijvoorbeeld tandpasta of mondwater een eruptie tonen rond de mond en op de lippen. Dit komt doordat het allergeen in de mond wordt weggespoeld doch op de lippen en omgeving indroogt en hier wel een werkzame concentratie bereikt.

GREITHER (9) testte het mondslijmvlies en de huid met *toxische* concentraties thymol (tot 40 %) via een prothesetest. Het bleek dat het mondslijmvlies beduidend gevoeliger hiervoor was dan de huid.

Bij de actieve allergenen in tab. I komen wij een geneesmiddel tegen, namelijk marfanil, een sulfapreparaat.

SULZBERGER c.s. (31) behandelden brandwondjes van 254 proefperso-

nen met sulfapreparaten in een crèmebasis en zij zagen bij 19 % overgevoeligheidsverschijnselen optreden.

Hier ziet u hoe de in de praktijk zo royaal lokaal toegepaste sulfapreparaten beslist ontoelaatbaar zijn voor uitwendig gebruik. Hierboven werd er reeds op gewezen dat naast het optreden van delayed type allergie zich immediate type allergie kan ontwikkelen. Zodoende kan na sensibilisatie dus later door orale sulfa-behandeling niet alleen eczeem optreden (na 6-24 uur), doch tevens direct al 10 à 20 minuten na toediening misselijkheid, braken, diarrhoe, shock.

Speciaal bij de behandeling van brandwonden en erosieve laesies van de huid zal men zijn keuze moeten laten vallen op die middelen, die later niet voor intern gebruik in aanmerking komen, daar dergelijke laesies sensibilisatie vergemakkelijken.

Ook een kortdurende locale behandeling kan sensibiliseren, al zal men dit niet direct waarnemen, omdat de behandeling dan al wordt gestaakt voordat de sensibilisatie zich heeft ontwikkeld.

Bij sulfapreparaten dreigt bovendien het gevaar der groeps- of kruisgevoeligheid. Hierbij blijkt dat een patiënt die overgevoelig is geworden voor een bepaalde chemische verbinding, tevens overgevoeligheidsverschijnselen gaat tonen, na contact met stoffen met chemisch verwante structuren. In tabel II zijn een aantal verbindingen samengevat, waar-tussen kruisgevoeligheid is waargenomen.

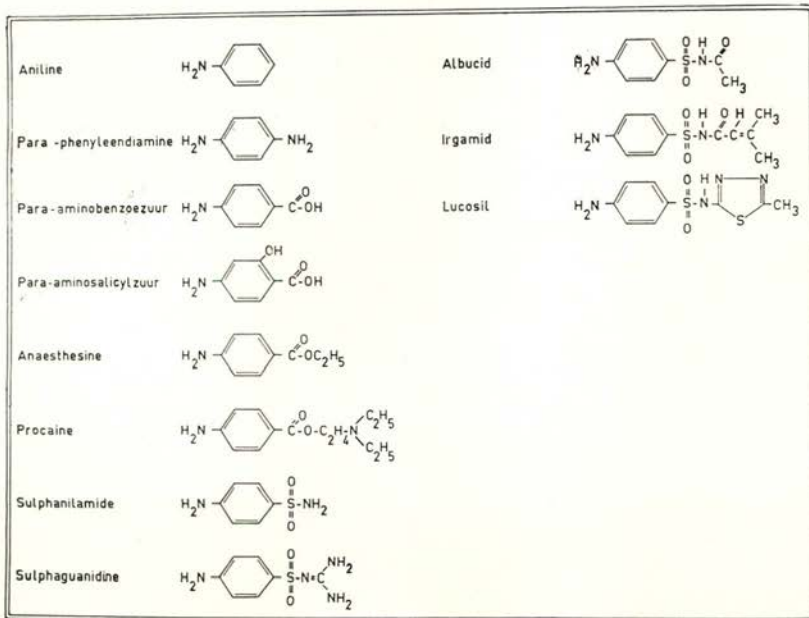
Men meent dat bij kruisovergevoeligheid de patiënt overgevoelig wordt voor een product dat uit verschillende chemische verbindingen in de huid kan ontstaan. In deze tabel komt u procaine tegen en u zult nu begrijpen hoe het mogelijk is dat een patiënt die bijvoorbeeld overgevoelig is voor haarverf of voor sulfapreparaten, na een injectie met procaine of een verwant product soms verschijnselen van eczeem kan krijgen, soms voorafgegaan door shock, urticaria e.d., indien tegelijkertijd immediate type allergie bestaat.

Bij de tandarts en zijn patiënt kunnen eczemen optreden door was- en desinfectiemiddelen voor handen en instrumenten, medicamenten die gebruikt worden voor conserverende therapie, vullingen, middelen gebruikt bij wortelkanaalbehandeling, anaesthetica, prothetische substanties, afdrukmetaal, verbindingen die gebruikt worden bij het maken van röntgenfoto's, analgetica, sulfonamiden, antibiotica etc. [H. E. KLEINE NATROP (13, 14)]; ook de rubberhandschoenen moeten hierbij niet vergeten worden.

Belangrijk uit deze groepen zijn het novocaïne, formaline en substanties

verwerkt in protheses. De betekenis van het novocaïne is hierboven reeds uiteengezet.

Het formaline zal een steeds grotere rol gaan spelen bij het optreden van overgevoeligheidsverschijnselen daar het zeer veel gebruikt wordt bij het verbeteren van vezels in de kledingindustrie. Met formalineharsen



TABEL II

maakt men kleding kreukherstellend, waterafstotend e.d. Het eczeem door formaline komt heden zeer veel voor.

Eczeem door perubalsem behoort geenszins tot de zeldzaamheden; u zult niet bij de eerste blik vermoeden dat er een verband bestaat tussen perubalsem en substanties waar u mee werkt. Bijna alle patiënten die gesensibiliseerd zijn door perubalsem, blijken overgevoelig te zijn voor de harsfractie, doch 2/3 van het aantal van deze patiënten tevens voor een of enkele van de laagmoleculaire aromatische bestanddelen [HJORTH, (10).] In de Utrechtse dermatologische kliniek werden, sinds de aandacht er op is gericht, na de publicatie over drie dergelijke patiënten (12) reeds tientallen van deze patiënten waargenomen.

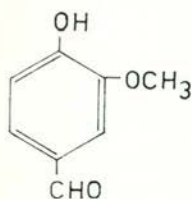
TABEL III SAMENSTELLING VAN PERUBALSEM.

	<i>Komt voor in:</i>	<i>Toepassing:</i>
A. 30 à 40 pct harsen, polymeren van conferylcinnamaat en -benzoaat.		
B. 60 à 70 pct laagmoleculaire aromatische verbindingen zoals:		
1. Kaneelzuur	kaneel tabak	specerij aromaticum
2. Benzoëzuur	margarine, inmaakgroenten, blikgroenten, limonade, zuurtjes enz. dermatologische recepten tabak	} conservans antimycoticum aromaticum
3. Benzylbenzoaat	dermatologische recepten parfum*	antizoonoticum fixateur
4. Benzylcinnamaat	parfum*	fixateur
5. Vanilline	parfum* bakwaren, roomijs, pudding- poeder, chocolade enz.	} fixateur aromaticum

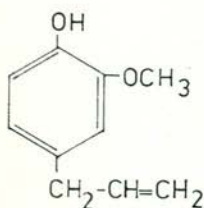
*Parfum is een mengsel van etherische oliën, andere reukstoffen en harsen; fixateurs worden hieraan toegevoegd om het parfum langer te laten geuren.

TABEL III

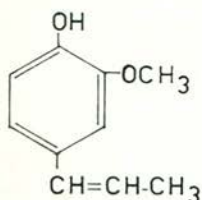
Indien overgevoeligheid voor vanilline bestaat ziet men (in 70 %) kruisgevoeligheid voor het chemisch verwante eugenol en iso-eugenol, producten die voorkomen in kruidnagelen en die tevens toepassing vinden in de tandheelkundige praktijk (tabel IV).



VANILLINE



EUGENOL



ISO-EUGENOL

TABEL IV

Tevens hebben wij waargenomen kruisgevoeligheid tussen de aromatische verbindingen van perubalsem met etherische oliën in sinaasappel schil en in sommige planten.

Geleidelijk aan worden bekend dermatitiden veroorzaakt door gepolymeriseerd methyacrylaat, gebruikt voor prothesen en vullingen. Meestal betreft het hier gevoeligheid voor de monomeer, soms echter voor het gehele complex of voor chemische verbindingen die toegevoegd worden zoals versnellers, remmers, stabilisatoren, plasticizers etc. Hieronder bevinden zich aromatische en aliphatische aminen, mercaptanen, hydrochinon, resorcine, phenol, pyrogallol, pyridine, benzoëzuur, hogere alcoholen, glycol. Enkele van deze verbindingen zijn beruchte sensibilatoren [KLEINE NATROP (13)].

Zelfs voor goud [COWAN (4)] en platina [SHEARD (24)] zijn overgevoeligheden waargenomen, doch deze zijn zeer zeldzaam.

Nu antibiotica zo'n grote rol in ons leven zijn gaan spelen (het is bijna ondenkbaar dat 10 % van de aanwezigen nog nimmer hiermee contact had) is het gewenst te wijzen op de gevaren van locale applicatie, hieraan verbonden.

Aan het ideale lokaal te appliceren antibioticum moet men de volgende eisen stellen [SULZBERGER en BAER (32)]:

1. dat het een krachtig antibacteriële werking bezit, liefst met een breed werkingsspectrum;
2. dat het weinig overgevoeligheidsreacties zal veroorzaken;
3. dat het niet gebruikt wordt of essentieel is voor interne toepassing;
4. dat het niet te duur is;
5. dat het niet of weinig locale toxiciteit bezit;
6. dat het weinig of niet algemeen toxisch is;
7. dat het voldoende stabiel is in een passend vehiculum;
8. dat het voor een patiënt aanvaardbaar is (wat betreft geur, kleur en pijnlijkheid).

Alleen op punt 2 en 3 zal hier nader worden ingegaan. In 1957 is dit probleem besproken op een symposium voor het Nederlands Oogheekundig gezelschap (33), doch u zult begrijpen, dat wij wat volledigheid betreft, niet in de schaduw kunnen staan van een Duits referaat uit 1960 [DOHN (6)] met enkele honderden vermeldingen uit de literatuur. Ik zal trachten u de essentie hiervan weer te geven.

Penicilline is vrijwel van de markt als zelf verdwenen; sensibilisatie komt voor bij 2 à 6 % tot zelfs 40 % van de patiënten.

Streptomycine is ook volkomen ongeschikt; hier worden 2 tot 60 % sensibilisaties vermeld.

De tetracyclines (aureomycine, terramycine, tetracine), chlooramphenicol, polymyxine, bacitracine en tyrothricine zouden in minder dan 1 % sensibiliseren. Over neomycine wordt vermeld dat sensibilisatie niet zo zelden voorkomt, doch niet dikwijls genoeg om van locale applicatie af te zien.

De sterk uiteenlopende percentages, opgegeven bij penicilline en streptomycine, hangen deels samen met behandeling van heterogene groepen patiënten, met verschillende behandelingsduur en verschillende controle-tijden.

Het gebruik van penicilline en streptomycine voor locale therapie van de huid moet als onjuist worden beschouwd; vooral omdat deze middelen later soms bij ernstige ziekten levensreddend kunnen zijn.

Men zoek dus bijvoorbeeld bij de behandeling van pyodermieën primair zijn heil bij de oude vertrouwde zwavelpasta, die even snel werkzaam is en bij (sporadische) sensibilisatie geen gevaren oplevert, daar zwavel niet als levensreddend geneesmiddel later intern behoeft te worden toegepast.

Ik zou u nog nader willen wijzen op neomycine, dat steeds meer gebruikt wordt.

PIRILÄ c.s. (21, 22) wijzen erop dat neomycine thans in Finland in enkele jaren is geworden tot de meest voorkomende verwekker van eczemen door locale therapeutica (perubalsem is dus nummer 2). In enkele jaren zijn aldaar 2.000.000 tubes verkocht. Zij menen dat kruisgevoeligheid hierbij voorkomt ten opzichte van bacitracine, dat echter een geheel andere chemische structuur bezit (d.i. een complex peptide).

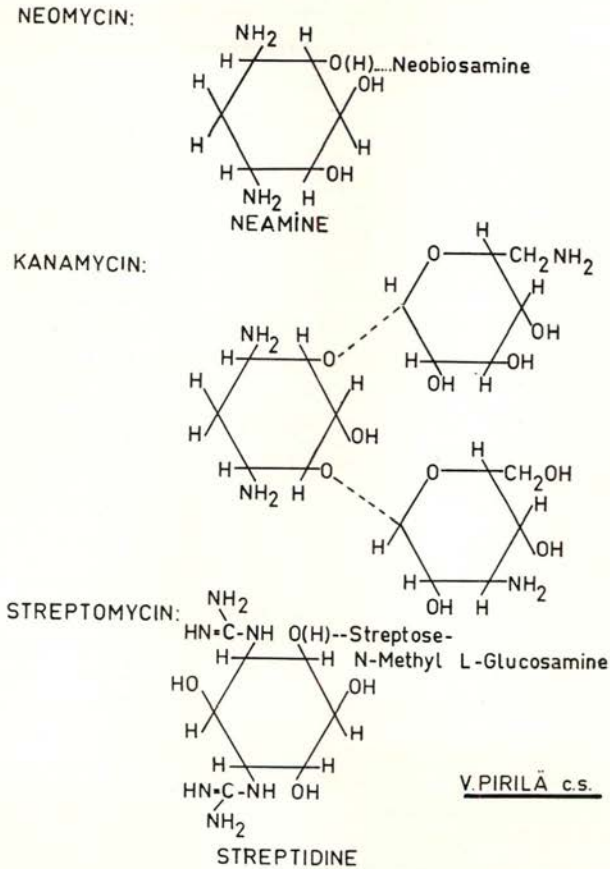
Deze auteurs concludeerden ook tot het bestaan van kruisgevoeligheid voor kanamycine en framycitine (zie tabel V).

Deze verbindingen bezitten alle een aminocyclohexaan kern.

SIDI c.s. (27) wijzen op het bestaan van kruisgevoeligheid tussen neomycine en streptomycine, die inderdaad chemisch verwant zijn. Beide verbindingen bevatten diaminopolyhydroxycyclohexaan (streptidine) (zie tabel IV), tonen dezelfde toxische verschijnselen, antibacteriële activiteit en pharmacologische eigenschappen.

Zou dit waar zijn, dan is dit een zeer ernstige zaak, doch noch PIRILÄ c.s., noch wij zelf hebben de vermoedens van SIDI c.s. kunnen bevestigen.

Het is gebleken dat neomycine zeer moeilijk de intacte huid indringt;



TABEL V

daarom moet men de plakproeven zeker 48 uur (in plaats van 24 uur) in situ laten; dit is de reden waarom aanvankelijk werd ontkend dat neomycine sensibiliseert.

Samenvattend mag dus gezegd worden dat aureomycine, terramycine en tetramycine zelden sensibiliseren bij locale applicatie; zelf hebben wij dit uiterst zelden waargenomen. Polymyxine en bacitracine zijn zeer geschikt voor locale therapie, sensibiliseren zelden, worden intern vrijwel nooit toegepast. Neomycine is als anti-bacterieel middel zeer geschikt, sensibiliseert echter nog al eens; dit is echter minder ernstig daar het immers slechts in een enkel geval voor interne toediening in aanmerking komt.

Combineert men deze middelen met hydrocortison e.d. in zalven, dan

voorkomt men het optreden van contact-eczemen niet! De corticosteroiden sensibiliseren zelf niet, hier bestaan althans geen overtuigende mededelingen over; treden door corticosteroidzalven eczemen op, dan is dit gewoonlijk te wijten aan de zalfbasis of een hierin aanwezige paraben.

Uit het voorafgaande zal u, naar ik hoop, duidelijk zijn geworden, dat de nevenwerking van lokaal toegepaste geneesmiddelen, die in het algemeen onderschat worden, soms ernstiger kan zijn dan de kwaal die men hiermee tracht te bestrijden.

Het grote aantal en de veel toegepaste combinaties van geneesmiddelen maken de taak van de arts wel bijzonder zwaar; vooral wanneer de geneesmiddelen namen dragen die men moeilijk thuis kan brengen.

Men komt vrijwel nooit te laat met een modern nieuw middel, doch men past veel te vaak therapeutica toe, waarvan het nuttig effect nog beezen moet worden.

Literatuur:

1. CARTER Jr., E. S. and C. B. COPE, Anaphylaxis due to topical penicillin, *J. ALLERGY* 25:270, 1954.
2. CASALIS, F. et E. SIDI, Les tests de contact sur la muqueuse buccale, *Bull. Soc. franc. Derm. Syph.* 58:463, 1951.
3. CHASE, M. W., The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 59:134, 1945.
4. COWAN, M. A., Contact dermatitis due to gold, *Brit. J. Derm.* 72:348, 1916.
5. DELBECK, K., Allergische Schleimhautreaktionen mit besonderer Berücksichtigung des Ekzems, *Dermat. Wschr.* 99:1229, 1934.
6. DOHN, W., Kontaktallergien gegen Antibiotica, *Hautarzt* 11:433, 1960.
7. EISEN, H. N., Hypersensitivity to simple chemicals. Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states, LAWRENCE ed. HOLBER-HARPER, 1959, pg. 89.
8. EPSTEIN, W. and A. M. KLIGMAN, Transfer of allergic contact type delayed sensitivity in man, *J. invest. Derm.* 28:291, 1957.
9. GREITHER, A., Die toxische Schwell der Schleimhaut im Prothesentest verglichen mit dem Läppchentest an der Haut, *Dermat. Wschr.* 129:388, 1954.
10. HJORTH, H., Eczematous allergy to balsams, allied perfumes and flavouring agents, *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 41, suppl. 46.
11. JANSEN, L. H., Het gelijktijdig bestaan van verschillende vormen van allergie, *Ned. T. v. Geneesk.* 103:1713, 1959.
12. JANSEN, L. H., Perubalmen en huid, *Ned. T. v. Geneesk.* 104:1757, 1960.
13. KLEINE NATROP, H. E., Berufsbedingte Paladonekzeme bei Zahntechnikern, Berufsdermatosen 8:301, 1960.
14. KLEINE NATROP, H. E., Antigengemeinschaften bei Zahnärztlichen Arbeitsstoffen, *Arch. für Dermatologie* 211:246, 1960.
15. KLIGMAN, A. M., Poison ivy (*Rhus*) dermatitis, *Arch. of Dermatology* 77:149, 1958.

16. KLIGMAN, A. M., Hyposensitization against Rhusdermatitis, Arch. of Dermatology 78:47, 1958.
17. LANDSTEINER, K. and M. W. CHASE, Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 49:688, 1942.
18. LAWRENCE, H. SHERWOOD, The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 71:516, 1949.
19. LAWRENCE, H. SHERWOOD, The transfer of hypersensitivity of the delayed type in man. Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states, LAWRENCE ed. HOLPER-HARPER 1959, pg. 279.
20. MORGAN, J. K., Observations on the persistence of skin sensitivity with reference to nickel eczema, Brit. J. Derm. 65:84, 1953.
21. PIRILÄ, V. and S. ROUHUNKOSKI, On sensitivity to neomycin and bacitracin, Acta Dermato-Venereologica 39:470, 1959.
22. PIRILÄ, V. and S. ROUHUNKOSKI, On cross-sensitization between neomycin, bacitracin, kanamycin and framycitin, Dermatologica 121:335, 1960.
23. SCHREUS, H. Th., Warum und wie sensibilisiert Marfanil, Hautarzt 1:401, 1950.
24. SHEARD, Ch., Contactdermatitis from platinum and related metals, Arch. of Dermatology 71:357, 1955.
25. SIDI, E. et F. CASALIS, Les intolérances de la muqueuse buccale, Presse Méd. 59: 730, 1051.
26. SIDI, E. and S. DOBKEVITCH-MORRIL, The injection and ingestion test in cross-sensitization to the para group, J. invest. Derm. 16:299, 1951.
27. SIDI, E., M. HINCKY and R. LONGUEVILLE, Cross-sensitization between neomycin and streptomycin, J. invest. Derm. 30:225, 1958.
28. SKOG, E., Experimental studies on hypersensitivity to 2,4-dinitrobenzene and tuberculin in animals, Acta Dermato-Venereologica 35:93, 1955.
29. SKOG, E., id. Acta Dermato-Venereologica 35:254, 1955.
30. SKOG, E., id. Acta Dermato-Venereologica 35:401, 1955.
31. SULZBERGER, M. B., A. KANOF, R. L. BAER and C. LOWENBERG, Sensitization by topical application of sulfonamide, J. Allergy 18:92, 1947.
32. VOORHORST, R., L. H. JANSEN en G. M. BLEEKER, Bezwaren verbonden aan de locale behandeling van oogziekten met moderne antibacteriële middelen, Geneeskundige Gids 17-18, 1958.
33. VOSS, J. G., Skin sensitization by mercaptans of low molecular weight, J. invest. Derm.: 31:273, 1958.

Dantelaan 1, Utrecht