

De hypothese van prof. MALI is echter in velerlei opzicht te belangrijk om zonder meer verworpen te worden en een reactie hierop van de kant van de farmaceutische industrie lijkt daarom wel op haar plaats.

*Literatuur:* MALI, J. H. W. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 2.

Utrecht, januari 1980

E. YOUNG

Een van de grootste problemen bij het onderzoek naar bijverschijnselen van geneesmiddelen is dat deze soms zo specifiek zijn voor het geneesmiddel, dat men ze met toxiciteitsproeven niet op het spoor kan komen. Een voorbeeld hiervan zijn de afwijkingen aan ogen, huid en slijmvliezen na het gebruik van practolol of de retroperitoneale fibrose, veroorzaakt door methysergide.

Een tweede probleem is dat het interval tussen het toedienen van het geneesmiddel en het ontstaan van de afwijking zeer lang kan zijn. Een beroemd voorbeeld hiervan zijn de carcinomen die na röntgenbestraling van de huid ontstaan. Wij publiceerden onlangs (VAN DIJK en MALI 1979) een geval, waarbij 58 jaar na röntgenbestraling op een schijnbaar normale huid een honderdtal carcinomen ontstonden. Een ander voorbeeld vormen de huidafwijkingen en tumoren na langdurig arseengebruik.

Het interval tussen introductie van een geneesmiddel en het opmerken van een verband met bepaalde afwijkingen is o.a. zo groot, omdat de afwijking in een bepaalde frequentie moet voorkomen, wil ze herkend worden. Men is daarbij tot nog toe afhankelijk van toevallige waarnemingen. JICK e.a. (1979) stellen een systeem voor dat het mogelijk zou moeten maken het effect van geneesmiddelen in een grote populatie te blijven volgen. De kans is dan misschien groter om late bijwerkingen in een vroeg stadium op het spoor te komen.

*Literatuur:* DIJK, T. J. A. VAN en J. W. H. MALI (1979) *Arch. Derm.* 115, 1287. – JICK, H., A. WALKER en C. SPRIET-POURRA (1979) *J. Amer. med. Ass.* 242, 2310. – MALI, J. W. H. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 2.

Nijmegen, januari 1980

J. W. H. MALI

### *Allergische stomatitis met ernstige ulceratie door gebruik van een smaakstof (myristica)*

De casuïstische mededeling van VAN JOOST e.a. (1979) geeft mij aanleiding tot de volgende aanvullingen en opmerkingen. De vrucht van *Myristica fragrans* (nootmuskaatboom) levert twee specerijen: foelie en nootmuskaat. Foelie (macis) is de gedroogde arillus of zaadrok die in strookjes en slipjes het zaad omhult en in verse toestand een helderrode kleur heeft. De bekende muskaatnoot (*myristicae semen*) is de slechts door de inwendige zaadhuid omgeven zaadkern, die men verkrijgt door na het drogen van het zaad de houtige uitwendige zaadhuid stuk te maken.

*M. fragrans* behoort tot de Myristicaceae, een plantenfamilie die allerlei overeenkomsten toont met de veel bekendere Magnoliaceae. Phytochemisch is de familie nog onvoldoende onderzocht; alleen *M. fragrans* is wel uitvoerig chemisch bekeken. De chemische samenstelling van nootmuskaatbestanddelen is dan ook veel beter bekend dan in bovengenoemde mededeling wordt gesuggereerd (HEGNAUER 1969). De etherische olie van foelie heeft kwa-

litatief dezelfde samenstelling als die van de muskaatnoot. Deze olie (*oleum myristicae aethereum*) bevat in hoofdzaak twee groepen verbindingen: monoterpenen (o.a. pinenen, camfeen, limonenen, geraniol,  $\alpha$ -terpineol) en fenypropaanderivaten (o.a. myristicine, elemicine, safrol, eugenol, methoxy-eugenol, iso-eugenol, methyliso-eugenol). In beide groepen komen sensibiliserende stoffen voor.

In hun beschouwing over de gevonden nootmuskaatallergie overwegen VAN JOOST e.a. een overgevoeligheid voor limonenen maar achten dit onwaarschijnlijk op grond van negatieve lapjesproeven met iso-eugenol en terpentijn. De negatieve uitkomst van de lapjesproef met iso-eugenol is in dit verband irrelevant; immers, iso-eugenol is een chemische stof en bevat geen limonenen. De negatieve huidreactie op terpentijnperoxyden maken een overgevoeligheid voor limonenen inderdaad minder waarschijnlijk; men kan hierover echter zekerheid verkrijgen door lapjesproeven met limonenen te doen. Daar limonenen in alle citrusoliën voorkomen zou het m.i. interessant zijn te weten of de beschreven patiënte ooit enige invloed op het beloop van haar slijmvliesafwijkingen heeft ondervonden van het gebruik van citrusvruchten, vooral omdat het bekend is dat het eten van bijv. sinaasappelen stomatitis kan veroorzaken (ZAKON e.a. 1947).

Ook wanneer er geen sprake is van een overgevoeligheid voor terpenen hoeft men niet aanstonds te denken dat de contactallergische factor een nog niet geïsoleerde en geïdentificeerde stof is. Van de fenypropaanderivaten zijn eugenol en iso-eugenol bekende sensibiliserende stoffen waarvoor meestal, maar niet altijd een groepsallergie bestaat (HJORTH 1961); allergie voor één of meer van de andere bovengenoemde stoffen uit deze groep is daarom zeker niet uitgesloten.

Verder bevat de muskaatnoot een vast vet dat in hoofdzaak uit het triglyceride van myristinezuur bestaat. Myristinezuur komt ook in palmpittenolie voor; isopropylmyristaat wordt gebruikt in cosmetica en andere preparaten voor applicatie op de huid. CALNAN (1968) beschreef 6 patiënten met een allergisch contacteazeem door isopropylmyristaat; alle 6 patiënten toonden een positieve reactie bij lapjesproeven met deze stof. Lapjesproeven kunnen worden verricht met 20% isopropylmyristaat in vaseline.

De interpretatie van de gevonden nootmuskaatallergie lijkt mij allerminst eenvoudig en m.i. zou het epicutaan allergisch onderzoek bij deze patiënte moeten worden uitgebreid met een aantal van de bovengenoemde stoffen waarbij in ieder geval ook foelie zou moeten worden betrokken. Van oudsher worden muskaatnoten ingewreven met droge kalk. Aanvankelijk gebeurde dit om de kiem te doden en uitzaaiing elders onmogelijk te maken ten einde de Nederlandse monopoliëpositie in de muskaatteelt te beschermen; naderhand bleef men dit doen om insektenvraat tegen te gaan. Tegenwoordig worden muskaatnoten minder regelmatig gekalkt en men kan zich afvragen of mogelijk andere stoffen worden toegepast om schimmels en insekten te weren. Met deze eventuele stoffen zouden dan ook lapjesproeven moeten worden gedaan. De muskaatnoten in de specerijhandel zijn voornamelijk afkomstig uit Indonesië en van het Westindische eiland Grenada. Omdat de chemische samenstelling van planteproducten vaak varieert met de plaats van herkomst zou het belangwekkend zijn beide soorten nootmuskaat te testen.

Tenslotte is misschien vermeldenswaard dat drugverslaafden bij gebrek aan andere middelen, bijv. in gevangenissen, soms hun toevlucht zoeken bij nootmuskaat. Om het gewenste effect te bereiken worden aanzienlijke hoeveelheden nootmuskaat (2 of meer geraspte noten) ge-

consumeerd. Bekende bijwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, droge mond, tachycardie en constipatie (EMBODEN 1979); allergische reacties van het mondslijmvlies zijn bij mijn weten bij deze gebruikers nooit beschreven. De psychotrope werking van nootmuskaat kan berusten op de omzetting van elemicine en myristicine in amfetaminederivaten met een krachtige hallucinogene werking (TREASE en EVANS 1978).

*Literatuur:* CALNAN, C. D. (1968) *Contact Dermatitis Newsletter* 3, 41. – EMBODEN, W. (1979) *Narcotic plants*, bl. 48. 2e druk. Studio Vista, Londen. – HEGNAUER, R. (1969) *Chemotaxonomie der Pflanzen*, dl. 5, bl. 146. Birkhäuser, Basel. – HJORTH, N. (1961) *Eczematous allergy to balsems*. Munksgaard, Kopenhagen. – JOOST, TH. VAN, H. R. KORTHALS ALTES en J. C. A. A. LAMBERS (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 2019. – TREASE, G. E. en W. C. EVANS (1978) *Pharmacognosy*, bl. 644. 11e druk. Baillière Tindall, Londen. – ZAKON, S. J., A. L. GOLDBERG en J. B. KAHN (1947) *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* 56, 499.

Amsterdam, december 1979

J. J. MORRIËN

Wij danken collega MORRIËN voor zijn uitgebreide reactie. Zijn aanvullende mededelingen en suggesties zijn leerzaam en nuttig.

Het negatief uitvallen van epicutaan allergologisch on-

derzoek met eugenol en iso-eugenol maakt de kans op een overgevoeligheid voor fenypropaanderivaten kleiner, hoewel deze mogelijkheid hierdoor inderdaad dus niet geheel uitgesloten is. De mogelijkheid van een rol van citrusvruchten als primum movens voor de beschreven ulcererende stomatitis werd aanvankelijk wel overwogen, doch bleek bij analyse van het voedingspatroon van patiënte niet relevant. Aanvullend epicutaan allergologisch onderzoek met citrusolie (1% in alcohol) viel ook negatief uit. De epicutane test, met p-fenylendiamine (PPD) en AZO-verbindingen (vaak onderdeel der kleurstof in de schil van citrusvruchten) waren zoals vermeld negatief.

Patiënte werd destijds epicutaan allergologisch getest met twee verschillende soorten (handelsmerken), waarvan het „land van herkomst” ons echter niet bekend is. Zoals uit zijn ingezonden stuk blijkt heeft ook collega MORRIËN in de literatuur niet een eerder beschreven geval kunnen vinden van allergische reacties van het mondslijmvlies veroorzaakt door oraal gebruik van nootmuskaat. In de praktijk blijkt in het algemeen dat de rol van chemische additiva in voedsel nog vaak wordt onderschat bij allergische reacties in en om de mondholte. Het is daarom raadzaam bij onbegrepen slijmvliesafwijkingen van mond en tong te denken aan de mogelijkheid van een contactallergische factor in het voedsel.

Amsterdam, januari 1980

TH. VAN JOOST  
H. R. KORTHALS ALTES  
J. C. C. A. LAMBERS

## BERICHTEN

### Buitenland

#### VERENIGDE STATEN

*Profylaxe en behandeling van influenza A met amantadine.* – Het influenza A-virus toont een variatie in de oppervlakte-antigenen, glycoproteïnen, hemagglutinine (H) en neuraminidase (N). Deze antigenen zijn bepalend voor de specificiteit van de door infectie of immunisatie opgewekte immuniteit. Bij het ontstaan van varianten van het A-virus – het type dat de „grote” epidemieën veroorzaakt – moet het influenzavaccin worden aangepast, hetgeen enkele maanden vergt. De laatste varianten van het A-virus verschenen in 1976, A/New Jersey/76 (HswNI), en in 1977, A/USSR/77 (H1N1). Zij hebben in de Verenigde Staten geen grote epidemieën veroorzaakt; enkele kleine epidemietjes door het „Russische” virus bij personen onder de 25 jaar worden door enkelen echter als voorlopers gezien van een nieuwe pandemie. Intussen zijn de vaccins aangepast. Toch zal een grote epidemie door thans bekende stammen of door eventueel weer nieuwe varianten de arts voor grote moeilijkheden plaatsen: in het ene geval door een grote vraag naar vaccinatie en in het andere geval door het ontbreken van een passend vaccin. Tevens bestaat in het eerste geval altijd het struikelblok dat een vaccinatie pas na enkele weken een redelijke immuniteit veroorzaakt, zodat men gebaat zou zijn bij een direct werkend middel waarvan de werkzaamheid onafhankelijk is van de antigene structuur van het A-virus.

In maart 1979 heeft de minister van Volksgezondheid van de Verenigde Staten aan een aantal deskundigen advies gevraagd over de bruikbaarheid van amantadine voor dit doel. (*Science* (1979) 206, 1058.) Zij kwamen tot de

conclusie dat amantadine voor bepaalde groepen niet alleen als prophylacticum kon worden aanbevolen maar ook als therapeuticum. Reeds in 1976 had de FDA, toen gebleken was dat door een antigene shift van het A-virus geen veranderingen in de biochemie van het virus ontstond, het amantadine toegelaten als bruikbaar tegen alle influenza A-virussen.

Uit onderzoek is intussen gebleken dat amantadine chloride (Symmetrel) bij een dagelijkse dosis van 200 mg het aantal infecties met 35-50% vermindert, terwijl bij slechts 30-50% van de geïnfecteerden klinische verschijnselen voorkomen. Het gebruik gedurende 4-6 weken (normale duur van de epidemieën) wordt aanbevolen voor de bedreigde groepen en voor hen die in internaten verblijven en eventueel voor hen die maatschappelijk onmisbaar zijn. Vaccinatie dient echter voorop te blijven staan.

Voor therapeutisch gebruik tegen A-virusinfectie dient het amantadine binnen 48 uur na de eerste verschijnselen te worden toegediend. Hierdoor daalt de koorts en wordt de koortsperiode tot de helft bekort; ook de virusuitscheiding wordt beperkt. Bij 7% van de patiënten werden bijwerkingen waargenomen zoals slaperigheid (maar ook slaperigheid), licht gevoel in het hoofd, nervositeit en concentratiestoornissen. Deze verschijnselen traden enkele uren na het gebruik op maar waren van voorbijgaande aard. Tegen amantadine resistente virusstammen werden niet aangetoond, hetgeen werd gevreesd omdat in weefselcultures gemakkelijk resistentie ontstaat. Als therapeuticum wordt het middel aanbevolen voor de genoemde risicogroepen en steeds bij levenbedreigende pneumonieën en bij kinderen met kroep, als deze infecties met het A-virus in verband kunnen worden gebracht.