

## ERNSTIGE BLOEDARMOEDE DOOR EEN ONGEWONE OORZAAK

In zijn klinische les „Ernstige bloedarmoede door een ongewone oorzaak” beschrijft collega VERLOOP (1971) een patiënte met een ernstige ijzerebrek-anemie, veroorzaakt doordat zij bij zichzelf gedurende vele jaren aderlatingen had verricht. Andere mogelijkheden van chronisch bloedverlies (o.a. uit de tractus digestivus) konden volgens schrijver bij patiënte worden uitgesloten, omdat de benzidine-reactie in de faeces negatief was en er bij het röntgenonderzoek geen afwijkingen waren gevonden.

Deze gevolgtrekking van de schrijver is m.i. niet juist; dergelijke conclusies hebben in het verleden, en waarschijnlijk ook thans nog, dikwijls tot het missen van de juiste diagnose geleid. Ook bij een negatieve benzidine-reactie in de faeces, en bij het negatief uitvallen van het röntgenonderzoek van de tractus digestivus kan ijzerebrek-anemie zijn ontstaan door bloedverlies via de tractus digestivus.

In dit Tijdschrift werden 14 patiënten beschreven met een ernstige ijzerebrek-anemie (STUBBE 1961), waarbij in op één na alle gevallen, een negatieve benzidine-reactie in de faeces werd gevonden. Bij al deze patiënten kon evenwel worden aangetoond dat het gebruik van acetosal zo niet de oorzaak dan toch wel een belangrijke factor bij het ontstaan van de anemie door occult bloedverlies met de faeces was geweest. Geen van deze patiënten had maagklachten, een groot bloedverlies tijdens de menses, of een hemorragische diathese.

Het vinden van een negatieve benzidine-reactie in de faeces moet worden verklaard door het feit dat reeds enkele dagen na het staken van acetosal (hetgeen in de regel bij opname in de kliniek het geval zal zijn) het bloedverlies met de faeces verdwijnt. Hierdoor kan de rol die acetosal bij het ontstaan van de ijzerebrek-anemie heeft gespeeld, worden gemaskeerd en aanleiding zijn tot een langdurige behandeling en ingrijpend onderzoek. Zo hadden 3 van de beschreven patiënten, alvorens de juiste diagnose werd gesteld, vele ijzerinjecties en bloedtransfusies gehad; een meisje van 18 jaar had zelfs een proeflaparotomie ondergaan, waarbij uiteraard niets werd gevonden. Door middel van met <sup>51</sup>Cr gemerkte erythrocyten kon bij deze laatste patiënte worden aangetoond dat het bloedverlies met de faeces tijdens het gebruik van een kleine hoeveelheid acetosal zeer groot kan zijn, nl. 82 ml per dag. De benzidine-reactie in de faeces was evenwel 3 dagen na het staken van het gebruik van acetosal wederom negatief.

JOHN en McDERMOTT (1970) vonden bij alle 15 proefpersonen uit een controlegroep bloedverlies met de faeces door het gebruik van acetosal. Bij 8 van hen bedroeg het bloedverlies zelfs meer dan 5 tot 8 ml per dag. Ook verscheidene andere onderzoekers komen tot soortgelijke waarden. Hieruit volgt dat, ook wanneer het dagelijks bloedverlies niet bijzonder groot is, dit wel degelijk bij een chronisch gebruik van acetosal de oorzaak kan zijn van ijzerebrek-anemie.

Het gebruik (misbruik?) van acetosal is bijzonder groot en waarschijnlijk groter dan van enig ander geneesmiddel. Dikwijls wordt door de patiënt het gebruik hiervan ontkend. Of dit komt door een zekere schroom het toe te geven, omdat de patiënt door zijn omgeving voor het regelmatig gebruik gewaarschuwd was, dan wel doordat de patiënt door gewoonte zich de frequentie van dit gebruik niet meer bewust is of wil zijn, valt moeilijk uit te maken. Is er sprake van een langdurige ziektegeschiedenis ten gevolge van onbegrepen ijzerebrek-anemie en ontkent de patiënt het ge-

bruik van acetosal, dan lijkt een provocatie met acetosal onder de nodige voorzorgsmaatregelen gerechtvaardigd, om na te gaan of werkelijk een belangrijke hoeveelheid bloed verloren gaat.

Collega VERLOOP besluit met de waarschuwing dat men bij een onbegrepen ferriprievie anemie op een ziekelijke zelfmutilering, resulterend in bloedverlies, bedacht moet zijn. Niets is minder waar, doch ook een waarschuwing voor acetosal als veroorzaker van de onbegrepen ijzerebrek-anemie, ook al is de benzidine-reactie in de faeces negatief en ontkent de patiënt het gebruik ervan, was m.i. in deze klinische les zeker op zijn plaats geweest.

Regelmatige acetosalgebruikers, en vooral-gebruiksters, komen ongetwijfeld meer voor dan merkwaardige dames die zichzelf aderlaten.

*Literatuur:* JOHN, D. J. B. ST. en F. T. McDERMOTT (1970) Influence of achlorhydria on aspirin-induced occult gastrointestinal blood loss: Studies in Addisonian pernicious anaemia. *Brit. med. J.* II, 450. — STUBBÉ, L. TH. F. L. (1961) IJzerebrek-anemie en het gebruik van acetosal. *Ned. T. Geneesk.* 105, 1673. — VERLOOP, M. C. (1971) Ernstige bloedarmoede door een ongewone oorzaak. *Ned. T. Geneesk.* 115, 785.

Leiden, mei 1971

L. TH. F. L. STUBBÉ

Ik ben collega STUBBÉ zeer erkentelijk voor de aanvulling die hij op mijn klinische les: „Ernstige bloedarmoede door een ongewone oorzaak” geeft, door acetosal te noemen als mogelijke oorzaak voor ijzerebrek-anemie bij de door mij beschreven patiënt.

Naar aanleiding van het negatief uitvallen van de benzidine-reacties in de faeces en het ontbreken van afwijkingen bij onderzoek van de maag-darmtractus heb ik echter in mijn artikel niet gezegd, dat bloedverlies uit het maag-darmkanaal als oorzaak kon worden uitgesloten, maar dat bloedverlies langs deze weg onwaarschijnlijk werd. Dit werd tijdens haar opname bevestigd, doordat ondanks bloedtransfusies de ernstige bloedarmoede recidiveerde bij negatief blijven van de benzidine-reacties in de faeces.

Zoals STUBBÉ in zijn laatste zin opmerkt, komen regelmatige acetosal-gebruiksters meer voor dan dames die zichzelf aderlaten, hoewel deze laatste categorie van patiënten frequenter is dan men gewoonlijk beseft. Ik geloof, dat het juist is, dat in dit tijdschrift op beide mogelijkheden gewezen is (STUBBÉ 1961; VERLOOP 1971).

*Literatuur:* STUBBÉ, L. TH. F. L. (1961) *Ned. T. Geneesk.* 105, 1673. — VERLOOP, M. C. (1971) *Ned. T. Geneesk.* 115, 785.

Utrecht, 11 juni 1971

M. C. VERLOOP

## CONTACTECZEEM - GEEN PROBLEEM?

Naar aanleiding van de klinische les getiteld „Contacteczeem geen probleem?” van Prof. Dr. L. H. JANSEN (1971) zou ik gaarne enkele opmerkingen willen maken.

1e. De beschreven verpleegster met contacteczeem werd in 1958 contactallergisch onderzocht met 72 substanties. Men mag aannemen dat er onder deze 72 substanties zeker een aantal waren waarvoor geen testconcentratie uit de literatuur bekend was. Patiënte werd bij dit onderzoek „dus”

aan een zeker „risico” blootgesteld van te worden gesensibiliseerd door een substantie die voor contactallergisch onderzoek (d.i. onderzoek naar de oorzaak van een reeds plaatsgehad hebbende sensibilisatie door een stof uit de omgeving van patiënt) met opzet nog eens met de huid in contact gebracht wordt op een tegenwoordig gestandaardiseerde wijze.

Bij het verrichten van contactallergisch onderzoek moet worden voldaan aan een aantal criteria. Enkele van de belangrijkste criteria zijn wel, dat het vehiculum onschadelijk dient te zijn, dat de hoeveelheid geapliceerde stof (mengsel) en de concentratie van de stof per eenheid van oppervlakte huid niet te laag gekozen wordt (anders vindt men negatieve reacties bij gesensibiliseerden) maar ook niet te hoog. In het laatste geval loopt men namelijk kans op een toxische reactie of op een sensibilisatie door deze exponering. Deze exponering is weliswaar slechts additioneel aan een exponering die in werkelijkheid reeds bestond (de stof is immers afkomstig uit de omgeving van de patiënt), maar hij kan in intensiteit in hoge mate verschillen van de in praktijk bestaande exponering (afsluiting, hydrering, duur, plaats, enz.). Het is voorgekomen dat patiënten gesensibiliseerd geraakt zijn door dit onderzoek. Speciaal stoffen met een uitzonderlijk hoge sensibiliserende capaciteit (in de Handboeken, bv.: SCHWARTZ, TULIPAN en BIRMINGHAM, *Occupational diseases of the skin*, staan de meeste wel apart aangegeven) hebben inderdaad dus het vermogen een sensibilisatie door één applicatie (in de vorm van een lapjesproef) tot stand te brengen, speciaal indien een voor de stof hoge concentratie wordt gebruikt, of indien een onjuist vehiculum wordt aangewend.

Verricht men nu lapjesproeven met stoffen waarvan geen juiste testconcentratie bekend is, dan loopt de patiënt kans te worden gesensibiliseerd. Dit zal (indien een voorproef door de onderzoeker is verricht) toch maar betrekkelijk zelden voorkomen aangezien, althans in onze dagelijkse omgeving, ervoor gezorgd is, dat het gebruik van sterk sensibiliserende stoffen wordt vermeden. Niettemin is de kans op een lapjesproefsensibilisatie groter indien men test met onbekende stoffen, dan wanneer men gebruik maakt van stoffen die deel uitmaken van een gescreende standaardreeks die uitsluitend bestaat uit stoffenmengsels die zijn gecontroleerd bij duizenden van patiënten, bijvoorbeeld standaardreeks van de International Contact Dermatitis Research Group.

2e. Indien de beschreven patiënte reeds bij eerste onderzoek onderzocht was met deze moderne standaardtestserie (ongeacht haar anamnese!) zou de overgevoeligheid voor perubalsem meteen gevonden zijn. Aan patiënte zou dan een maandenlang durend eczeem bespaard gebleven zijn. Met het positieve gegeven van de test in handen zou nl. opnieuw patiëntes anamnese, en omgeving aan een ditmaal gericht onderzoek zijn onderworpen, waardoor de clou gemakkelijker gevonden had kunnen worden.

Nu moet worden toegegeven dat pas sinds de uitvoerige onderzoeken van HJORTH over balsamica (Proefschrift 1960) bekend is geworden, dat perubalsem en andere geur- (en smaak-)stoffen zo vaak de oorzaak zijn van (contact-)eczemen. Toen dan ook Scandinavische dermatologen bij hun arbeid ter standaardisering van de lapjesproef (MAGNUSON e.a. 1965 en 1966) zich afvroegen welke stoffen zó vaak positief bevonden werden dat het onderzoek daarmee tot de routine zou moeten behoren (omdat men anders zeker eczeem-oorzaken zou overzien), behoefden zij over perubalsem niet lang te talmen. Ook toen het werk later in wijder internationaal verband (International Contact Dermatitis Research Group, Scandinavië, V.S. Engeland, Duitsland, Italië en Nederland) werd voortgezet, bleek perubalsem in

alle genoemde landen een van de het vaakst positief reagerende stoffen te zijn (FREGERT e.a. 1963; MALTEN e.a. 1971). Aangezien alleen in Denemarken het verbruik van perubalsem als therapeutikum nog hoog is, maar in de andere landen niet, moest gezocht worden naar een andere verklaring voor het feit dat perubalsem ook internationaal behoort tot de „Top twenty” onder de contactsensibilisatoren. De verklaring hiervan moet hoogstwaarschijnlijk gezocht worden in het feit dat perubalsem door groepsovergevoeligheid met andere reuk-, geur- en smaakstoffen beschouwd moet worden als een indicator op een bestaande parfum-overgevoeligheid, die vaker voor blijkt te komen dan men zo zou denken (4% van een groep door ROTHENBORG en HJORTH (1968) onderzochte eczeempatiënten (in Denemarken), wat overeenkomt met eigen ongepubliceerde onderzoekgegevens in Nederland).

3e. Patiënte heeft in 1970 reeds na 25 dagen gebruik van Variotinzalf een contacteczem gekregen dat blijkens de positieve lapjesproef en de snelle verbetering na staken van het medicament aan de zalf moest worden toegeschreven. Men mag zich afvragen of gezien de geringe primair sensibiliserende capaciteit van deze zalf (grof geconcludeerd uit het geringe aantal gesensibiliseerden, waarover wij beschikken) deze eczeemaanval niet zou kunnen berusten op een groepsovergevoeligheid tussen perubalsem en een mogelijk aanwezig reukcorrector in de zalfbasis van de Variotinzalf. Deze zalfbasis is niet bekend, wat als ommissie van de fabricant en de Geneesmiddelenwet uitvoerende Organen beschouwd moet worden. Wij beschikken zelf over een onvoldoend aantal Variotin-overgevoelige patiënten om over een mogelijke samenhang op statistische gronden een mening te hebben.

4e. De belangrijkste reden voor deze reactie op de klinische les van Prof. JANSEN ligt voor mij in hetgeen hij gecursiveerd heeft. Hij schrijft: „Men zou zich kunnen afvragen of men niet principieel op iedere patiënt een hele batterij plakproeven zou moeten afvuren in de hoop iets te vinden. Dit is ten enen male ongewenst (cursivering Prof. JANSEN), hoezeer het soms ook wordt gepropageerd. Een plakproef houdt wel degelijk risico's in, althans met goede sensibilisatoren. Zo bleek uit een onderzoek met een plakproef met parafenyleendiamine dat deze stof 14% der onderzochte proefpersonen sensibiliseerde (SKOG 1965); CALNAN (1967) berichtte over 43 patiënten die gesensibiliseerd werden door plakproeven.” Hieraan zou het onderzoek van AGRUP (1969) nog kunnen worden toegevoegd. Bij alle 3 de aangehaalde onderzoeken zijn leden van de International Contact Dermatitis Research Group ten nauwste betrokken geweest. Welnu parafenyleendiamine is wat betreft een mogelijke sensibilisering door de lapjesproef inderdaad een zorgkind. Uit het genoemde onderzoek van SKOG (1965) blijkt echter dat hij, indien getest wordt met 2% in vaseline, slechts bij 1 van de 48 patiënten (opgenomen in ziekenhuis, dus geen gezonde proefpersonen) aanneemt dat er een sensibilisatie door de lapjesproef is opgetreden. Slechts indien hij met veel hogere concentraties of met andere vehicula test, worden percentages van 14 (gesensibiliseerden door de lapjesproef) gevonden. Daarbij is altijd te bedenken dat bij een zo algemeen voorkomende stof als parafenyleendiamine niemand kan zeggen of niet de lapjesproef de druppel was die de emmer deed overlopen: een emmer die reeds van tevoren gevuld was door contacten in het dagelijks leven. De emmer wordt door parafenyleendiamine niet ineens gevuld, anders zou deze stof veel vaker nog oorzaak zijn van contacteczemen dan nu reeds het geval is, en dan zou men de stof uit het dagelijks leven (bont, leer, textiel, rubber, drukinkt, lak, cosmetica!) in nog veel sterkere mate hebben

geweerd. Tot nu toe is hij alleen in haar-verboden. Ook bij de onderzoeken van CALNAN en AGRUP is geenszins uitgesloten dat het gaat om contactsensibilisaties ontstaan door dagelijks contact met de stoffen die later beticht werden van het tot stand brengen van een sensibilisatie door de exponering in een lapjesproef die vaak onvoorzichtig herhaald werd binnen de 9 à 21 dagen (een termijn die vermeden moet worden wegens de vergroting van de kans op totstandkoming van contactsensibilisering). Er is een uitvoerig na-onderzoek aan de gang (ICDRG) bij honderden van patiënten om na te gaan of contactsensibilisatie door één lapjesproef bestaat of niet. Eén van de interessante uitkomsten van dit onderzoek tot nu toe is bijvoorbeeld dat een zo sterk sensibiliserende stof als Primine (het primula-allergeen) hiertoe niet in staat is in Italië, waar primula's binnenskamers niet voorkomen, dus niet gezorgd kunnen hebben voor een zekere „background”: subklinische sensibilisatiegraad. Omdat dit onderzoek nog niet is afgesloten en omdat men dientengevolge rekening moet houden met de mogelijkheid van het bestaan van een subklinische background-sensibilisatiegraad, doet men er goed aan te proberen met zo laag mogelijke concentraties in een geschikt vehiculum uit te komen. Men kan hierbij vertrouwen op de Internationale Standaardreeks van de International Contact Dermatitis Research Group die nu zeker bij 10.000 patiënten op zijn merites maar ook op zijn veiligheid is uitgetest en zonodig bijgeschaafd. Het als routine werken met deze reeks kan zeker niet beschouwd worden als een gevaarlijke procedure. Daar staat de kritische supervisie van een tiental dermatologen, die hiermee dag in dag uit werken, borg voor.

Men kan er van mening over verschillen of men lapjesproeven zal doen alleen op geleide van de anamnese of dat men begint met de routine-standaardreeks, aangevuld met de beroepsstandaardreeks en tenslotte met de stoffen die patiënt zelf meebrengt. Dit is onder meer afhankelijk van de intelligentie van de patiënten die men behandelt: slechts weinigen zijn zo begaafd dat zij een samenhang aan durven nemen tussen een huidandoening en een stof die zij gedurende jaren getolereerd hebben. Dit is een waarneming die geheel indruist tegen de dagelijkse directe ervaring. Wij proberen zelf aan de hand van de routine-testreeksen tot inzicht en secundair tot verklaring aan de patiënt te komen. In die gevallen waarin wij dat niet meenden te behoeven te doen, kwamen wij vaak zeer bekocht uit! Pas de standaardreeks wees ons op de clou! Geen goede detective veronachtzaamt het routine-onderzoek, zelfs SHERLOCK HOLMES niet. De leermeester van CONAN DOYLE, de schrijver die SHERLOCK HOLMES schiep, was Dr. JOSEPH BELL uit Edinburgh volgens W. S. BARINGGOULD in „*The annotated Sherlock Holmes*”, John Murray, Londen, 1968.

*Literatuur:* AGRUP, G. (1969) Hand eczema. *Acta dermat. venereol. (Stockh.)* 49, Suppl. 61. — FREGERT, S. e.a. (1969) Epidemiology of contact dermatitis. *Trans. St John's Hosp. dermat. Soc. (Lond.)* 55, 17. — HJORTH, N. (1961) *Eczematous allergy to balsams allied perfumes and flavouring agents*. Proefschrift. Munksgaard, Kopenhagen. — JANSEN, L. H. (1971) *Ned. T. Geneesk.* 115, 985. — MAGNUSSON, B. e.a. (1965) Patch test methods. *Acta dermat. venereol. (Stockh.)* 45, 123; (1966) Routine patch testing II. *Acta dermat. venereol. (Stockh.)* 46, 153. — MALTEN, K. E. (1971) Occupational dermatitis in 5 European Dermatological Departments. *Berufsdermatosen* 19, 1. — ROTHENBERG, H., en N. HJORTH (1968) Allergy to perfumes from toilet soaps and detergents in patients with dermatitis. *Arch. Derm.* 97, 417.

Nijmegen, juni 1971

K. E. MALTEN

Het blijkt dat ik met mijn klinische les niet voldoende duidelijk geweest ben. De boodschap die ik getracht heb over te dragen, was drieërlei, nl. 1. plakproeven dienen op indicatie te geschieden en houden soms beperkte risico's in; 2. de anamnese is bij contacteczeem, zelfs bij intelligente patiënten, soms volstrekt onvoldoende voor het verzamelen van de nodige gegevens betreffende contactallergenen; 3. veel facetten van de pathogenese van het contacteczeem zijn nog onbekend.

Ik kan Dr. MALTEN verzekeren dat het plakproefonderzoek in 1958 lege artis geschiedde volgens de toen bekende regels, nl. met contactallergenen in concentraties waar niet-gesensibiliseerden niet op reageren, en met substanties waarvan niet bekend was dat ze door één applicatie zouden sensibiliseren.

Dr. MALTEN wijst er zelf reeds op dat het extreem sensibiliserende vermogen van perubalsem in 1958 nog niet algemeen bekend was. In hoeverre één plakproef zou kunnen sensibiliseren is zeker niet goed bekend; al zal dit zelden voorkomen bij de meest gebruikelijke standaardseries.

Zoals steeds bij ieder medisch ingrijpen, hetzij om diagnostische hetzij om therapeutische redenen, zal altijd risico tegen nut moeten worden afgewogen.

Ik heb de lezers een nutteloze opsomming van literatuurgegevens willen besparen; dat is altijd gewenst en nog eens extra in een klinische les, waarin het immers gebruikelijk is naar aanleiding van een of enkele ziektegeschiedenissen, een bepaalde problematiek toe te lichten of op nieuwe ontwikkelingen te wijzen. Over plakproeven zou nog veel meer te zeggen zijn, zelfs voorbeelden van blijvende desensibilisatie na één plakproef, doch dit alles zou in dit kader slechts dienstig zijn aan mijn neiging tot exhibitionisme van literatuurkennis.

Mijn dank voor de terechtwijzing van mijn lapsus betreffende CONAN DOYLE.

Utrecht, juni 1971

L. H. JANSEN

## ZWANGERSCHAPSBEPALING DOOR DE VROUW ZELF

Met belangstelling en waardering hebben wij het „Commentaar” van Prof. KLOOSTERMAN (1971) gelezen. De vele aspecten van zulk een zwangerschapsbepaling zijn door ons nauwkeurig overwogen en aan velen is advies gevraagd voor tot de invoering van de „Predictor” werd overgegaan.

Wij willen op een bepaald punt verder gaan dan Prof. KLOOSTERMAN, en zijn van mening, dat de juistheid van de uitslag van de test niet slechts van groot belang is, maar zelfs essentieel. Er zijn door ons in de 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> jaar durende ontwikkelingsperiode vele tests op betrouwbaarheid in de praktische uitvoering gedaan. Ter afsluiting is met de uiteindelijke versie een praktijktest — op de betrouwbaarheid en de praktische uitvoerbaarheid door de vrouw zelf — uitgevoerd door een panel, bestaande uit 300 vrouwen. Hierbij werden zowel positieve als negatieve urinemonsters ter beschikking gesteld. De uitslagen waren in ruim 99% van de gevallen correct.

Ervan uitgaande dat een vrouw die de test in haar eigen omgeving met haar eigen urine uitvoert om te bepalen of zij zwanger is, nauwkeuriger de gebruiksaanwijzing zal lezen en volgen dan de vrouwen in het panel die „proefurine” gebruikten, menen wij in de praktijk eveneens een zeer hoge graad van juistheid van de uitslag van de test te mogen verwachten. Dit temeer omdat er aan de betrouwbaarheid van