

Collega RÜBSAAM dank ik voor zijn antwoord op de door mij gemaakte kanttekeningen bij zijn Commentaar.

Ad 2: Het is mij niet bekend of de damp van waswater zoveel enzymen kan bevatten dat deze astma of rhinitis kan veroorzaken. Inhalatieproeven die de werkelijke situatie zo veel mogelijk nabij komen, bij personen van wie bekend is dat zij voor deze enzymen gesensibiliseerd zijn, zouden de moeite waard kunnen zijn.

Ad 4: Het onderzoek van MASON BOLAM e.a. is waarschijnlijk in de winter gedaan omdat dan de meeste moeilijkheden door detergentia gezien worden. In mijn Brief aan de redactie schreef ik reeds dat in het onderzoek van JENSEN zonlicht belangrijk scheen te zijn. Nu is het niet ondenkbaar dat enzymen fototoxiciteit of foto-allergie zouden veroorzaken, maar het blijft vreemd dat in twee kleine populaties zoveel gevallen gezien zijn, terwijl deze buiten deze populaties waar enzymhoudende wasmiddelen zeer veel gebruikt worden, niet gezien zijn. Behalve aan gehalogeneerde salicylaniden zou ook nog aan zogenaamde blancofofen gedacht kunnen worden. Ik ben het dan ook met MASON BOLAM c.s. eens dat bij de beschreven gevallen van eczeem hoogstwaarschijnlijk andere factoren dan het wassen met enzymen voor het optreden van de huidverschijnselen verantwoordelijk geweest zijn.

Leiden, 2 juli 1971

M. K. POLANO

In zijn kanttekeningen bij onze Brief aan de redactie (DIJKMAN en BORGHANS 1971) stelt POLANO (1971) dat astma bij werknemers in wasmiddelfabrieken en bij consumenten dank zij passende bedrijfshygiënische maatregelen — o.m. granulering van het enzym — niet meer voorkomt. Dit is een krasse uitspraak die het vermoeden wekt dat POLANO onze Brief niet goed gelezen heeft. Voor de heftige astmatiforme verschijnselen bij de huisvrouw — aanleiding tot ons artikel — waren twee mogelijke oorzaken aan te wijzen: a. De behandeling van de bedrijfskleding van haar echtgenoot, voorman in een wasmiddelfabriek. b. Het gebruik van biologisch actieve wasmiddelen.

Aanvaarden wij mogelijkheid a (punt 1 van POLANO), dan moeten wij aannemen dat de bedrijfshygiënische maatregelen in april 1971, ruim een half jaar na de toezeggingen het enzym te granuleren, niet „passend” zijn geweest. Mogelijkheid b (punt 2) zou aantonen, dat wel degelijk astma bij consumenten veroorzaakt kan worden. Reacties die wij ontvingen n.a.v. de recente persberichten, geven aan dat althans een deel van deze briefschrijfters lijdt aan astmatiforme klachten, welke door maxatase zouden kunnen zijn veroorzaakt. De frequentie van dergelijke klachten is niet bekend; weinig verwonderlijk als men bedenkt dat de sterke en lang voortdurende late component van de bifasische reactie, ook na provocatie, vaak geïsoleerd voorkomt, waardoor het mogelijk is dat geen oorzakelijk verband gelegd wordt tussen de klachten en de expositie (DIJKMAN e.a. 1971). Een onderzoek naar deze frequentie is lopende; zo mogelijk zullen ook de briefschrijfters hierin betrokken worden. De strekking van het betoog van POLANO acht ik dus te zonnig. Herhaalde inademing van maxatase — het zij hier nogmaals nadrukkelijk gesteld — kan leiden tot ernstige astmatiforme verschijnselen; dit geldt zowel voor de poedervorm als voor oplossingen; het zal toch zeker wel de bedoeling zijn van de fabrikant dat ook het maxatase in korrelvorm oplost! Deze schadelijke werking van het enzym is door verscheidene reeds genoemde onderzoekers aangetoond op een wijze die geen schaduw van twijfel toelaat.

Tot een oordeel over de door POLANO aangesneden dermatologische aspecten van dit probleem acht ik mij niet bevoegd. Deze aspecten zijn in onze brief trouwens niet aan de orde gesteld.

*Literatuur:* DIJKMAN, J. H. en J. G. A. BORGHANS (1971) *Ned. T. Geneesk.* **115**, 969. — DIJKMAN, J. H., J. G. A. BORGHANS, P. J. SAVELBERG en P. M. ARKENBOUT (1971) Allergic bronchial reactions to inhalation of enzymes of *Bacillus subtilis*. *New Engl. J. Med.* (ter perse). — POLANO, M. K. (1971) *Ned. T. Geneesk.* **115**, 1121.

Nijmegen, 16 juni 1971

J. G. A. BORGHANS

Naar aanleiding van de reactie van collega BORGHANS nog gaarne het volgende: Voor zover ik me gewaagd heb aan een evaluatie van de risico's die biologisch actieve wasmiddelen voor de luchtwegen opleveren, heb ik alleen gesteld dat de proeven van HENDRICKS en OWEN CARTER hebben aangetoond dat het zeer onwaarschijnlijk is dat huisvrouwen de kans zouden lopen maxatase in te ademen. Dat ze de stof via het waswater zouden inademen, lijkt mij evenmin een reëel gevaar. Dat deze stoffen bij inademing kunnen sensibiliseren, heb ik niet bestreden.

Met belangstelling zie ik het resultaat van het onderzoek bij de „briefschrijfters” tegemoet. Het is bekend dat veel mensen te gemakkelijk menen de oorzaak van hun klachten te kunnen aanwijzen. Dat maken we in de dermatologische praktijk dagelijks mee.

Leiden, 17 juni 1971

M. K. POLANO

Naar aanleiding van de Brief aan de redactie van J. H. DIJKMAN en J. G. A. BORGHANS (1971) en het Commentaar van J. C. RÜBSAAM (1971) over de mogelijke schadelijkheid van proteolytische enzymen in wasmiddelen, zou ik gaarne, als niet-medicus belast met de leiding van de enzymresearch van één van de grootste enzymfabrieken, een enkele opmerking willen maken.

Inderdaad heeft men in sommige dagbladen kunnen lezen dat in de Verenigde Staten geen wasmiddelen die enzymen bevatten, meer worden verkocht, doch dit is een verkeerde voorstelling van zaken. Een aantal wasmiddelfabrikanten heeft besloten geen enzymen meer toe te voegen aan een deel van hun produkten. Het aantal merken wasmiddel dat enzymen bevat, is daardoor afgenomen, maar er worden nog steeds in de Verenigde Staten wasmiddelen met enzymen gebruikt, in het bijzonder voor inweken of voorwassen.

In het artikel van DIJKMAN en BORGHANS wordt gewezen op het gevaar van inademing van enzympoeder door de huisvrouwen. Hierbij werden twee mogelijkheden genoemd: via poeder en als damp van het waswater. De enzymen in „biologische waspoeders” zoals die in de laatste twee jaar door de wasmiddelfabrikanten in de handel worden gebracht, zijn in hoge mate stuifvrij. Deze eigenschap is verkregen door hetzij het enzympreparaat in gegranuleerde vorm aan het wasmiddel toe te voegen, hetzij door het, gedeeltelijk stofvrij gemaakte, enzymconcentraat in de wasmiddelfabriek tot een stofvrij-granulaat te verwerken. De wasmiddelfabrikant behoeft in het eerste geval geen bijzondere maatregelen te nemen maar wanneer hij de granulaten zelf maakt, moet hij rekening houden met de aanvoer van een enzymconcentraat dat stof kan vormen. Het is duidelijk dat de kleinere bedrijven gaarne hun toevlucht zullen

nemen tot de kant en klare, geen stof afgevend enzympreparaten, terwijl de grote wasmiddelfabrikanten reeds in 1969 en 1970 de, vaak vergaande, technische voorzieningen hebben getroffen om bij verwerking van enzymconcentraten hun werknemers te beschermen. In enkele gevallen kon in overleg tussen enzymfabrikant en verwerker een passende afleveringsvorm worden gevonden die, geheel aangepast aan de werkmethode van de wasmiddelfabrikant, een stofvrije aanvoer en verwerking van het enzymprodukt waarborgt.

Wij menen derhalve dat het gevaar voor de huisvrouw, enzymstof in te ademen praktisch uitgesloten moet worden geacht. Damp van het waswater kan om louter fysisch-chemische redenen geen enzym bevatten.

*Literatuur:* DIJKMAN, J. H. en J. G. A. BORGHANS (1971) *Ned. T. Geneesk.* **115**, 969. — RÜBSAAM, C. J. (1971) *Ned. T. Geneesk.* **115**, 967.

Delft, 21 juni 1971  
Gist-Brocades N.V.

Ir. W. F. VAN DE WAARD

Hoe kan in april 1971 de vrouw van een voorman in een wasmiddelfabriek aan door maxatase veroorzaakte astmatische klachten lijden, als „reeds in 1969 en 1970 vaak vergaande technische voorzieningen” werden getroffen. Ir. VAN DE WAARD mag kiezen tussen twee mogelijkheden: de behandeling van de bedrijfskleding van haar man of het gebruik van een biologisch actief wasmiddel. Dat „damp” van het waswater geen enzym kan bevatten, is een verdiende terechtwijzing. Hier had „nevel” gebruikt moeten worden.

Nijmegen, 29 juni 1971

J. G. A. BORGHANS

### LEUKOPENIE, KOORTS EN ERYTHEEM NA KORTDURENDE TOEDIENING VAN TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOL

Over ongewenste bijwerkingen van het combinatiepreparaat trimethoprim/sulfamethoxazol is nog weinig gepubliceerd. WESSELING (1971) onderscheidt allereerst bijwerkingen, die samenhangen met een tekortschieten van de folinezuurhuishouding, zoals leukopenie, trombopenie en beenmergveranderingen, vooral indien meer dan 500 mg trimethoprim per dag gedurende enkele weken wordt gegeven. Verder vermeldt hij uit de literatuur meer algemene bijwerkingen zoals huiduitslag en gastro-intestinale stoornissen. In de artikelen van BRODIE (1970), KAMAT (1970) en FARID e.a. (1970) bij o.a. Salmonella-infecties wordt geen gewag gemaakt van leukopenie na kortdurende toediening. Evenmin vermeldt ALLISON (1969) een dergelijke complicatie.

Op 8 februari 1971 werd in het Binnengasthuis te Amsterdam een 77-jarige vrouw opgenomen ter verwisseling van een inwendige pacemaker. Postoperatief ontstond een urineweginfectie met Klebsiella, gevoelig o.a. voor de combinatie trimethoprim en sulfamethoxazol. Omdat de nierfunctie vrijwel normaal was (plasmacreatinine 12 mg/liter) kreeg zij tweemaal daags 2 tabletten (i.e. 320 mg trimethoprim en 1600 mg sulfamethoxazol per dag). Na 48 uur therapie was de urine vrij van bacteriën. Op de negende en laatste dag van behandeling kreeg zij een plotselinge temperatuurverhoging tot 39,8° C; het aantal leukocyten, dat bij opname 5000/mm<sup>3</sup> bedroeg, bleek tot 1700/mm<sup>3</sup> gedaald, met een sterke linksverschuiving (24% staafkernigen, 43% segment-

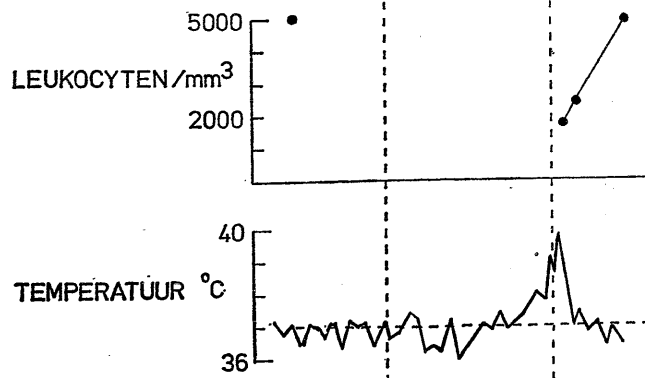
♀ 77JAAR

FEBRUARI 1971

TRIMETHOPRIM EN  
SULFAMETHOXAZOL

2X2 tabl. dd.

ERY-  
THEEM



kernigen, 24% lymfocyten, 6% monocyten, 2% eosinofielen en 1% basofiele leukocyten). Het aantal trombocyten bleef normaal. Bovendien werd op buik en rug een fijnvlekkig erytheem zichtbaar, dat in ongeveer 4 dagen verdween. Patiënte voelde zich niet ziek; bloedkweken bleven negatief. Op 1 maart was de temperatuur weer normaal; het aantal leukocyten was gestegen tot 5000/mm<sup>3</sup> (zie figuur).

Patiënte kreeg ook digoxine, furosenide (Lasix) en diazepam (Valium); deze preparaten werden doorgebruikt. Het lijkt dan ook waarschijnlijk dat hier sprake is van een overgevoeligheidsreactie voor één van de componenten van trimethoprim/sulfamethoxazol. De vrouw had nooit eerder een sulfa-preparaat gebruikt.

Voor zover mij bekend, is deze bijwerking na korte toediening van dit preparaat nog niet beschreven.

*Literatuur:* ALLISON, M. E. M., A. C. KENNEDY, J. MC-GEACHIE en G. A. MACDONALD (1969) *Scot. med. J.* **14**, 355. — BRODIE, J. (1970) *Brit. med. J.* **III**, 318. — FARID, Z., A. HASSAN, M. F. A. WAHAB, W. R. SANBORN, O. C. KENT, A. YASSA en S. F. HATHOUT (1970) *Brit. med. J.* **III**, 323. — S. A. KAMAT (1970) *Brit. med. J.* **III**, 320. — WESSELING, H. (1971) *Ned. T. Geneesk.* **115**, 72.

Amsterdam, juni 1971

S. G. M. MEUWISSEN

Het door MEUWISSEN vermelde geval is n.m.m. het eerste in ons land beschrevene. GARROD (1971) geeft een recent overzicht van de tot nog toe elders gevonden bloedafwijkingen. Hierbij zijn geïsoleerde leukopenieën, maar vaak is er tevens een trombopenie. De huidafwijkingen die MEUWISSEN beschrijft zijn niet vermeld. In hoeverre de sulfonamide debet is, is meestal niet te achterhalen.

*Literatuur:* GARROD, L. P. (1971) Trimethoprim-Sulphamethoxazole. *Drugs* **1**, 4.

Groningen, juni 1971

H. WESSELING