

Samenstelling: Per capsule 10 mg oxypertine.

Eigenschappen: Oxypertine kan tot de major-tranquilizers (neuroleptica) gerekend worden. Oxypertine heeft een piperazine-kern in de zijketen. Dierexperimenteel is aangetoond dat oxypertine invloed heeft op de concentratie van hersenaminen. In hoeverre dit bij de mens van enige betekenis is, is niet bekend.

Toepassing: Psychozen (hierbij worden doseringen van 80-120 mg gebruikt). In lage dosering wordt een anxiolytische werking aan oxypertine toegeschreven.

Dosering: 3-4 dd 10 mg. Indien na 3 weken geen resultaat is behaald, heeft voortzetten van de therapie geen zin.

Bijwerkingen: Suffheid en slaperigheid kunnen voorkomen, bij lage dosering is opwindend en hyperactiviteit beschreven. Extrapiramidale reacties, hypotensie

en droge mond kunnen optreden. Incidentele stoornissen van leverfunctieproeven zijn beschreven.

Contra-indicaties: Oxypertine maakt catecholaminen vrij zodat gelijktijdige toediening van mono-amine-oxydaseremmers vermeden moet worden. Ernstige lever- en nierfunctiestoornissen alsmede hartafwijkingen. Zwangerschap.

Waarschuwing: Voorzichtigheid is geboden bij het besturen van motorrijtuigen en andere werktuigen. Alcoholgebruik dient vermeden te worden.

Plaats in de therapie: Bij de toepassing als anxiolyticum is de werkzaamheid vergelijkbaar met de benzodiazepines; de bijwerkingen zijn van dien aard dat bij circa 10% van de patiënten de toediening moet worden gestaakt.

Amsterdam, maart 1973

JAN VAN DER MEER,
klinisch farmacoloog

BRIEVEN AAN DE REDACTIE

De DNCB-reactie

Naar aanleiding van het artikel van de collegae BLEUMINK, NATER en THE (1973) betreffende de DNCB-test voor de bepaling van cellulair immunoreactiviteit bij patiënten met neoplasmata zouden wij gaarne enkele opmerkingen willen maken.

In navolging van genoemde auteurs bepalen wij de DNCB-huidreactiviteit bij oncologische patiënten. Wij passen echter de methode toe, welke werd beschreven door CATALONA e.a. (1972a). Hierbij wordt beoordeeld of ter plaatse van de epicutaan aangebrachte sensibilisatiedosis van 2% DNCB (2 mg dinitrochlorobenzene, opgelost in 0,1 ml aceton) na de aanvankelijk teweeggebrachte toxische huidreactie een spontane „flare” optreedt. Dit opvlammen van de reactie gaat gepaard met oedeem en vorming van papels en vesikels, eventueel vergezeld van een rode hof. Het wordt uitgelegd als het resultaat van het contact van de inmiddels gesensibiliseerde T-lymfocyten met het nog in de huid aanwezige restant DNCB. Wanneer na 14 dagen (nog) geen flare is opgetreden, wordt elders op dezelfde wijze een „challenge”-dosis van 0,05% DNCB (eveneens in 0,1 ml aceton) aangebracht. Twee dagen later wordt beoordeeld of ter plaatse hiervan een zg. vertraagde overgevoelighedsreactie is opgetreden. Overigens wordt gelijktijdig met de sensibilisatiedosis ook reeds een dosis van 0,05% DNCB aangebracht. Dit biedt de mogelijkheid een sterke mate van reactiviteit door het ook op deze plaats verschijnen van een spontane flare te onderkennen. Bovendien kan beoordeling na twee dagen van de (geringe) toxische reactie op deze 0,05% dosis DNCB de interpretatie van de

reactie na de later eventueel toe te dienen even sterke challenge-dosis vergemakkelijken.

Door toepassing van deze werkwijze constateerden wij bij enkele patiënten, bij wie wegens het uitblijven van een spontane flare na 14 dagen een challenge werd verricht, dat de vertraagde overgevoelighedsreactie gepaard ging met het alsnog opvlammen van de reactie ter plaatse van de 2% sensibilisatiedosis en soms ook nog ter plaatse van de eerste 0,05% DNCB-dosis. Dit moet worden toegeschreven aan het door de challenge teweeggebrachte „boosting”-effect op de proliferatie van de gesensibiliseerde T-lymfocyten. Het opvlammen van een contacteczeem na lapjesproeven berust op hetzelfde effect. Wij veronderstellen dat er bij deze personen indien na 14 dagen geen challenge was verricht, later ter plaatse van de 2% DNCB-sensibilisatiedosis nog spontaan een flare zou zijn opgetreden. Het is namelijk bekend, dat spontaan opvlammen van de huidreactie kan vóórkomen in de periode tussen 6 en 25 dagen na het eerste contact met een krachtige sensibilisator zoals DNCB (Rook e.a. 1972).

Aldus biedt deze methode de mogelijkheid voor een semi-kwantitatieve beoordeling van de mate van DNCB-activiteit: een spontane flare binnen 14 dagen ter plaatse van zowel 2% DNCB als 0,05% DNCB (4+); een spontane flare uitsluitend ter plaatse van 2% DNCB (3+); een sterke, vertraagde overgevoelighedsreactie ter plaatse van de op de 14e dag verrichte challenge met tevens een opvlammen van de reactie ter plaatse van de 2% DNCB en eventueel ook ter plaatse van de eerste 0,05% dosis (2+); een vertraag-

de overgevoelighedsreactie ter plaatse van de challenge zonder flare elders (1+); geen vertraagde overgevoelighedsreactie na de challenge (0= DNCB-energie). Mede gezien het feit dat door CATALONA e.a. (1972b) bij 143 „gezonde” personen in 96,5% een spontane flare werd vastgesteld, interpreteren wij de reacties 4+, 3+ en 2+ als normale of „positieve” DNCB-activiteit en de reacties 1+ en 0 als verminderde of „negatieve” DNCB-activiteit. Het volgende schema, dat wij gebruiken voor het beschrijven van de huidreacties, moge de werkwijze verduidelijken:

	Datum	Rechter bovenarm	Linker bovenarm
Sensibilisatie	0,05% DNCB	2% DNCB
Toxische reactie (na 2 dagen; verbandgaasjes verwijderen)
Flare (tussen 6e en 14e dag) (4+) (3+)
Challenge (14e dag)	0,05% DNCB (op enige afstand onder de eerste plaats van applicatie)	
Vertraagde overgevoelighedsreactie (16e dag) (1+) (2+)

BLEUMINK e.a. stellen, dat het moeilijk is bij eenmalige beoordeling een flare van de oorspronkelijke toxische huidreactie te onderscheiden, zodat de kans op foutieve beoordeling nogal groot is. Soms kan het onderkennen van een spontaan opvlammen van de reactie uitsluitend ter plaatse van de 2% DNCB-sensibilisatiedosis (3+ reactie) inderdaad moeilijk zijn, maar een op de 14e dag te verrichten challenge brengt dan uitkomst, aangezien men bij een daarna opvlammen van de reactie ter plaatse van de 2% DNCB-sensibilisatiedosis mag besluiten tot een „minstens 2+”, dus normale DNCB-activiteit.

Indien het bij de beoordeling van de reactie ter plaatse van de challenge gaat om het onderscheid tussen een vertraagde overgevoelighedsreactie zonder opvlammen elders (1+ reactie) en een uitsluitend toxische reactie, kan histologisch onderzoek van een huidbiopt eventueel uitsluitsel geven. Een vertraagde overgevoelighedsreactie is op haar hoogtepunt gekenmerkt door perivasculaire infiltratie van lymfocyten en macrofagen. In beide gevallen is er echter sprake van verminderde DNCB-activiteit.

Op grond van inmiddels meer dan 100 DNCB-testen menen wij dat de beoordeling van de mate van DNCB-activiteit met behulp van deze eenvoudige gestandaardiseerde werkwijze nauwelijks tot misverstand aanleiding geeft. De methode kan in elke kliniek worden uitgevoerd en ook bij poliklinische patiënten worden toegepast. Een voordeel van deze werkwijze boven de door BLEUMINK c.s. toegepaste methode is dat de uitslag van een 3+ en 4+ DNCB-activiteit binnen 14 dagen bekend is, terwijl wordt vermeden dat de reactie wederom opvlamt ter plaatse van de 2% DNCB-sensibilisatiedosis door het boosting-effect van de op de 14e dag uitgevoerde lapjesproeven.

BLEUMINK e.a. constateerden dat 50 van de 66 door

hen geteste melanoompatiënten voor DNCB waren te sensibiliseren. Zij vonden een negatieve correlatie tussen de mate van DNCB-activiteit en de leeftijd van deze patiënten. Het lijkt van belang met behulp van de — in het desbetreffende artikel ontbrekende — klinische gegevens ook nog inzicht te verkrijgen in het verband tussen de mate van uitbreiding van het melanoom en de DNCB-activiteit. Het is bekend, dat progressieve metastasering van een carcinoom gepaard gaat met een verminderde DNCB-activiteit. PINSKY (1971) vond bij patiënten met een melanoom of een sarcoom gemiddeld een hoger percentage positieve DNCB-activiteit dan bij carcinoompatiënten. Voor patiënten met een sarcoom werd dit bevestigd door MORTON (1972). Ook zouden wij hier onze waarneeming willen meedelen van een 4+ DNCB-reactie bij een 51-jarige patiënte in het eindstadium van de ziekte van Kahler. Vermeld dient te worden dat de voedings-toestand van patiënte nog redelijk goed was; de nierfunctie was normaal, er was geen cytostatische therapie toegepast. Er lijken derhalve aanwijzingen te zijn dat het histologische type van het neoplasma mede van invloed is op het verloop van de DNCB-activiteit tijdens het ziekteproces. Wellicht neemt echter in dit opzicht de ziekte van Kahler op grond van haar unieke relatie tot het lymfoïde systeem een aparte plaats in.

BLEUMINK e.a. wijzen tenslotte op de mogelijkheid van ontwikkeling van kruisovergevoelighedsreactie voor aan DNCB verwante (di)nitrobenzeenverbindingen, waardoor bij personen die voor DNCB zijn gesensibiliseerd, een allergisch contacteczeem kan optreden. Als aanvulling zouden wij nog willen vermelden dat anderszits immunologische tolerantie voor DNCB ondermeer kan worden geïnduceerd door voorafgaande orale toediening van deze stof, een verschijnsel dat bekend is als het Sulzberger-Chase-fenomeen (ROOK e.a. 1972). Het is daarom niet denkbeeldig dat bij patiënten die kort tevoren zijn behandeld met het chemisch aan DNCB verwante chlooramfenicol, een verminderde DNCB-activiteit kan optreden.

LITERATUUR

- BLEUMINK, E., J. P. NATER en T. H. THE (1973) De DNCB-test voor de bepaling van cellulair immunoreactiviteit bij patiënten met neoplasmata. *Ned. T. Geneesk.* 117, 596.
- CATALONA, W. J., P. T. TAYLOR, A. S. RABSON en P. B. CHRETIEN (1972a) A method for dinitrochlorobenzene contact sensitization. *New Engl. J. Med.* 286, 399.
- CATALONA, W. J., P. T. TAYLOR en P. B. CHRETIEN (1972b) DNCB test in cancer patients. *New Engl. J. Med.* 287, 47.
- MORTON, D. L. (1972) Recent advances in oncology (UCLA conference). *Ann. intern. Med.* 77, 431.
- PINSKY, C. M. (1971) Delayed hypersensitivity reactions in patients with cancer. In: *Abstracts of the proceedings of the American Association for Cancer Research*, nr. 399.
- ROOK, A., D. S. WILKINSON en F. J. G. EBLING (1972) *Textbook of dermatology*, bl. 310 en 312. 2e druk. Blackwell, Oxford.

Zwolle, april 1973

L. C. A. VAN DER HARST
C. J. RUSSCHEN