

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

Acne vulgaris

In een klinische les behandelde Prof. POLANO (1974) het ziektebeeld en de behandeling van acne vulgaris. Hij vermeldt daarbij het gebruik van het antiandrogene steroid cyproteronacetaat, waarvan de toepassing naar zijn mening wegens de bijwerkingen slechts zelden in aanmerking zou komen. Gaarne zou ik, op grond van ervaringen met dit middel sinds 1968 (VAN WAYJEN en VAN DEN ENDE (1971/1972; 1973) hierover enkele opmerkingen maken.

Nadat het cyproteronacetaat in 1963 was gesynthetiseerd door WIECHERT, werden de dier-farmacologische eigenschappen door NEUMANN en zijn medewerkers uitvoerig onderzocht (1966). Zij vonden bij microscopisch onderzoek van de huid van mannelijke muizen, die gedurende 4 weken 1 mg cyproteronacetaat om de dag intramusculair kregen toegediend, dat het totale volume van de talgklieren daalde met 80% (NEUMANN en ELGER 1966). Bij de mens werd een vermindering van de talgproductie onder invloed van cyproteron of cyproteronacetaat vastgesteld door STRAUSS en POCHI (1970), TAMM c.s. (1970) en WINKLER (1972). Klinische verbetering van acne vulgaris gedurende behandeling met dit middel werd waargenomen door HAMMERSTEIN en CUPCEANCU (1969) bij 8 patiënten, door NEALE c.s. (1971) bij een onbekend aantal patiënten, door LEBEAU en VOKAER (1972) bij 14 patiënten en door WINKLER (1972) bij 27 patiënten.

Zoals Prof. POLANO vermeldde, werd ondanks een optimistisch bericht van NEUMANN (NEUMANN en STEINBECK 1971), door CUNCLIFFE c.s. (1969) geen gunstig resultaat geboekt met lokale applicatie, ofschoon deze auteur betwijfelde of het gebruikte vehiculum dimethylsulfoxide optimaal was. Verder onderzoek in deze richting is zeker aangewezen.

Ondergetekende behandelde sinds 1968 ruim 40 vrouwelijke patiënten met hirsutisme al of niet lijdende aan acne vulgaris en 6 patiënten, die uitsluitend of bijna uitsluitend aan acne vulgaris leden met cyproteronacetaat. De dosering was 100 mg per dag, meestal verdeeld over 2 doses van 50 mg. Nadat gebleken was dat continue toediening van cyproteronacetaat aan geslachtsrijpe vrouwen met een intact genitaal apparaat, door de uitgesproken progestatieve werking van het middel bijna steeds leidde tot verstoringen van de menstruele cyclus (onregelmatige, soms profuse menses of amenorroe), werd al spoedig overgegaan tot de „omgekeerde sequentie-therapie”, zoals aangegeven door HAMMERSTEIN en CUPCEANCU (1969). Hierbij wordt gedurende de eerste 10 dagen van de cyclus 2 maal daags 50 mg cyproteronacetaat toegediend en gedurende de eerste 21 dagen 0,5 mg ethinyloestradiol ante noctem. Enkele dagen na staken van het laatste middel treedt een onthoudingsbloeding op en op de 28ste dag van de cyclus wordt de behandeling hervat. Deze cyclische toediening garandeert betrouwbare anticonceptie daar de ovulatie met zekerheid wordt onderdrukt.

Bij 36 hirsutistische patiënten, die langer dan 3 maanden onder onze behandeling zijn, blijkt het resultaat wat de overmatige beharing betreft in 67% uitstekend of goed, in 22% matig en in 11% negatief te zijn. De begeleidende acne reageert bijna steeds beter en eerder dan het hirsutisme. Van de 6 patiënten met (bijna) uitsluitend acne vulgaris zijn er 5,

die regelmatig ter controle terugkomen, zeer sterk verbeterd tot geheel genezen door toediening van cyproteronacetaat, nadat ze jarenlang zonder resultaat waren behandeld met oestrogenen, antibiotica en uitwendige middelen. Een van deze patiënten, een meisje van 23 jaar met een ernstige vorm van acne vulgaris sinds haar 13e jaar, was reeds lange tijd onder psychiatrische behandeling (waaronder 6 maanden klinisch in een inrichting) na suicide-plannen wegens verscheidene mislukte poliklinische dermatologische behandelingen en na twee ziekenhuisobservaties, waarbij o.a. een „schilkuur” was geprobeerd met negatief resultaat. Zij genas binnen 3 maanden geheel door cyclische toediening van cyproteronacetaat en ethinyloestradiol, helaas met blijvende littekens, en zij verzuchtte: „was dit middel er maar jaren eerder geweest”.

De reserves, die Prof. POLANO tegen toediening van cyproteronacetaat aanvoert, kan ik ten dele onderschrijven. De toepassing van dit antiandrogene steroid met zijn uitgesproken progestatieve en antigonadotrope bijwerkingen, waarop ik graag in een uitvoerige mededeling wil terugkomen, behoort niet thuis in het dagelijks gehanteerde therapeutische arsenaal van huisarts en specialist. Het gebruik ervan dient m.i. beperkt te blijven tot bepaalde centra, waar (vooral hirsutistische) patiënten vóór de behandeling aan een uitgebreid onderzoek worden onderworpen ter uitsluiting van pathologie van bijnier of ovarium. Hierbij moeten dermatoloog, internist-endocrinoloog en gynaecoloog samenwerken. Als het middel dan bij patiënten die resistent zijn tegen de behandelingen die Prof. POLANO in zijn klinische les beschrijft, kan worden toegepast, blijkt het succes meestal verrassend groot.

Literatuur: CUNCLIFFE, W. J., SAM SHUSTER en A. J. CASSELS SMITH (1969) The effect of topical cyproterone acetate on sebum secretion in patients with acne. *Brit. J. Derm.* 81, 200. — HAMMERSTEIN, J. en B. CUPCEANCU (1969) Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 829. — LEBEAU, M. en R. VOKAER (1972) Traitement de l'hirsutisme et de l'acné. *J. Gynéc. Obstét. Biol. Repr.* 1, 715. — NEALE, CH., D. KREBS en G. BETTENDORF (1971) Behandlung der Akne, des Hirsutismus und der Alopezie mit Cyproteron-Acetat und Äthinyloestradiol. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 152, 13. — NEUMANN, F. en R. VON BERSWÖRD-WALLRABE (1966) Effects of the androgen antagonist cyproterone acetate on the testicular structure, spermatogenesis and accessory sexual glands of testosterone-treated adult hypophysectomized rats. *J. Endocr.* 35, 363. — NEUMANN, F. en W. ELGER (1966) The effect of a new antiandrogenic steroid, 6-chloro-17-hydroxy-1 alpha, 2-alpha-methylenepregna-4,6-diene-3,20-dione acetate (cyproterone acetate) on the sebaceous glands of mice. *J. invest. Dermat.* 46, 561. — NEUMANN, F. en H. STEINBECK (1971) Antiandrogene. *Internist (Berl.)* 12, 198. — POLANO, M. K. (1974) Acne vulgaris. *Ned. T. Geneesk.* 118, 81. — STRAUSS, J. S. en P. E. POCHI (1970) Assay of anti-androgens in man by the sebaceous gland response. *Brit. J. Derm.* 82, 33. — TAMM, J., K. D. VOIGT, M. SCHÖNROCK en E. LUDWIG (1970) The effect of orally administered cyproterone on the sebum production in human subjects. *Acta endocr. (Kbh.)* 63, 50. — WAYJEN,

R. G. A. VAN EN A. VAN DEN ENDE (1971/1972) Clinical-pharmacological investigation of cyproterone acetate. *Gynec. Invest.* 2, 282; (1973) Clinical-pharmacological investigation of the antiandrogenic steroid cyproterone acetate. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 117, 227. — WINKLER, K. (1972) Orale Kontrazeptiva und Acne vulgaris. *Hautarzt* 23, 241.

Woerden, maart 1973

R. G. A. VAN WAYJEN

Met belangstelling nam ik kennis van de mededeling van collega VAN WAYJEN. Sinds 9 maanden wordt een aantal patiënten met essentieel hirsutisme in samenwerking met de afdelingen endocrinologie en gynaecologie door ons met cyproteronacetaat en ethinyloestradiol behandeld. Bij sommigen van de zich hieronder bevindende patiënten met acne zagen we een verdwijnen van de acnelaesies, bij anderen een

partiële verbetering. Dit komt overeen met de bevindingen van WINKLER en SCHÄFER (1973). De invloed van de combinatiebehandeling op het hirsutisme was in het algemeen goed. Mw. N. LACHINSKY en J. VAN VELDE zullen hier binnenkort verslag over doen. De ernst van de nevenwerkingen is meegevallen, zodat ik me verenigen kan met de opvatting van collega VAN WAYJEN dat in bijzondere gevallen antibiotica onvoldoende succes opleveren, mits onder de door hem gespecificeerde voorwaarden, een proef met cyproteronacetaat en ethinyloestradiol overweging verdient bij acne vulgaris die onvoldoende op uitwendige behandeling en antibiotica reageert.

Literatuur: WINKLER, K. en M. SCHÄFER (1973) *Arch. dermat. Res.* 247, 259.

Leiden, maart 1974

M. K. POLANO

BERICHTEN

Buitenland

WERELDBERICHTEN

Toenemende resistentie van darmbacteriën tegen antibiotica. Dr. E. S. ANDERSON, directeur van het (WHO) International Reference Centre for Enteric Phage-Typing te Londen, heeft in Centraal- en Zuid-Amerika bij onderzoeken omtrent darmbacteriën een toenemende resistentie tegen antibiotica vastgesteld. Tevoren was al in Japan de verschijning van een resistente shigella-stam gerapporteerd. De Wereldgezondheidsorganisatie heeft voorts een onderzoek beschreven betreffende de verontrustende toeneming in resistentie bij salmonella's in Europa. Dr. ANDERSON waarschuwt thans dat het fenomeen van overdraagbare resistentie ernstige problemen schept voor de behandeling van infecties met deze bacteriën. In Guatemala zijn er door infectie met resistente shigella's 12.000 sterfgevallen geweest. Mexico heeft meer dan 10.000 gevallen geteld tijdens een tyfus-epidemie, die nog steeds niet bedwongen is. Ook in India, Vietnam, het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk zijn er explosies veroorzaakt door resistente salmonella's en shigella's. De verschijning van deze tegen antibiotica resistente organismen is volgens Dr. ANDERSON het gevolg van te langdurig en onvoorzichtig gebruik van antibiotica. Antibacteriële geneesmiddelen zouden volgens hem uitsluitend via een recept moeten worden verstrekt, en bij artsen en dierenartsen moet op zuinig en gericht gebruik worden aangedrongen. Het probleem van de tegen antibiotica resistente darmbacteriën werd in 1959-1960 in Japan duidelijk, waar de shigella's ongevoelig waren geworden voor tetracycline, streptomycine, sulfonamiden en chlooramfenicol, juist die middelen die voor de behandeling van bacillaire dysenterie worden gebruikt. Van 1963 tot 1970 heerste in Groot-Brittannië een uitgebreide, voor antibiotica ongevoelige salmonellose onder het vee; daarna kwamen er ook veel gevallen bij mensen voor. Gedurende de afgelopen drie jaren zijn er ernstige salmonella-infecties geweest in kinderklinieken in Centraal- en Zuid-Amerika. Ze gingen vaak gepaard met septikemie en meningitis. De letaliteit („case-mortality rate”) bedroeg soms over de 20 pct. (*Weekly epidemiol. Rec.*, 22 febr. bl. 65.)

ISRAËL

Ziekte van Creutzfeld-Jakob bij Libyse joden. De ziekte van Creutzfeld-Jakob is een snel progressief dodelijk verlopende „degeneratieve” ziekte van het centraal zenuwstelsel, die tegenwoordig wordt beschouwd als te behoren tot de groep van „slow virus infections”, waartoe ook koeroe (kuru) wordt gerekend. In 1969 beschreven BEHAR e.a. een serie van zes gevallen in Israël, waarvan twee joden waren die uit Libye waren geïmmigreerd. GOLDHAMMER e.a. beschreven in 1972 12 gevallen, eveneens in Israël, waarvan 5 bij Libys-joodse immigranten. Dit bracht een groep onderzoekers (ESTHER KAHANA en medewerkers) op het vermoeden dat er een predilectie zou kunnen bestaan onder de Libyse joden. Er werd een uitgebreid onderzoek opgezet onder de vele groepen immigranten die uit alle windstreken naar Israël waren gekomen. Aanvankelijk werd afgegaan op de klinische symptomen. Maar een geval werd pas definitief als ziekte van C.-J. aanvaard indien de typische subacute spongiforme encefalopathie aantoonbaar was, in combinatie met een snel progrediërende organische dementie. Bij het opsporingsonderzoek werden 29 gevallen ontdekt, waarvan 16 aan deze eisen voldeden (13 secties, 3 hersenbiopsieën); verder waren er 7 „waarschijnlijke” en 6 „mogelijke” gevallen. De gemiddelde incidentie („average annual age adjusted”) schommelde tussen 0,4 en 1,9 per miljoen Israëliërs (alle etnische groepen behalve Libyers) maar bedroeg 31,3 per miljoen bij de Libyse immigranten. Tot nog toe is de C.-J.-ziekte verspreid over de gehele wereld waargenomen. Thans lijkt het waarschijnlijk dat er onder de Libyse joden een hard bestaat. Merkwaardig bij het onderzoek was dat de ziekte bij de Libyers veel sneller verliep dan bij andere etnische groepen (4,4 resp. 11 maanden). Er waren geen familiale ophopingen, ook niet onder de Libyse immigranten, van wie de meeste tussen 1948 en 1950 in Israël waren aangekomen. (*Science*, 11 jan. bl. 90.)

VERENIGDE STATEN

Daling van verhoogde bloeddruk, door ontspannings-oefeningen. HERBERT BENSON en medewerkers, van de Harvard Medical School, hebben via een prospectief onderzoek kunnen aantonen dat hypertensie-lijdende door middel