

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

# *Dermatologie & Venereologie*

REDACTIONEEL COMMENTAAR

NAMENS HET BESTUUR

DITRANOL: WERKINGSMECHANISMEN EN FARMACOLOGIE

FRAMBOESIA TROPICA, TERUG VAN WEGGEWEEST

CONTACTALLERGIE VOOR IMIDAZOLIDINYLUREUM  
(GERMALL 115®)

VRAAG EN ANTWOORD

VERENIGINGSNIEUWS

REFERATEN

AGENDA



Officieel orgaan van de  
Nederlandse Vereniging voor  
Dermatologie en Venereologie

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR  
*Dermatologie & Venereologie*

**HOOFDREDACTIE**



Dr. A.C. de Groot,  
eindredacteur

Dr. J.J.E. van Everdingen

Dr. P.C.M. van de Kerkhof

Prof. dr. R. Willemze

**REDACTIE**

Mw. dr. W. Bergman,  
nascholing

Dr. D.P. Bruynzeel,  
psoriasis

R.F.H.J. Hulsmans,  
flebiologie/proctologie

Prof. dr. Th. van Joost,  
contactdermatosen

Dr. A.P. Oranje,  
kinderdermatologie

Dr. F.H.J. Rampen,  
oncologie en operatieve  
dermatologie

Prof. dr. E. Stolz,  
sexueel overdraagbare  
aandoeningen

**WAT IS HET NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR  
DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE**

Het tijdschrift is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het stelt zich tot doel haar leden te informeren over ontwikkelingen op het gebied van de Dermatovenereologie, waarbij zowel basaal-wetenschappelijke alsook klinische en praktijkgerichte aspecten van het vakgebied gepresenteerd worden.

De verenigingspagina's geven nieuws over evenementen, promoties en dergelijke, en bevatten mededelingen, verslagen en adviezen van de commissies.

**HET DOEL VAN DE NVDV**

De vereniging heeft tot doel het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de dermatologie en venereologie en de verbreiding van de resultaten daarvan te bevorderen, de optimale toepassing van kennis en kunde in de uitoefening van het specialisme Dermatologie en Venereologie te stimuleren en de maatschappelijke belangen van de beoefenaars van het specialisme en in het bijzonder van haar leden te behartigen.

De vereniging wil dit bereiken door: het houden van wetenschappelijke bijeenkomsten; het publiceren van wetenschappelijke artikelen; het houden van toezicht op de opleiding van het specialisme Dermatologie en Venereologie; het houden van toezicht op de nascholing van opgeleide specialisten; het behartigen van de belangen van de beoefenaars van dit specialisme, in het bijzonder die van haar leden, bij daarvoor in aanmerking komende organen en instanties; en door andere wettelijke middelen die voor het bereiken van haar doel bevorderlijk kunnen zijn.

ISSN 0925-8604

**OPLAGE**

850, 6x per jaar

**ABONNEMENTEN**

f 95,00 per jaar.  
Losse nummers: f 10,00.  
Studenten: f 47,50 per  
jaar (incl. 6% BTW).

**COPYRIGHT**

© 1991 Nederlandse  
Vereniging voor  
Dermatologie en  
Venereologie  
& Bugamor Pharma.

**INZENDEN VAN  
KOPIJ**

Richtlijnen voor inzenden  
van kopij staan elders in  
dit blad vermeld.

**UITGEVER**

Bugamor Pharma  
De Steiger 180  
1351 AT ALMERE  
telefoon 03240 - 82211  
telefax 03240 - 16281



# inhoud

<p>REDACTIONEEL COMMENTAAR</p> <p>Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie &amp; Venereologie <i>De hoofdredactie</i></p>	<p>6</p>	<p>FRAMBOESIA TROPICA, TERUG VAN WEGGEWEEST</p> <p><i>H.J.H. Engelkens, P.L.A. Niemel, J.J. van der Sluis, prof. dr. E. Stolz</i></p>	<p>14</p>
<p>NAMENS HET BESTUUR</p> <p>Ten geleide <i>Dr. H.A.M. Neumann</i></p>	<p>7</p>	<p>CONTACTALLERGIE VOOR IMIDAZOLIDINYLUREUM (GERMALL 115®)</p> <p><i>P.A.F.A. van Neer, A.M.J. van der Kley</i></p>	<p>22</p>
<p>DITRANOL: WERKINGSMECHANISMEN EN FARMACOLOGIE</p> <p><i>Dr. P.C.M. van de Kerkhof</i></p>	<p>9</p>	<p>VRAAG EN ANTWOORD</p> <p>De veiligheid van uierzalven en -crèmes</p> <p><i>Dr. A.C. de Groot, dr. J.W. Weyland</i></p>	<p>25</p>



# inhoud

Vervolg van pag. 3

VERENIGINGSNIEUWS	27	AGENDA	31
REFERATEN		RICHTLIJNEN VOOR HET INZENDEN VAN KOPIJ	32
Genezing van psoriasis na beenmergtransplantatie	29		
Toxiciteit van ciclosporine	29		

## ACLOSONE® DE SCHONE TWEDE KLASSER

**Samenstelling** Aclosone Crème of zalf bevat per gram 0,5 mg aclometason dipropionaat. **Indicaties** Bij oppervlakkige huidziekten die gunstig reageren op corticosteroiden maar onvoldoende reageren op zwak werkzame produkten. **Contra-indicaties** Huidaandoeningen veroorzaakt door: bacteriële infecties, virusinfecties, schimmel- en gistinfecties, parasitaire infecties. Ulcereuze huidaandoeningen, wonden. **Bijwerkingen** ten gevolge van corticosteroiden. Ichthyosis, juveniele dermatosis plantaris, acne vulgaris, acne rosacea, fragiliteit van de huidvaten, huidatrofie. Allergische overgevoeligheid voor corticosteroiden of andere componenten van dit geneesmiddel. **Bijwerkingen** De meest frequent voorkomende lokale bijwerkingen zijn: dunner worden van de epidermis en dermis, periorale dermatitis, striae atrophicae, teleangiëctasieën, neiging tot bloeden. De kans op lokale bijwerkingen neemt toe bij applicatie onder occlusie (plastic, huidplooiën). Het gezicht, de behaarde huid en de huid van de genitaliën zijn bijzonder gevoelig voor lokale effecten. Systemische bijwerkingen ten gevolge van locale toepassing van corticosteroid-preparaten komen zelden voor, maar kunnen ernstig zijn. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen** Dit geneesmiddel dient niet te worden toegepast op de oogleden. Bij toepassing van corticosteroiden op grote oppervlakken en vooral onder (plastic) occlusie of in de huidplooiën dient men bedacht te zijn op een sterk verhoogde absorptie. Vooral bij kinderen kan remming van de bijnierschorsfunctie vrij snel optreden. **Dosering en wijze van gebruik** Tweemaal per dag een dunne laag crème of zalf op de aangetaste huid aanbrengen gedurende 3 à 5 dagen, vervolgens eenmaal per dag en nadat verbetering is opgetreden, twee tot driemaal per week.

# REDACTIONEEL *commentaar*

## HET NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR DERMATOLOGIE & VENEREOLOGIE

Aan de vooravond van het honderdjarig bestaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie heeft het bestuur alle krachten gebundeld door het uitbrengen van een eigen tijdschrift. Met dit tijdschrift, dat het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie zal zijn, wordt beoogd de verbreiding van wetenschappelijk en toegepast onderzoek binnen het vakgebied te bevorderen. In het tijdschrift zullen alle facetten van de dermatovenereologie tot uiting komen. Enkele reeds bestaande periodieken van commissies van de vereniging zullen in het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie opgaan:

- de Nieuwsbrief Contactdermatologie die in november 1978 voor het eerst uitkwam met financiële steun van Van der Bend B.V. en die met ingang van 1987 werd gesponsord door Glaxo B.V., waarbij de naamsverandering in Bulletin Contactdermatosen samenging met cosmetische verfraaiing;
- het Psoriasis Nieuws, een blad dat dateert van mei 1985 en tot stand kwam door samenwerking van de Psoriasiscommissie van onze vereniging en de Psoriasis Stichting, en dat altijd is gesponsord door Essex.

Het gezicht van het onderdeel Venereologie van onze discipline is in het midden van de jaren tachtig bepaald door het Tijdschrift voor Sexueel Overdraagbare Aandoeningen, waarin de belangen van de Vereniging werden uitgedragen door de SOA-commissie. Het is verheugend dat de SOA-commissie in het tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie vertegenwoordigd is.

Tenslotte hebben ook de andere commissies van de

Vereniging hun medewerking aan het nieuwe tijdschrift toegezegd. Met belangstelling kijkt de hoofdredactie uit naar de bijdragen van de Commissie Oncologie en Operatieve Dermatologie en de Commissie Flebologie en Proctologie, die reeds enkele richtlijnen hebben opgesteld voor de leden van de Vereniging en natuurlijk ook naar de bijdragen van één van de meest actieve commissies van de Vereniging: de Nascholingscommissie.

Zoals uit het colofon blijkt, zijn al deze geleidingen vertegenwoordigd in de redactie van het tijdschrift. Samen met de redacteuren streeft de hoofdredactie ernaar 8 nummers per jaar uit te brengen.

Naast wetenschappelijke artikelen zullen rubrieken van de commissies; referaten; samenvattingen van proefschriften; boekbesprekingen; samenvattingen van voordrachten en patiëntendemonstraties, gepresenteerd op refereeravonden; congresagenda en verenigingsnieuws in het tijdschrift worden opgenomen.

In een later stadium zullen mogelijk ook samenvattingen van voordrachten en patiëntendemonstraties, gepresenteerd op wetenschappelijke vergaderingen in het tijdschrift worden opgenomen.

Wij nodigen U, met name ook de niet-universitair werkende collega's, graag uit een bijdrage te leveren in de hoop dat het tijdschrift een vruchtbaar medium zal blijken te zijn voor de wetenschappelijke gedachtenwisseling in onze vereniging.

*De hoofdredactie.*

# NAMENS *het bestuur*

## TEN GELEIDE

Met veel plezier kan ik U inleiden in het eerste nummer van ons Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.

Al lange tijd bestaat binnen de verschillende geledingen van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie behoefte om ook een schriftelijk communicatiekanaal te hebben. Uit deze behoefte is een aantal grotere en kleinere periodieken ontstaan. Door een voortreffelijke samenwerking met de verschillende commissies hebben wij het voor U liggende resultaat bereikt. De firma Bugamor Pharma heeft zich voor de komende 3 jaren garant verklaard om deze uitgave te verzorgen.

Het onderliggende doel is zoveel mogelijk activiteiten en initiatieven binnen onze vereniging te bundelen. Periodieken zoals het Psoriasis Nieuws, Bulletin Contactdermatosen, zullen hun plaats in dit nieuwe tijd-

schrift krijgen. Hiernaast zullen ook het bestuur en de verschillende commissies hun weg naar dit tijdschrift weten te vinden.

De redactie, welke met grote voortvarendheid te werk is gegaan, wens ik veel succes toe. Ik spreek de wens en het vertrouwen uit om een representatief en volwaardig tijdschrift voor de Nederlandse dermatologen te mogen begroeten. Iedere dermatoloog wordt uitgenodigd om zijn of haar eigen bijdrage aan ons tijdschrift te leveren.

*Namens het bestuur,*

*dr. H.A.M. Neumann,  
voorzitter Nederlandse Vereniging voor  
Dermatologie en Venereologie.*



# DITRANOL: WERKINGSMECHANISMEN EN FARMACOLOGIE

Dr. P.C.M. van de Kerkhof, Academisch Ziekenhuis, Nijmegen.

In 1916 werd ditranol (cignoline, anthraline) voor het eerst gebruikt voor de behandeling van psoriasis.<sup>1</sup> Een belangrijke ontwikkeling was de toepassing van ditranol in pasta Lassar, waardoor irritatie van de perilesionaire huid vermeden werd.<sup>2</sup> Ongeveer 10 jaar geleden werd ontdekt, dat door een reductie van de applicatieduur van uren tot minuten, de penetratie van ditranol in de niet aangedane huid aanzienlijk afneemt, terwijl die in de aangedane huid relatief weinig vermindert.<sup>3</sup> In allerlei onderzoeken bleek de beperkte applicatieduur zeer werkzaam en erg praktisch. Op deze wijze kon ditranol beter poliklinisch toegepast worden, hetgeen de belangstelling voor dit middel sterk heeft vergroot.

## WERKINGSMECHANISMEN

### Vrije radicalen

Ditranol (1,8-dihydroxy-9-anthron) is een anthraceen-derivaat met 2 hydroxylgroepen in de C-1 en C-8 positie, een carboxylgroep in de C-9 en een methyleengroep in de C-10 positie (figuur 1). Door waterstofbruggen is deze verbinding gestabiliseerd in de ketonvorm. Het molecuul heeft een hydrofiele (hydroxyl- en carboxylgroepen) en een lipofiele pool.

Via proton-eliminatie in de C-10 positie ontstaat in de huid eerst het

### Samenvatting

*Ondanks talrijke ontwikkelingen op het gebied van de dermatologische therapie is ditranol al 75 jaar een van de belangrijkste behandelingsmogelijkheden van psoriasis. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de werkingsmechanismen en farmacologie van dit antipsoriaticum.*

### Summary

*In spite of many new developments in dermatological therapy, ditranol, 75 years after its introduction, is still one of the most important therapies for psoriasis. This article reviews its action mechanisms and pharmacology.*

### - ditranol - psoriasis - farmacologie - werkingsmechanisme -

10-anthranyl-radicaal en voorts een reeks van vrije radicalen zoals ditranolperoxy-radicaal, singlet oxygen, het superoxyde-radicaal-anion en het hydroxyl-radicaal. Als eindproducten worden danthron, dithranoldimeren en anthraquinondimeren gevormd (figuur 2). Deze laatste zijn verantwoordelijk voor de bruine verkleuring van de huid.

De relevantie van dit mechanisme voor de antipsoriatische behandeling blijkt duidelijk uit het gegeven dat het vermogen om vrije radicalen te induceren en de antipsoriatische werking van de verschillende ditranolderivaten gecorreleerd zijn. Het is niet mogelijk gebleken de antipsoriatische werking van de irritatieve effecten te ontkoppelen en er zijn ook geen derivaten bekend die wel effectief zijn bij psoriasis maar geen ontstekingsreactie veroorzaken.<sup>4</sup>

### Ontsteking

Het dualisme van ontstekingsinductie en antipsoriatische werking is interessant, omdat psoriasis zelf immers een inflammatoire dermatose is.

Ditranol-ontsteking is, vergeleken met door ultraviolet B (UVB) geïnduceerde ontsteking, van lange duur. Terwijl de door UVB geïnduceerde ontsteking door een sterke pigmentatie van de huid wordt geremd, blijkt de door ditranol geïnduceerde ontsteking niet substantieel door het pigmentsysteem te worden beïnvloed. Zo kan men patiënten met

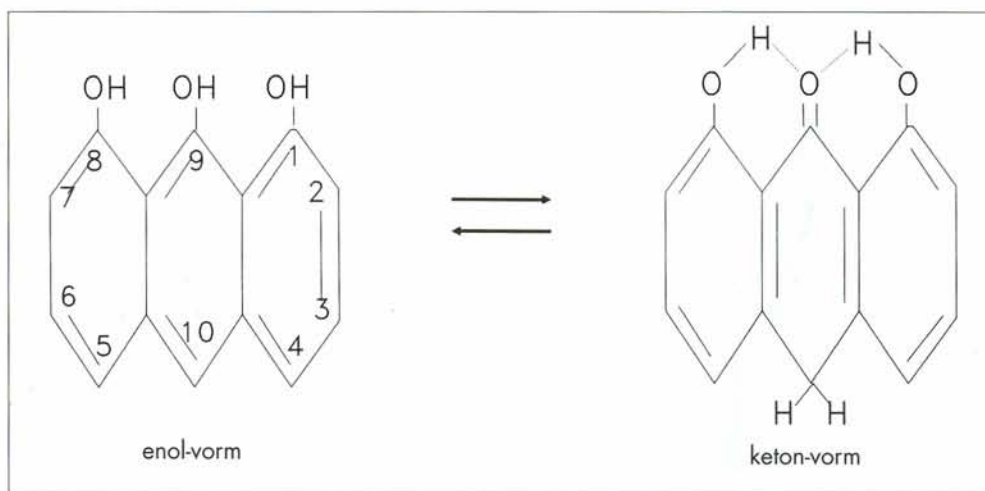
psoriasis, die daarbij nog vitiligo hebben, op de normale manier met ditranol behandelen.<sup>5,6</sup>

Op de normale huid bereikt het oedeem zijn maximum 1-2 dagen na applicatie van ditranol. Het erytheem is 2-3 dagen na applicatie maximaal en na 1 week geheel verdwenen. Het endotheel blijkt echter tot 15 dagen na een eenmalige applicatie van ditranol veranderd te zijn in de zin van een verhoogde activiteit van alkalische fosfatase.<sup>7</sup> Het is daarom belangrijk de concentratie van ditranol niet dagelijks te verhogen; 2 tot 3 keer per week blijkt adequaat te zijn.

De inductie van inflammatoire veranderingen door ditranol in de psoriasis-plaque blijkt substantieel minder te zijn dan die in de klinisch normale huid.<sup>4</sup> Dit gegeven kan men verklaren uit de relatief verhoogde capaciteit van het 'free radical scavenging' systeem in de psoriasis-laesie in de vorm van een verhoogde thioredoxin-reductase-activiteit.<sup>6</sup> In vergelijking met de psoriasis-plaque reageert de klinisch normale huid daarom, ondanks de intacte barrière, met meer ontsteking na ditranolapplicatie. Bij lage concentraties ditranol is dit niet zo problematisch, maar bij hogere concentraties kan dit tot hinderlijke irritaties leiden.

In de eerste fase (24-48 uur na ditranolapplicatie) spelen arachidonzuurmetabolieten en histamine een





Figuur 1.  
Structuurformule van ditranol

belangrijke rol in de ontsteking. Lokale corticosteroïden, antihistaminica en cyclo-oxygenaseremmers kunnen de ontstekingsverschijnselen in de eerste fase remmen.<sup>4</sup> Het is echter gebleken dat corticosteroïden de ontstekingsverschijnselen in de late fase (48-96 uur) versterken.<sup>7</sup>

Op cellulair niveau is vastgesteld dat ditranol een remming veroorzaakt van de mitogeen-geïnduceerde lymfocytenproliferatie en dat de migratie van polymorfkernige granulocyten door ditranol wordt geremd.

#### Epidermale celdeling

De interferentie van ditranol met epidermale groei is omstreden. In sommige modellen wordt een remming, maar in andere modellen een stimulering van epidermale celdeling gezien. Mogelijke verklaringen voor deze discrepantie zijn een bevrozing van cellen in de S-fase, danwel een stimulering van proliferatie secundair aan de ditranol-inflammatie.

Op ultrastructureel en moleculair niveau zijn de volgende ditranol-effecten beschreven: interferentie met DNA en mitochondria, inhibitie van glucose-6-fosfaatdehydrogenase, ornithinedecarboxylase en polyamine-synthese, modulatie van het metabolisme van arachidonzuur en cyclische nucleotiden en een antagonisme van calmoduline.<sup>4</sup>

#### Ontsteking versus proliferatie

Onderzoek met markers van ontsteking en proliferatie in biopten van psoriasis-laesies, genomen tijdens behandeling met ditranol, wees uit dat

na 2 weken een reductie van epidermale proliferatie en een vermindering van de accumulatie van granulocyten is opgetreden; na 8 weken werd een reductie van T-lymfocyten en monocyt-macrofagen waargenomen.<sup>10</sup>

## FARMACOLOGIE

#### Biologische beschikbaarheid

De biologische beschikbaarheid van ditranol is in belangrijke mate afhankelijk van het vehiculum. Zo is gebleken dat de penetratie bevordert wordt bij verwerking in een lipofiele basis, hetzij in een pasta of een zalf. Bij de klassieke 24-uursapplicatie lijkt de beschikbaarheid van ditranol in een pasta het hoogst te zijn. Bij verwerking van ditranol in een water-in-olie emulsie bleek de penetratie minder te zijn dan bereikt wordt met ditranol in vaseline; een olie-in-water emulsie en een polyethyleenglycol basis blijken ditranol zeer slecht af te geven. Ditranol in pasta Lassar is een zeer effectief preparaat dat zich uitstekend leent voor 24-uursapplicatie in de kliniek. Belangrijke ontwikkelingen voor de polikliniek zijn afwasbare zalven. Hermal AW<sup>®</sup>, de basis van het in ons land niet geregistreerde Psoralon 0,5-3%, is zo'n afwasbare zalf. Een alternatief is de vaste afwasbare zalf volgens Seville:<sup>11</sup> ditranol 0,5-5% in cetostearylalcohol 45%, natriumlaurylsulfaat 5% en paraffinum liquidum 50%. Het voordeel van de vaste basis

is dat deze niet uitloopt over de normaal uitziende huid rond de plaque. Indien ditranol in lagere concentraties wordt toegepast, kan ditranol in vaseline verwerkt worden, eventueel met toevoeging van 5% natriumlaurylsulfaat bij applicaties van korte duur. Diverse ditranolcrèmes zijn beschikbaar (in ons land Psoricrème<sup>®</sup> 0,1-0,5%). De effectiviteit is in vergelijking met pasta- dan wel zalfbasis omstreden.<sup>12,13,14</sup> Naar de ervaring van de auteur is de effectiviteit van ditranol in crème bij 24-uursapplicatie minder dan ditranol in pasta of in vaseline; voor korte-duurapplicatie heeft deze crème een effectiviteit vergelijkbaar met ditranol in vaseline. De concentraties van ditranol in Psoricrème zijn echter te laag om een behandeling met korte-duurapplicaties met succes te kunnen voltooien. Bij verwerking van ditranol in sticks is de beschikbaarheid ervan 3-4 maal lager vergeleken met ditranol in een crème. Sommige patiënten vinden de stick een aangename applicatievorm. De toevoeging van salicylzuur in een concentratie van 2% blijkt de klinische effectiviteit van ditranol niet te verhogen.<sup>15,16</sup> Hogere concentraties (10%) hebben deze potentie wel. Het is echter ongewenst dergelijke concentraties langdurig op uitgebreide lichaamsoppervlakken toe te passen.

Uit onderzoek is gebleken dat 300 min. na applicatie van 0,1% ditranol in vaseline op de normale huid de concentratie in de epidermis maximaal is. Schaeffer en medewerkers bestudeerden de penetratie van ditranol 0,1% in vaseline door normale huid met en zonder hoornlaag.<sup>3</sup> Indien ditranol na 30 minuten van de huid werd verwijderd, bleek de ditranolaccumulatie in de huid zonder hoornlaag 2-3 maal minder, maar in de huid met hoornlaag 7-20 maal minder te zijn dan de accumulatie die bereikt werd wanneer men ditranol niet verwijderde. Het is daarom aannemelijk dat korte-duurapplicaties bij psoriasis de klinisch normale huid minder prikkelen in vergelijking met de irritatie door de 24-uursapplicaties.

#### Stabiliteit

Een donkerverkleuring van ditranol duidt op degradatie. De stabiliteit van ditranol blijkt concen-



tratie-afhankelijk te zijn. De lage concentraties blijken relatief snel te oxyderen. Tabel 1 geeft een overzicht van de houdbaarheid van ditranol in een aantal vehicula. In een waterig milieu wordt ditranol snel geoxydeerd. Unguentum Merck is een voorbeeld van een crème die volgens Green et al. een zeer beperkte houdbaarheid heeft nadat de tube aangebroken is,<sup>17</sup> terwijl voor Psoricrème<sup>R</sup> een houdbaarheid van 24 maanden wordt opgegeven door de fabrikant. Ditranol in een zinkpasta zonder salicylzuur zal eveneens snel oxyderen; de toevoeging van salicylzuur verlengt de houdbaarheid van een zinkoxyde bevattend ditranol-preparaat. Toevoeging van teer geeft versnelde inactivatie van ditranol in lagere concentratie. De houdbaarheid wordt in gunstige zin beïnvloed door ditranol donker, koel en niet geëxposeerd aan zuurstof te bewaren.

**Toxicologie**

Na lokale applicatie kan ditranol worden aangetoond in de urine.<sup>18</sup> Toch heeft men bij uitgebreid onderzoek nooit systemische bijwerkingen waargenomen.<sup>19</sup> Bij dierexperimenteel onderzoek heeft men enerzijds een 'tumor promoting effect' gevonden,<sup>20</sup> maar anderzijds ook een krachtige anticarcinogene werking.<sup>21</sup> Na uitgebreide toepassing gedurende 75 jaren is er geen reden om aan te nemen dat ditranol carcinogeen is.<sup>22,23</sup>

Een allergisch contacteczeem door ditranol komt sporadisch voor.<sup>24,25</sup> Bij felle inflammatoire reacties op zeer lage concentraties dient men met deze mogelijkheid rekening te houden.

**Conclusies**

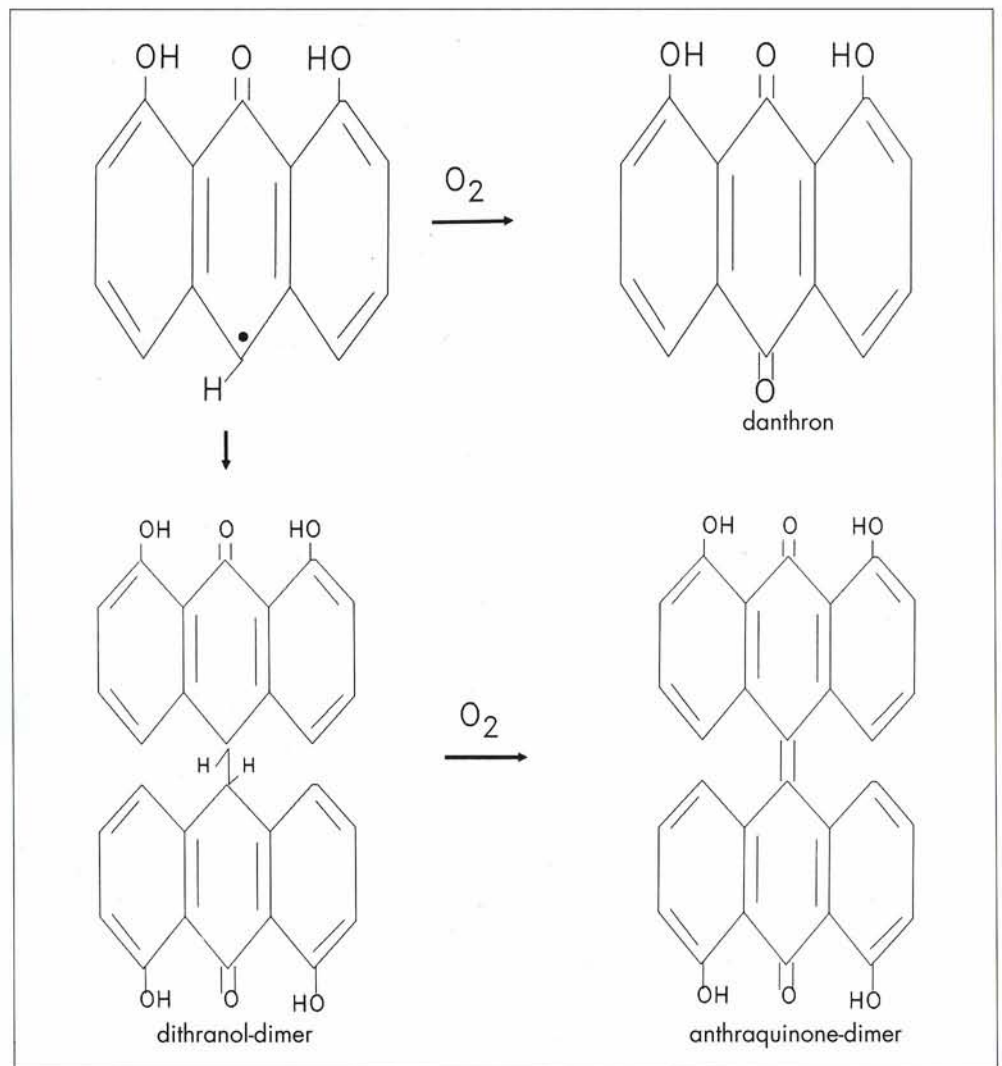
Bij toxicologisch onderzoek is ditranol een geheel veilige behandeling voor psoriasis gebleken. De inductie van vrije radicalen blijkt het fundamentele werkingsmechanisme van ditranol te zijn. Zowel interferentie met ontsteking alsook met epidermale celdeling zijn mogelijk van belang voor de antipsoriasisische werking. Gezien de inductie van een relatief langdurige ontsteking, dient de concentratie van ditranol niet vaker te worden verhoogd dan 2 tot 3 maal per week. Bij een sterke ont-

Tabel 1.  
**Houdbaarheid (dagen) van verschillende ditranolformuleringen (aangepast naar Green et al<sup>17</sup>)**

uitgangsconcentratie	pasta Lassar	vaseline	Unguentum Merck
0,10	45+	-	3-4**
0,20-0,25	90+	90*	5-7**
0,50	180+	90	7-8**
≥ 1,00	≥ 300+	≥ 360	≥ 9-12**

+ toevoegen van salicylzuur een vereiste voor houdbaarheid  
\* toevoegen van salicylzuur had geen invloed op houdbaarheid  
\*\* toevoegen van salicylzuur verlaagde de houdbaarheid

steking door ditranol is van lokale corticosteroiden en teer weinig verlichting te verwachten. De biologische beschikbaarheid is hoger in een lipofiele basis. Indien de basis een olie-waterfase kent is het van belang in welke mate ditranol in de oliefase is geïncorporeerd; ditranol in een wa-



Figuur 2.  
Inactivatie van ditranol-radicaal tot danthron- en ditranol-dimeren.

terig milieu degradeert zeer snel. De toevoeging van salicylzuur 2% is alleen noodzakelijk voor zinkoxydehoudende bases.

Door reductie van de applicatieduur blijkt de therapeutische breed-

te tussen antipsoriatisch effect en irritatie vergroot te worden. Door 5 tot 30 minuten durende applicaties is dithranol poliklinisch beter toepasbaar. In dit opzicht is de ontwikkeling van afwasbare zalven van be-

lang. In een volgende editie van dit tijdschrift zullen mogelijkheden en grenzen van de poliklinische behandeling met dithranol besproken worden.

## LITERATUUR

1. Galewski E. Über Cignolin, ein Ersatzpräparat des Chisarobins. *Dermatol Wschr* 1916; 6: 113-5.
2. Ingram JT. The approach to psoriasis. *Br Med J* 1953; 2: 592-4.
3. Schaeffer H, Farber EM, Goldberg L, et al. Limited application period for dithranol in psoriasis. *Br J Dermatol* 1980; 102: 571-3.
4. Kemeny L, Ruzicka Th, Braun-Falco O. Dithranol: a review of the mechanism of action in the treatment of psoriasis vulgaris. *Skin Pharmacol* 1990; 3: 1-20.
5. Kerkhof PCM van de, Fokkink HJ. Irritancy of dithranol in normally pigmented and depigmented skin of patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 236-7.
6. Timmerman MGH, Kerkhof PCM van de. The effect of dithranol on amelanotic skin in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 76-7.
7. Timmerman MGH, Mier PD, Kerkhof PCM van de. Studies on the dynamics of dithranol induced inflammation by quantification of alkaline phosphatase. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 66-9.
8. Schallreuter KU, Pittelkow MR. Anthralin inhibits elevated levels of thioredoxin reductase in psoriasis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1494-8.
9. Kerkhof PCM van de, Timmerman MGH. The modulation of dithranol induced inflammation by clobetasol-17-propionate and crude coal tar. A clinical and biochemical study. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 434-7.
10. Jong EMGJ de, Kerkhof PCM van de. Short-contact dithranol treatment of psoriasis, using a novel emulsifying ointment (Hermal AW®): Changes in clinical scores and in parameters for inflammation, proliferation and keratinization. *Br J Dermatol*, submitted for publication.
11. Walker GB, Harrison PV, Seville RH, et al. Short contact dithranol therapy: advantages of stiff emulsifying ointment base. *Br J Dermatol* 1989; 120: 277-83.
12. Wilson PD, Ive FA. Dithrocream in psoriasis. *Br J Dermatol* 1980; 102: 105-6.
13. Seville RH, Walker GB, Whitefield M. Dithrocream. *Br J Dermatol* 1979; 101: 475-6.
14. Young E. Treatment of psoriasis with dithranol cream compared with dithranol pasta. *Dermatologica* 1986; 173: 285-7.
15. Mare S de, Hartog G den, Calis N, et al. A double blind study on the relevance of salicylic acid in dithranol creams, monitored by clinical assessment and quantification of hyperproliferation markers. *Skin Pharmacol* 1988; 1: 259-64.
16. Chang A, Alkemade H, Kerkhof PCM van de. Dithranol modulates the leukotriene B4-induced intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 806-8.
17. Green PhG, Kennedy MTC, Forbes DR. Anthralin stability in various vehicles. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 984-8.
18. Ippen H. Toxizität und Stoffwechsel des Cignolins (W2). *Dermatologica* 1959; 119: 211-20.
19. Gay MW, Morre WJ, Morgan JM, et al. Anthralin toxicity. *Arch Dermatol* 1972; 105: 213-5.
20. Boch FG, Bruns R. Tumor promoting properties of anthralin. *J Natl Cancer Inst* 1963; 30: 393-7.
21. Young LM de, Helmes CT, Chao WR, et al. Paradoxical effect of anthralin on 12-O-tetradecanoyl phorbol 13-acetate-induced mouse epidermal ornithine decarboxylase activity, proliferation and tumor promotion. *Cancer Res* 1981; 41: 204-8.
22. Seville RH. Dithranol based therapies. In: Textbook of psoriasis. Eds: Mier PD, Kerkhof PCM van de. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone 1986:178-89.
23. Ashton RE, Andre P, Lowe NJ, et al. Anthralin historical and current perspectives. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 173-92.
24. Groot AC de, Nater JP. Contact allergy to dithranol. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 5-8.
25. Lawlor F, Hudson C. Allergy to dithranol. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 137-8.



# FRAMBOESIA TROPICA, TERUG VAN WEGGEWEEST

H.J.H. Engelkens, P.L.A. Niemel, J.J. van der Sluis,  
prof. dr. E. Stolz, Academisch Ziekenhuis Rotterdam,  
Erasmus Universiteit Rotterdam.

In tropische gebieden vormen infectieziekten een belangrijke bedreiging voor de gezondheid. Treponemale infecties vormen hiervan een aanzienlijk bestanddeel, met venereuze syfilis (verwekker *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*) als meest voorkomende aandoening. De overige voor de mens van belang zijnde treponematosen zijn respectievelijk framboesia tropica, endemische syfilis en pinta (tabel 1). Deze worden gezamenlijk de endemische treponematosen genoemd.<sup>1</sup>

Overdracht van endemische treponematosen vindt niet plaats via seksueel verkeer, maar vooral door huid-huid contact, in het bijzonder bij schaars geklede bevolkingsgroepen. Framboesia tropica komt voor in zeer warme, vochtige streken en in deze tropische, veelal ontoegankelijke en verafgelegen gebieden ontbreken vaak elementaire gezondheidszorg-voorzieningen. De ziekte wordt veelal op kinderleeftijd opgedaan. Overdracht vindt plaats onder omstandigheden, waarbij open wonden en beschadigingen van de huid frequent voorkomen en geen beschermende kledij wordt gedragen. Goede opsporing en diagnostiek van de treponematosen is vaak niet of onvoldoende mogelijk, waardoor geen afdoende behandeling kan plaatsvinden.

## Samenvatting

*Framboesia tropica*, verwekker *Treponema pallidum* subspecies *pertenue*, is een chronische infectieuze aandoening. Deze ziekte wordt voornamelijk aangetroffen in verafgelegen vochtige tropische gebieden, daar 'waar de grote weg eindigt'. Overdracht vindt bij framboesia tropica plaats via huid-huid contact, en niet via seksueel contact, zoals bij venereuze syfilis. De ziekte wordt op jonge kinderleeftijd opgedaan.

Ten gevolge van massale behandelingscampagnes in de jaren vijftig en zestig werd het aantal gevallen van framboesia tropica en de andere endemische treponematosen (pinta en endemische syfilis) sterk gereduceerd. Helaas werd recent een toename van het aantal ziektegevallen gerapporteerd. Vanwege het intensieve reizigersverkeer kan de medicus practicus dan ook nog steeds geconfronteerd worden met de endemische treponematosen, framboesia tropica in het bijzonder.

## Summary

*Yaws*, caused by *Treponema pallidum* subspecies *pertenue*, is a chronic infectious disease, found in humid tropical rural regions, 'where highways end'. In contrast with transmission by sexual contact in venereal syphilis, yaws is transmitted by non-sexual skin-to-skin contact, mainly among toddlers and infants.

As a result of large mass treatment campaigns, executed in the 1950's and 1960's, the prevalence of yaws and the other endemic treponematoses (pinta and endemic syphilis) has been greatly reduced. However, resurgence of yaws has been reported in the 1980's. As a consequence, due to the trends in migration and travelling nowadays, the medical profession outside the endemic regions could be confronted with endemic treponematoses such as yaws.

**framboesia tropica -  
treponematosen - syfilis -  
Treponema pertenue**

## WHO-CAMPAGNES

In de jaren vijftig en zestig werden zogenaamde massacampagnes uitgevoerd, speciaal gericht tegen de endemische treponematosen. Deze campagnes, onder leiding van de WHO (World Health Organization) en de UNICEF (United Nations Children's Fund) vormen een belangrijk succes in de geneeskunde van de twintigste eeuw. Het aantal infectieuze gevallen van framboesia tropica werd drastisch gereduceerd. Helaas werd de transmissieketen niet geheel doorbroken; de ziekte komt nog steeds voor. Recentelijk werd melding gemaakt van een opmerkelijke uitbreiding van het aantal ziektegevallen van framboesia tropica (yaws, pian, paru, parangi, buba,

bouba, patek) in tropische gebieden, met name in Afrika en Zuid-Oost Azië.<sup>1-4</sup> In sommige tropische landen, zoals Ghana, is het aantal kinderen met infectieuze huidlesies zelfs groter dan voor de massacampagnes.<sup>2</sup>

## KLINISCH BEELD

Vroege framboesia tropica (de combinatie van voorheen de primaire en secundaire framboesia) wordt met name gekenmerkt door huidafwijkingen. Bij late framboesia tropica (tertiaire en laat latente stadium) kunnen verminkingen voorkomen. Het optreden van mutilaties (handicaps) kan worden voorkomen indien de ziekte in een vroege fase wordt behandeld.



Zoals bij de venerische syfilis kunnen ook bij framboesia tropica latentieperiodes worden onderscheiden.

Men neemt aan dat bij de endemische nonvenerische treponematosen geen aantasting van het zenuwstelsel en hart en bloedvaten voorkomt. Ook zou een congenitale vorm van framboesia tropica niet bestaan. De discussie hierover is echter nog niet gesloten.<sup>5</sup> Onlangs werd melding gemaakt van het voorkomen van atypische vormen van framboesia tropica ('attenuated' yaws)<sup>6</sup> en endemische syfilis.<sup>7</sup> Tevens kunnen de late manifestaties van framboesia tropica vele andere aandoeningen imiteren. Door deze valkuilen in de diagnostiek worden bij de diagnose de endemische treponematosen, zoals bijvoorbeeld framboesia tropica, niet voldoende in overweging genomen.

## DIAGNOSTIEK

Voor de diagnose zijn klinische verschijnselen, epidemiologische en geografische informatie van belang. Er bestaan belangrijke klinische en epidemiologische verschillen tussen de verschillende treponematosen (tabel 2).<sup>1,3,7</sup> Ook heden ten dage zijn de verschillende treponematosen echter niet van elkaar te onderscheiden met behulp van treponemale serologische testen zoals de *Treponema pallidum* Haemagglutination Assay (TPHA) en Fluorescent Treponemal Antibody-Absorbed (FTA-ABS)-test, en non-treponemale serologische testen zoals de Rapid Plasma Reagin (RPR)-test en Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)-test. Deze testen zijn niet subspecies-specifiek, dat wil zeggen deze zijn niet in staat om de diverse treponematosen te onderscheiden. Doordat de voor de mens pathogene treponemen *in vitro* niet te kweken zijn, wordt onderzoek sterk bemoeilijkt.

Onlangs werd gemeld dat differentiatie tussen *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* en *Treponema pallidum* subspecies *pertenue* op DNA-niveau mogelijk is met behulp van de 'polymerase chain reaction' (PCR)-techniek.<sup>8</sup> Of dit voldoende zal zijn voor de ontwikkeling van een subspecies-specifieke test moet worden afgewacht. Een dergelijke test zou van groot belang zijn voor een juiste diagnose voor de individuele patiënt, als ook voor een goede epidemiologische surveillance.

## THERAPIE

In de jaren twintig beschreef Hermans salvarsan als zijnde het beste therapeuticum voor de behandeling van framboesia tropica.<sup>9</sup> Tegenwoordig beschikken we (helaas niet overal) over de penicillines. Gelukkig werd resistentie van treponemen ten opzichte van penicilline bij de behandeling der treponematosen nog niet gerapporteerd. Voortdurende waakzaamheid blijft echter geboden. De door de WHO voorgestelde behandeling van framboesia tropica luidt als volgt: voor alle patiënten en contacten tot 10 jaar, 600.000 units benzathine-penicilline, intramusculair toegediend; voor patiënten en contacten boven de 10 jaar

Venerische syfilis	<i>Treponema pallidum</i> subspecies <i>pallidum</i>
Framboesia tropica	<i>Treponema pallidum</i> subspecies <i>pertenue</i>
Endemische syfilis	<i>Treponema pallidum</i> subspecies <i>endemicum</i>
Pinta	<i>Treponema carateum</i>

werd een tweevoudige dosis voorgesteld, namelijk 1.200.000 units i.m.<sup>1</sup>

In de praktijk zal buiten endemische gebieden frequent overgegaan worden tot een zekerheidsbehandeling als voor venerische syfilis, aangezien de juiste diagnose niet altijd met zekerheid gesteld kan worden.

## SURVEILLANCE

Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat de endemische treponematosen nog lang niet zijn uitgeroeid. In sommige gebieden wordt zelfs een toename waargenomen (met name in de Sahellanden). De aandoeningen kunnen weer worden verspreid naar 'onbesmette' gebieden.

Tabel 2. Enige bijzonderheden betreffende de treponematosen

	Venerische syfilis	Framboesia	Endemische syfilis	Pinta
infectiebron	sekspartner	school/huis/ speelcontact	school/huis	sociaal
leeftijdscategorie	volwassenen	2-15 j	2-15 j	10-30 j
klimaatype	alle	vochtig/ warm	droog/ warm	droog/ warm
Genitale lesies (vroeg stadium)	vaak	zeldzaam	zeldzaam	zeer zelden
Neurologische afwijkingen	soms	neen?	neen?	?
Cardiovasculaire afwijkingen	soms	neen?	neen?	?
Congenitale vorm	soms	neen?	neen?	?



Uitbreiding van de framboesia-tropica-endemie zal dan ook door serologisch onderzoek moeten worden afgebakend. Voor de bestrijding van framboesia is de prevalentie van patiënten met klinisch actieve huidlesies van groot belang. Aan de hand van deze gegevens kan tot een juiste strategie worden gekomen, ter onderbreking van de transmissie. Van groot belang is dat niet alleen patiënten met actieve klinische symptomen worden behandeld, maar ook de incuberende en latente infecties, ter eliminatie van het treponemale reservoir (re-infectie risico) binnen een bepaalde populatie. Lokale surveillance blijft noodzakelijk, gedurende vele jaren.

Vanwege het intensieve reizigersverkeer kan framboesia tropica ook buiten de endemische gebieden voorkomen. Aangezien men buiten deze gebieden niet frequent met dit ziektebeeld wordt geconfronteerd, kan dit diagnostische problemen op-

leveren.<sup>10,11</sup> Buiten endemische gebieden blijft waakzaamheid geboden. Niet elke positieve uitslag in treponemale en/of nontreponemale reacties bij patiënten afkomstig uit endemische gebieden duidt op een venerische treponemale infectie. Het is belangrijk te beseffen dat wanneer een nonvenerische treponematose ten onrechte gediagnostiseerd wordt als venerische syfilis, dit verstrekende gevolgen kan hebben in de sociale context voor de patiënt en zijn of haar familie.

### SLOTOPMERKING

Heden ten dage staat de venerische syfilis weer volop in de belangstelling, onder andere vanwege problemen met de interpretatie van het klinisch beeld van syfilis en interpretatie van treponemale serologische testuitslagen bij HIV (human immunodeficiency virus)-seropositieven of

patiënten lijdende aan AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). Er zijn voorstellen gedaan om het beleid ten aanzien van de behandeling en follow-up van patiënten met syfilis te wijzigen. Het laatste woord is hierover nog niet gesproken. Tot dusverre verschenen nog geen publicaties over HIV-infecties bij patiënten lijdende aan endemische treponematosen. Vooral nog valt dit ook niet te verwachten, gezien de verschillende distributie van deze ziekten in de wereld. Framboesia tropica blijft nog steeds, evenals de andere endemische treponematosen, een ziekte die voorkomt 'daar waar de grote weg ophoudt'. Echter, gerealiseerd dient te worden dat framboesia 'terug is van weggeweest'.

In een volgend artikel zal nog verder worden ingegaan op de verspreiding van de endemische treponematosen in de wereld, en de klinische uitingsvormen van deze aandoeningen.

### LITERATUUR

1. Perine PL, Hopkins DR, Niemel PLA, et al. Handbook of Endemic Treponematoses: Yaws, Endemic Syphilis, and Pinta. World Health Organization, Geneva, 1984.
2. Programme for the Control of the Endemic Treponematoses. World Health Organization. VDT/EXBUD/ 87.1; August 1987.
3. Engelkens HJH, Jubianto Judanarso, Oranje AP, et al. Yaws. *Int J Dermatol (ter perse)*.
4. Engelkens HJH, Jubianto Judanarso, Sluis JJ van der, et al. Disseminated early yaws: report of a child with a remarkable genital lesion mimicking venereal syphilis. *Pediatr Dermatol* 1990; 7: 60-2.
5. Román GC, Román LN. Occurrence of congenital, cardiovascular, visceral, neurologic, and neuro-ophthalmologic complications in late yaws: a theme for future research. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 760-70.
6. Niemel PLA, Brunings EA, Menke HE. Attenuated yaws in Surinam. *Brit J Vener Dis* 1979; 55: 99-101.
7. Engelkens HJH, Niemel PLA, Sluis JJ van der, et al. Pinta and endemic syphilis. *Int J Dermatol (ter perse)*.
8. Noordhoek GT, Wieles B, Sluis JJ van der, et al. Polymerase chain reaction and synthetic DNA probes: a means of distinguishing the causative agents of syphilis and yaws? *Infect Immun* 1990; 58: 2011-3.
9. Hermans EH. Framboesia tropica. Dissertatie 1928, Leiden.
10. Klokke AH. De verdwenen, endemische framboesia; omzien in verwondering. *Ned Tijdschr Geneesk* 1978; 122: 257-60.
11. Engelkens HJH, Oranje AP, Stolz E. Early yaws, imported in the Netherlands. *Genitourin Med* 1989; 65: 316-8.

# CONTACTALLERGIE VOOR IMIDAZOLIDINYLUREUM (GERMALL 115®)

P.A.F.A. van Neer, A.M.J. van der Kley,  
Academisch Ziekenhuis, Maastricht.

## CASUS

Een 47-jarige vrouw bezocht onze polikliniek in verband met sinds twee maanden bestaande jeukende dermatose, gelokaliseerd op de armen, de onderbenen en in mindere mate op de romp. Anamnestic waren er aanwijzingen voor een atopische constitutie.

Bij inspectie van de huid bleek er sprake van een forse xerosis, met name aan de extremiteiten. Onder de diagnose eczema asteatoticum werd patiënte behandeld met emollientia en werd zeepbeperking geadviseerd. Patiënte startte met het gebruik van enkele 'hypo-allergene' verzorgingsproducten.

Ondanks bovengenoemde adviezen bleven de klachten bestaan. Een contactallergisch eczeem of constitutioneel eczeem werd overwogen.

## Samenvatting

*Er wordt een patiënte beschreven met een contactallergie voor 'hypo-allergene' shampoo en bodymilk, veroorzaakt door het conserveermiddel imidazolidinylureum (Germall 115®). Plakproeven waren positief voor imidazolidinylureum 2% in water, maar negatief voor imidazolidinylureum 2% in vaseline. De patiënte was niet allergisch voor formaldehyde. Contactallergie voor imidazolidinylureum, dat frequent in verzorgingsproducten is verwerkt, komt in Europa relatief weinig voor. Er wordt een overzicht van de relevante literatuur gegeven. Het lijkt aan te bevelen plakproeven met imidazolidinylureum 2% te verrichten in een waterige oplossing.*

## Summary

*A case of contact allergy to imidazolidinyl urea (Germall 115®) in a 'hypo-allergenic' brand of cosmetics is described. A positive patch test was found to imidazolidinyl urea 2% in water; a negative patch test was found to imidazolidinyl urea 2% in vaseline. The patient was not allergic to formaldehyde. Contact allergy to the preservative imidazolidinyl urea occurs infrequently in Europe. A review of the relevant literature is given. It seems preferable to use water as vehiculum for patch testing with imidazolidinyl urea.*

**imidazolidinylureum - contactallergie - Germall 115® - cosmetica**

Aanvullend onderzoek toonde een normaal IgE en negatieve RAST op inhalatie-allergenen. Allergologisch onderzoek werd verricht (tabel 1).

Het intracutaan allergologisch onderzoek (inhalatie-allergenen) was

negatief. Epicutaan allergologisch onderzoek (Europese standaardreeks, textielappret stoffen, kleurstoffen, uitwendige medicamentenreeks, corticosteroidenreeks, metalenreeks alsmede eigen cosmetica-producten) leverde positieve reacties op voor haar shampoo (48u: 1+; 72u: 2+) en haar bodymilk van hetzelfde merk (48u: 1+; 72u: 2+). Epicutaan onderzoek met de uitgesplitste bestanddelen van zowel de shampoo als de bodymilk leverde een positieve reactie op voor imidazolidinylureum 2% in water (72u: 2+). Plaktesten met imidazolidinylureum 2% in vaseline en formaldehyde waren negatief. Patiënte was dus allergisch voor imidazolidinylureum, een conserveringsmiddel dat in haar 'hypo-allergene' producten verwerkt bleek te zijn. Zij werd geadviseerd de 'hypo-allergene' producten niet meer te gebruiken, waarna de klachten verbeterden.

Tabel 1  
Allergologisch onderzoek

<b>Intracutaan</b>	
inhalatie-allergenen	negatief
<b>Epicutaan</b>	
Europese standaardreeks	negatief (incl. formaldehyde)
textielappret stoffen	negatief
kleurstoffen	negatief
uitwendige medicamenten	negatief
corticosteroidenreeks	negatief
metalen	negatief
eigen stoffen	
- shampoo	48u 1+, 72u 2+
- bodymilk	48u 1+, 72u 2+
bestanddelen shampoo en bodymilk	
- imidazolidinylureum 2% water	72u 2+
- imidazolidinylureum 2% vaseline	negatief



BESPREKING

Imidazolidinylureum (Germall 115®) is een conserveringsmiddel dat niet toxisch is en effectief is tegen zowel Gram+ als Gram- bacteriën.<sup>1</sup> In de Verenigde Staten is imidazolidinylureum, op de parabenen na, het meest frequent gebruikte conserveringsmiddel in cosmetica.<sup>2</sup> Gebruikscijfers in Europa zijn niet bekend.

Contactallergieën voor shampoos en andere 'rinseoff'-produkten komen weinig voor.<sup>3</sup> Contactallergie voor imidazolidinylureum komt in Europa relatief weinig voor. De prevalentie van Germall 115®-contactallergie onder patiënten verdacht voor contactallergisch eczeem was <1% in respectievelijk Engeland,<sup>4</sup> de V.S.,<sup>5</sup> België<sup>6</sup> en Nederland.<sup>7</sup>

De 'hypo-allergene' verzorgingsprodukten van patiënte bevatten imidazolidinylureum als conserveringsmiddel. Aanvankelijk werd diazolidinylureum (0,3%) als conserveringsmiddel gebruikt in deze produkten. Deze concentratie werd verlaagd tot 0,1% na het optreden van contactallergieën voor diazolidinylureum.<sup>8</sup> Naderhand is men overgestapt op imidazolidinylureum omdat dit minder allergeen zou zijn.<sup>9</sup>

Imidazolidinylureum is een formaldehyde-releaser, zodat een contactallergie voor het conserveermiddel kan berusten op een (verborgen) formaldehyde-allergie.<sup>10</sup> Contactallergie voor imidazolidinylureum wordt echter vaker zonder formaldehyde-allergie gezien dan met formaldehyde-allergie.<sup>10</sup> Wellicht is de concentratie vrije formaldehyde in pro-

dukten geconserveerd met imidazolidinylureum te gering om sensibilisatie te veroorzaken.<sup>11</sup> Een bekende kruisreactie die kan optreden bij patiënten met imidazolidinylureum-allergie is allergie voor diazolidinylureum.<sup>12</sup> Dit conserveringsmiddel is eveneens een formaldehyde-releaser. Deze kruisallergie kan ook omgekeerd voorkomen.<sup>5</sup> Onze patiënte is niet getest met diazolidinylureum.

Positieve plakproeven met imidazolidinylureum zijn verkregen met zowel vaseline<sup>4,7</sup> als water<sup>6,8</sup> als vehiculum. Deze casus illustreert dat bij plakproeven met imidazolidinylureum bij voorkeur water als vehiculum gebruikt moet worden. Fousseureau deed dezelfde suggestie.<sup>13</sup>

LITERATUUR

1. Cronin E. Contact dermatitis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980: 703.
2. Decker RL Jr. Frequency of preservative use in cosmetic formulas as disclosed to FDA 1984. *Cosmetics and Toiletries* 1985; 100: 65-8.
3. Nater JP, Groot AC de. Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology, 2nd edition. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1985.
4. Ford GP, Beck MH. Reactions to quaternium 15, bronopol and germall 115 in a standard series. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 271-4.
5. Fisher AA (ed.). Contact dermatitis, 3rd edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986: 576-7.
6. Dooms-Goossens A, Boulle K de, Dooms M, et al. Imidazolidinyl urea dermatitis. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 322-4.
7. Groot AC de, Weyland JW, Bos JD, et al. Contact allergy to preservatives (I). *Contact Dermatitis* 1986; 14: 120-2.
8. Groot AC de, Bruynzeel DP, Jagtman BA, et al. Contact allergy to diazolidinyl urea (Germall II). *Contact Dermatitis* 1988; 18: 202-5.
9. Jordan WP. Human studies that determine the sensitizing potential of haptens. Experimental allergic contact dermatitis. *Dermatologic Clinics* 1984; 2: 533-8.
10. Groot AC de, Weyland JW. Hidden contact allergy to formaldehyde in imidazolidinyl urea. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 124-5.
11. Jordan WP Jr, Sherman WT, King SE. Threshold responses in formaldehyde-sensitive subjects. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 44-8.
12. Kantor GR, Taylor JS, Ratz JL, et al. Acute allergic contact dermatitis from diazolidinyl urea (Germall II) in a hair gel. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 116-9.
13. Fousseureau J, Cavalier C. Water versus petrolatum for testing imidazolidinyl urea. *Contact dermatitis* 1989; 21: 54-5.

# VRAAG EN *antwoord*

Dr. A.C. de Groot, Carolus Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch;  
Dr. J.W. Weyland, Keuringsdienst van Waren, Enschede.

Hoe groot is het gevaar op lokale bijwerkingen van uierzalven en -crèmes, en welke potentiële allergenen bevatten deze produkten?

Uierzalven en -crèmes mogen zich verheugen in een groeiende populariteit. Oorspronkelijk komen deze produkten uit de veterinaire geneeskunde; uierzalven worden gebruikt ter bescherming en ontsmetting van de spenen van melkvee. Omdat de boer bij het aanbrengen van de zalf op de uiers dit middel zelf ook op zijn handen kreeg, en kennelijk met tevredenstellende effecten, werd menselijk gebruik, althans op de boerderij, gewoon. Vermoedelijk door mond op mond reclame en een groot prijsverschil met de reguliere cosmetische crèmes, is snel een aanzienlijke markt ontstaan, zo zelfs dat enkele drogisterij-ketens uierzalven en -crèmes laten produceren, teneinde deze te verkopen als cosmeticum voor humaan gebruik.

De Keuringsdienst van Waren Enschede heeft 27 uierzalven en -crèmes onderzocht (JWW, ongepubliceerde gegevens). Op 9 daarvan stond vermeld dat het produkt voor veterinaire toepassing bedoeld was. Uit de etiketten van de andere produkten bleek dat deze vooral geschikt waren voor ruwe, droge en beschadigde huid; de werking wordt veelal als 'verzachtend, ontsmettend, en beschermend' aangeprezen.

Uit analytisch onderzoek en gegevens verkregen van fabrikanten blijkt dat de voor veterinair gebruik bedoelde uierzalven over het algemeen eenvoudige produkten zijn, veelal variaties op farmaceutische basiszalven. Hieraan worden desinfectantia toegevoegd zoals quaternaire ammoniumverbindingen (cetrimoniumbromide, benzoxoniumchloride) of triclosan, een vliegwerend middel als citronellal, en soms een parfum om de geur van de ingrediënten te maskeren.

De zuiver op de humane markt gerichte uiercrèmes lijken in hun samenstelling veel meer op cosmetische crèmes.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn irritatie en contactallergie. Wat betreft de uierzalven en -crèmes die voor menselijke toepassing bedoeld zijn, kan gesteld worden dat deze bijwerkingen niet vaker zullen optre-

den dan bij reguliere cosmetische middelen. De veterinaire produkten bevatten vaak een relatief hoog percentage desinfectantia zoals quaternaire ammoniumverbindingen, waardoor het gevaar op irritatie (en allergie) wat hoger ligt.

De Keuringsdienst van Waren krijgt gemiddeld slechts eenmaal per jaar een klacht over een (naderhand ook be- wezen) allergische reactie op een uierzalf of -crème. Relatief vaak was het desinfectans benzoxoniumchloride de oorzaak.<sup>1,2</sup> Andere aangetoonde allergenen waren bro-nopol, allantoine, het parfum en (eenmaal) Perubalsem.

In 10 jaar werd door een van ons (ACdG) slechts viermaal een allergie voor een uierzalf en -crème aange-toond, onder meer dan 3000 wegens verdenking op al-lergie geteste personen.

Deze gegevens suggereren dat met name uierzalven en -crèmes, die speciaal voor menselijk gebruik samen-gesteld zijn, relatief veilige produkten zijn. Vanwege de hoge concentraties van desinfecterende middelen kun-nen de produkten die eigenlijk voor toepassing op die-ren bedoeld zijn, beter niet langdurig op grotere opper-vlakten van de huid van de mens worden aangebracht. De dermatoloog zij erop bedacht dat bij plakproeven met deze produkten toxische (fout-positieve) reacties kunnen optreden, met name als zij quaternaire ammoni-umverbindingen bevatten. Een merk uierzalf bevat 0,3% benzoxoniumchloride, dat al in een veel lagere concen-tratie van 0,1% fout-positieve reacties zal induceren.<sup>1,2</sup> De vaak gehoorde opvatting dat uierzalven en -crèmes hormonen bevatten is onjuist.

## LITERATUUR

1. Groot AC de, Conemans J, Liem DH. Contact aller-gy to benzoxonium chloride (Bradophen). *Contact Dermatitis* 1984; 11: 324-5.
2. Bruynzeel DP, Groot AC de, Weyland JW. Contact allergy to lauryl pyridinium chloride and benzoxo-nium chloride. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 41-2.

Deze vraag en dit antwoord worden (in een iets gewijzigde vorm) ook gepubliceerd in *Vademecum* (permanente nascholing voor huisartsen).



# VERENIGINGS *nieuws*

## MEDEDELINGEN VAN DE COMMISSIE CONTACT- DERMATOSEN

### - Kathon CG in cosmetische produkten

In het Bulletin Contactdermatosen van maart 1989 werden de resultaten gepubliceerd van een enquête onder de leden van de Nederlandse Cosmetica Vereniging over de aan- of afwezigheid van het conserveermiddel Kathon CG in de door hen geproduceerde of geïmporteerde cosmetische produkten. Deze informatie is van praktisch nut gebleken voor patiënten die allergisch zijn voor Kathon CG.

Ofschoon aannemelijk is, dat weinig fabrikanten, gezien de negatieve publiciteit over het middel, Kathon CG zijn gaan gebruiken, zal de lijst toch gedateerd zijn en een update behoeven. Derhalve is de Nederlandse Cosmetica Vereniging opnieuw benaderd voor een enquête, waaraan het bestuur van deze vereniging haar medewerking heeft toegezegd. Aan de hand van de gegevens zal een lijst opgesteld worden van merken en produktlijnen die in geen enkel produkt Kathon CG of methyl(chloor)isothiazolinon van andere herkomst bevatten. Er worden geen specifieke produkten meer opgenomen. De resultaten van de enquête zullen naar verwachting medio 1991 worden gepubliceerd door de Commissie Contactdermatosen.

### - Allergeenvrij schoeisel

Enige tijd geleden hebben wij u geënquêteerd over het probleem van het verkrijgen van allergeenvrij schoeisel voor patiënten met allergisch contacteczeem van de voeten door allergie voor bestanddelen van schoenen. Het doel was met name gegevens te verkrijgen over de omvang van het probleem. Deze gegevens waren gevraagd door de Ziekenfondsraad, die door ons verzocht was te bevorderen dat allergeenvrij schoeisel beschikbaar zou komen voor ziekenfondsverzekerden.

De resultaten van deze enquête waren als volgt:

In totaal werden (slechts) 39 evalueerbare formulieren ontvangen van 48 perifeer werkzame dermatologen. Waar het maatschappen betrof is het aantal nieuwe patiënten per jaar (per formulier) gedeeld door het aantal dermatologen in de maatschap. Het aantal patiënten met schoenallergie werd geschat op gemiddeld 4,3 (166:39), range 1-20. Het aantal van 20 werd eenmaal genoemd, alle andere waren 10 of minder (tabel 1).

Tabel 1.

Stoffen die in de enquête zijn genoemd als oorzaak van schoenallergie

Allergenen	Aantal respondenten/ maatschappen (n=39)
chromaat	37
PTBF formaldehyde-hars	32
MBT + mercapto-mix	10
formaldehyde	10
p-phenyleendiamine	10
thiuram-mix	9
black rubber-mix	8
andere allergenen	3
onbekende allergenen	5

Vierentwintig dermatologen (maatschappen) konden hun patiënten niet aan adequaat allergeenvrij schoeisel helpen. De overigen (met name in het noorden en het oosten) verwezen naar een schoenmaker in Groningen, die veel ervaring heeft met het probleem. Een aantal ziekenfondsen, ook weer met name in het oosten en noorden, is coöperatief, dat wil zeggen zij vergoeden speciaal vervaardigde schoenen.

Een uitgebreider rapport is door de Commissie Contactdermatosen naar de Ziekenfondsraad gezonden met een aantal aanbevelingen.

Op 15 november 1990 ontving de voorzitter van de Commissie Contactdermatosen een brief van de Ziekenfondsraad. De Ziekenfondsraad heeft aan de Staatssecretaris van Volksgezondheid geadviseerd inzake de herziening van de regeling hulpmiddelen AWBZ de limitatieve lijst van hulpmiddelen die voor vergoeding in aanmerking komen, uit te breiden met schoenvoorzieningen -niet zijnde orthesen- bestaande uit verbandschoenen en als nieuwe verstrekking de allergeenvrije schoenen.

Het is op dit moment (21-12-90) echter nog niet zeker of de Staatssecretaris het advies overneemt. De voorgestelde datum van 1 januari 1991 lijkt in ieder geval niet te zijn gehaald.

Wij houden u op de hoogte.

### - European Society of Contact Dermatitis (ESCD)

Voorjaar 1988 werd de ESCD opgericht, met het doel de onderlinge contacten tussen in contactdermatosen geïnteresseerden te bevorderen. Dit gebeurt ondermeer door het organiseren van symposia op de



congressen van de European Academy of Dermatology and Venereology. Om de twee jaar wordt een meerdaags congres georganiseerd. Het eerst komende congres zal gehouden worden in 1992 te Brussel.

Het tijdschrift Contact Dermatitis zal vanaf 1991 het officiële orgaan zijn. Een abonnement op dit tijdschrift is, met aanzienlijke korting, inbegrepen in de lidmaatschapsbijdrage. De lidmaatschapsbijdrage is voor 1991 gesteld op £ 75. Nadere informatie is verkrijgbaar bij de secretaris van de ESCD:

Dr. I.R. White  
Secretary ESCD  
St John's Dermatology Centre  
St Thomas's Hospital  
London SE1 7EH  
England

of bij:

Dr. D.P. Bruynzeel  
Treasurer ESCD  
afd. Allergologie/Arbeidsdermatologie  
Vrije Universiteit Academisch Ziekenhuis  
De Boelelaan 1117  
1081 HV Amsterdam

*Dr. A.C. de Groot,  
dr. D.P. Bruynzeel.*

sus in de toekomst een meer praktisch karakter te gaan geven (workshops) en dientengevolge uit te breiden naar drie dagen. Ook een geleidelijke uitbreiding van de samenwerking met de Belgische dermatologen is een belangrijke zaak. In de toekomst hopen wij tot een volledig gezamenlijke Belgische/Nederlandse nascholing te komen.

Met ingang van de nascholing van 1990 werd een bewijs van deelname aan de deelnemers verstrekt. In de toekomst moet gezien worden of er tot vormen van evaluatie, kwaliteitsbewaking en accreditering van de nascholing in de dermatologie en venereologie overgegaan dient te worden.

*Dr. A. P. Oranje*

## MEDEDELINGEN VAN DE NASCHOLINGSCOMMISSIE

- Sinds 1975 worden er door de Nascholingscommissie van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie nascholingscursussen georganiseerd. Aanvankelijk was dat eens in de twee tot drie jaar. Tegenwoordig is er een jaarlijkse nascholingscursus, die 2 dagen duurt. Daarnaast is er een themadag in het voorjaar. De nascholingsactiviteiten zijn primair bedoeld voor de dermatologen in de perifere praktijk. Wij stellen ons tot doel het totale vakgebied van de dermatologie en venereologie te belichten in een periode van 5 jaar. Vooral nieuwe aspecten zullen de revue passeren.

De nascholingscommissie bestaat uit 6 leden, waarvan er drie om de 2 jaar aftreden. Een verdere uitbreiding van de nascholing maakt het organiseren van de activiteiten intensiever. Wij overwegen om de najaarscur-



# referaten

## GENEZING VAN PSORIASIS NA BEENMERGTRANSPLANTATIE

De cellulaire immuniteit speelt een belangrijke rol bij de pathogenese van psoriasis. Histologisch wordt een lymfocytair infiltraat in de huid gezien, voornamelijk bestaande uit T-helpercellen. Zeer waarschijnlijk spelen ook circulerende lymfocyttaire subpopulaties een rol.

Eedy en medewerkers beschrijven een 36-jarige man met een ernstige vorm van psoriasis gedurende 20 jaar (erythrodermieën, MTX-behandelingen, ziekenhuisopnames, enz). Na een allogene beenmergtransplantatie voor acute myelogene leukemie verdween de psoriasis volledig.

Deze patiëntengeschiedenis ondersteunt de hypothese dat beenmerg-afhankelijke lymfocyten een centrale rol spelen bij het ontstaan van psoriasis. Een belangrijke kanttekening die men bij deze casus kan plaatsen, is het gegeven dat de patiënt samen met de beenmergtransplantatie ook een totale lichaamsbestraling onderging. De betekenis hiervan is onduidelijk. Voorafgaande aan de beenmergtransplantatie ontving de patiënt diverse kuren chemotherapie die weliswaar de AML tijdelijk in remissie brachten, maar nauwelijks effect sorteerden met betrekking tot de ernst van zijn psoriasis.

Jowitt en Liu Yin beschrijven een analoge ervaring bij een 35-jarige patiënt met psoriasis en arthropathie. Na beenmergtransplantatie voor een chronische granulocyttaire leukemie kwam de psoriasis arthropathica volledig in remissie.

*F.H.J. Rampen*

### LITERATUUR

1. Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM, et al. Clearance of severe psoriasis after allo-

genic bone marrow transplantation. *Br Med J* 1990; 300: 908.

2. Jowitt SN, Liu Yin JA. Psoriasis and bone marrow transplantation. *Br Med J* 1990; 300: 1398-9.

## TOXICITEIT VAN CICLOSPORINE

Over het nut van het bepalen van de bloedspiegels van ciclosporine, ten einde het effect van een psoriasisbehandeling en de ernst van een eventuele nefrotoxiciteit te kunnen voorspellen, lopen de meningen uiteen. Feutren et al. reageren in de *Lancet* op een overzichtsartikel van Bos et al. waarin het belang van een maandelijkse bepaling van de ciclosporineconcentratie in het bloed bij low-dose-behandeling van psoriasis wordt benadrukt.<sup>1,2</sup> Feutren et al. vonden geen significante correlatie tussen de ciclosporinespiegels en de effectiviteit van de behandeling (PASI-score). Ook werd geen verband aangetoond tussen de ciclosporinespiegels en de serumcreatininewaarden. De auteurs stellen dat de effectiviteit van de behandeling en eventuele nierfunctiestoornissen op eenvoudige wijze geëvalueerd kunnen worden (klinisch beeld; serumcreatinine) en dat routinebepaling van de ciclosporineconcentraties nauwelijks een extra voorspellende waarde heeft.

*F.H.J. Rampen*

### LITERATUUR

1. Feutren G, Friend D, Timonen P, Laburte C. Cyclosporin monitoring in psoriasis. *Lancet* 1990; 335: 866-7.
2. Bos JD, Meinardi MMHM, Joost T van, et al. Use of cyclosporin in psoriasis. *Lancet* 1989; ii: 1500-2.

# agenda 1991

- |                  |   |                  |   |
|------------------|---|------------------|---|
| <i>Datum</i>     | 2-6 april 1991                                    | <i>Datum</i>     | 5-7 september 1991  |
| <i>Plaats</i>    | Bordeaux (Arcachon)                               | <i>Plaats</i>    | Kuala Lumpur, Maleisië  |
| <i>Onderwerp</i> | Kinderdermatologie                                | <i>Onderwerp</i> | 7th I.U.V.D.T. Regional Conference on Sexually Transmitted Diseases   |
| <i>Datum</i>     | 14-16 april 1991                                  | <i>Datum</i>     | 8-11 september 1991   |
| <i>Plaats</i>    | Amsterdam   | <i>Plaats</i>    | Amsterdam   |
| <i>Onderwerp</i> | Hands-on workshop of Phlebology and Sclerotherapy | <i>Onderwerp</i> | European Society for Pigment Cell Research, 3rd annual meeting        |
| <i>Datum</i>     | 20 april 1991                                     | <i>Datum</i>     | 29 september-4 oktober 1991   |
| <i>Plaats</i>    | Amsterdam   | <i>Plaats</i>    | Rotterdam   |
| <i>Onderwerp</i> | Wetenschappelijke vergadering AMC                 | <i>Onderwerp</i> | Medart International, First Congress on Arts Medicine                 |
| <i>Datum</i>     | 11 mei 1991                                       | <i>Datum</i>     | 3-5 oktober 1991  |
| <i>Onderwerp</i> | Assistentendag                                    | <i>Plaats</i>    | Groningen   |
| <i>Datum</i>     | 30 mei-1 juni 1991                                | <i>Onderwerp</i> | International Symposium on Irritant Contact Dermatitis                |
| <i>Plaats</i>    | Amsterdam   | <i>Datum</i>     | 10-13 oktober 1991  |
| <i>Onderwerp</i> | North Sea Meeting on Venous Diseases              | <i>Plaats</i>    | Athene  |
| <i>Datum</i>     | 13-15 juni 1991                                   | <i>Onderwerp</i> | 2nd Congress European Academy of Dermatology and Venereology          |
| <i>Plaats</i>    | Lübecke, Duitsland                                | <i>Datum</i>     | 26-31 juli 1992   |
| <i>Onderwerp</i> | 12e Colloquium Int. Soc. of Dermapathology        | <i>Plaats</i>    | München, Sheraton Hotel   |
|                  |   | <i>Onderwerp</i> | XIII Nascholingsweek voor praktische dermatologie en venerologie 1992 |