

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

OUDE PROEFSCHRIFTEN

Een onderzoek bij allergische huidverschijnselen veroorzaakt door sulfapraeparaten, Th. J. van Vloten, 1950

W.A. van Vloten

Lid Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

Correspondentieadres:

Willem van Vloten

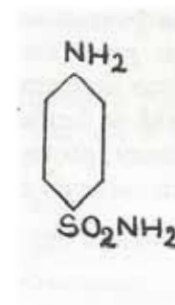
E-mail: w.a.vanvloten@wxs.nl

Theodoor Jan van Vloten promoveerde op 8 juni 1950 bij prof. dr. J.R. Prakken aan de Universiteit van Amsterdam op *Een onderzoek van allergische huidverschijnselen veroorzaakt door sulfapraeparaten.*

BEGIN

In 1936 kwam het chemotherapeuticum prontosil voor systemische behandeling van streptokokken- en stafylokokkeninfecties in de handel. Het was het begin van de antibioticarevolutie. De werkzame stof was het reeds lang bekende sulfanilamide. In de loop van de jaren werden veel derivaten hiervan ontwikkeld. Slechts enkele daarvan bleken een therapeutische waarde te hebben. Tijdens de Tweede Wereldoorlog werden sulfapreparaten veelvuldig toegediend aan soldaten met infecties. In Nederland werden vooral sulfathiazol, sulfadiazine en sulfapyridine gebruikt.

Vanaf 1938 werd ook de uitwendige behandeling met deze stoffen gepropageerd voor de behandeling van pyodermiën, furunculose en abscessen. De werking berustte op de bacteriostatische werking van de sulfonamidepreparaten. Later werden ook huidafwijkingen behandeld waarbij bacteriën slechts een secundaire rol speelden. Ook werden sulfonamiden als profylacticum gebruikt in huidcrèmes, scheerzeep en mondwaters.



Sulfanilamide.

Als bijwerking werden bij inwendig gebruik vluchtige exanthenen gezien, bij uitwendig gebruik konden eczematuze huidverschijnselen optreden.

VRAAGSTELLING

Het doel van het onderzoek was na te gaan in hoeverre de huidverschijnselen, die worden gezien in aansluiting op een in- of uitwendige behandeling met sulfonamiden, kunnen berusten op een allergie.

OPZET VAN HET ONDERZOEK

Patiënten die na gebruik van sulfonamide huiduitslag ontwikkelden, werden onderzocht met lapjesproeven (epicutane allergietesten, patch tests). Bij meer exanthemateuze huidafwijkingen werd onderzoek gedaan met intradermale tests. Ook werden patiënten onderzocht met chemisch verwante stoffen. Daarnaast werd een poging gedaan om antilichamen aan te tonen bij patiënten met positieve resultaten van lapjesproeven.

Beschreven wordt hoe lapjesproeven uitgevoerd en beoordeeld dienen te worden. Belangrijk is ook

onderscheid te maken tussen een allergische en een toxische reactie. Klinisch en histologisch is dit onderscheid meestal wel mogelijk.

ONDERZOEK

Het onderzoek betrof patiënten die, ten gevolge van in- of uitwendig gebruik van sulfonamidepreparaten, huidverschijnselen hadden gekregen. De groep patiënten bestond uit 27 mannen (22-74 jaar) en 16 vrouwen (20-56 jaar). De ziektegeschiedenissen worden uitvoerig beschreven. De lapjesproef en de orale proef werden gebruikt, en er werd onderzoek gedaan naar de passieve overdracht van antilichamen.

Als voorbeeld wordt hier een van de patiënten beschreven uit het onderzoek. Het betrof een man van 59 jaar aan wie in 1946 voor een eczeem aan het linker oor een 6% sulfanilamidezalf werd voorgeschreven gedurende veertien dagen. Hierop volgde gedurende 2,5 dag totaal tien sulfathiazoltabletten en een maand daarna 3% sulfanilamidezalf gedurende een week. Hij verdroeg dit goed, zonder reacties. In april 1949 kreeg hij voor een geïnfecteerd eczeem aan het been zes percocidtabletten per dag. Na hiervan twintig tabletten te hebben gebruikt, ontstond een dermatitis over het gehele lichaam, die vooral aan het gezicht en onderarmen een sterk erythemateus karakter had (fotosensibiliteit).



Foto 1.

Sulfonamide overgevoelighed met fotosensibiliteit. Zie blz. 63

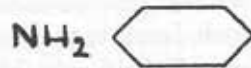
DE LAPJESPROEF

Om na te gaan welke onderdelen van sulfonamidemoleculen reacties oproepen, werden 22 stoffen vergeleken in de lapjestest. Deze stoffen zijn in te delen in de volgende groepen: a) sulfonamidederivaten, afgeleid van sulfanilzuur; b) anesthetica, afgeleid van para-aminobenzoëzuur; c) arsenobenzolen, afgeleid van arsanilzuur; d) kleurstoffen; e) aromatische aminen met oxygroep; f) alifatische aminen; g) cyclische verbindingen, zonder aminogroepen.

Het onderzoek had drie doelen;

1. **Nagaan of er groepsovergevoeligheid bestaat**
 Groepsovergevoeligheid werd vooral gevonden bij patiënten waarbij met minstens twee derivaten een positieve reactie werd verkregen, voornamelijk met sulfanilamide, sulfathiazol en sulfanilzuur. In de meeste gevallen werd groepsovergevoeligheid aangetoond, daarnaast bleek er een individuele factor te zijn. Iedere patiënt ontwikkelde zijn eigen overgevoeligheid.

2. **Het bepalen van kruisreacties met chemisch verwante stoffen**
 De resultaten van dit onderzoek bevestigen een kruisovergevoeligheid voor stoffen met andere farmacologische eigenschappen, waarmee de patiënt niet van tevoren in contact is geweest. De positieve huidhuidreacties kunnen ontstaan door een zekere verwantschap in de chemische structuur met sulfonamiden. Het onderzoek toonde aan dat het sensibiliserend deel van het molecuul bestaat uit de NH₂-groep gebonden aan een benzeenring.



Heronderzoek na ongeveer 1,5 jaar van patiënten met sulfonamideovergevoeligheid gaf aan dat het hierbij om een sensibilisatie gaat voor delen van het sulfonamidemolecuul. Het veranderde reactievermogen van de huid (door sensibilisatie) blijft dus bestaan.

3. **Controleren van de huidreacties bij dezelfde patiënt na lange tijd**
 Onderzoek naar passieve overdracht van antilichamen werd bij elf patiënten uitgevoerd waarbij op grond van de klinische verschijnselen passieve overdracht mogelijk leek. Alle resultaten waren echter negatief. Het was dus niet mogelijk antistoffen passief over te dragen.

Histologisch onderzoek van positieve lapjesproeven gaf een beeld van acuut eczeem hetgeen bij een allergische reactie is te verwachten. Achromie, een teken van oppervlakkige necrose bij een toxische reactie, ontbreekt in de onderzochte preparaten.



In alle gevallen is in de dermis een haardsgewijs gelokaliseerde spongiose aanwezig. Hierbij heeft dit soms geleid tot het ontstaan van grote vesiculae. Er is een wisselend infiltraat van lymfocyten en leukocyten in de dermis aanwezig. Eosinofiele cellen komen sporadisch voor. Parakeratose kwam in de onderzochte preparaten niet voor, dit ontstaat veelal pas na enkele dagen.

CONCLUSIES

Sensibilisatie door sulfonamidepreparaten kan optreden na uit- en of inwendige toediening. Is door uitwendig gebruik de huid gesensibiliseerd dan kunnen bij inwendig gebruik na korte tijd huidafwijkingen ontstaan.

Door de groeps- en kruisovergevoeligheid kunnen huidreacties door gebruik van procaïne-penicilline bij sulfa-overgevoelige patiënten verwacht worden.

CV

Th. J. van Vloten (1912-1995), mijn vader, vertrok na zijn studie geneeskunde aan de UVA met zijn echtgenote (ook arts) naar Nederlands-Indië om in Bandung samen een algemene praktijk te beginnen. Tijdens de Japanse bezetting verbleef hij als krijgsvangene in Thailand. Zijn vrouw werd met twee kinderen geïnterneerd in verschillende jappenkampen op Java. Na terugkeer in Nederland in 1947 begon hij in Amsterdam in het Binnengasthuis met de specialisatie tot dermatoloog. Na zijn promotie begon hij een praktijk in Haarlem, deels thuis en deels in het Diaconessenhuis aan de Hazepaterslaan. Later werd dit het Spaarne Ziekenhuis.