

nomen harten werden opgespoten met een silicon-rubber-verbinding. Na fixatie sneed men het myocard in coupes ter dikte van 1 cm, waarop een behandeling volgde die het spierweefsel transparant maakte. Hierdoor werd bij microscopisch onderzoek een driedimensionaal beeld van de kleine vaten verkregen. Bovendien maakte men 50 µm dikke coupes, die deels werden gekleurd met hematoxyline en eosine.

Bij drie van de met insuline behandelde patiënten vond men in de hartspier sacculaire aneurysmata van capillairen en arteriolen, gelijk aan die welke bekend zijn van de retinopathia diabetica. Twee van deze patiënten waren bejaard en hadden ook coronariasclerose. De derde was 24 jaar, had nauwelijks coronariasclerose maar wel een op diabetes berustende retinopathie en nodulaire glomerulosclerose. Bij geen van de controlepatiënten, van wie er twee ernstige en drie matige coronariasclerose hadden, kwamen micro-aneurysmata voor. De gekleurde coupes toonden weliswaar fibrose en degeneratie van de hartspier maar deze

hadden geen verband met de micro-aneurysmata. Bij twee van de lijdens aan diabetes zag men nog andere afwijkingen: kurketrekker-achtige vaatsegmenten en geslingerde dilataties, welke laatste misschien voorlopers zijn van micro-aneurysmata.

Men heeft vroeger wel aangenomen dat micro-aneurysmata in het oog en de nier konden ontstaan doordat, wegens het ontbreken van omgevend steunweefsel, vaten met afwijkingen aan de basale membraan zich daar makkelijk kunnen verwijderen. Voor de hartspier gaat dit niet op.

Intussen zal, aldus de auteurs, verder onderzoek moeten uitmaken welke betekenis de micro-aneurysmata hebben voor het ontstaan van de door diabetes veroorzaakte cardiomyopathie.

*Literatuur:* FACTOR, S. M., E. M. OKUN en T. MINASE (1980) *New Engl. J. Med.* 302, 384.

J. GEERLING

## MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

### *Research Fellowship of the European organization for research on treatment of cancer*

The E.O.R.T.C. Fellowship Programme Committee is pleased to announce that a research fellowship is available to be administered by the Fellowship Committee for a period of two years. Preference will be given to applicants of

Dutch nationality who are either medical graduates or non-medical graduates wishing to undertake research in institutions outside Holland but part of the E.O.R.T.C.

For full details apply to the secretary of the Fellowship Programme Committee, Prof. E. H. COOPER, Unit for cancer Research, University of Leeds, Leeds, Yorkshire, England.

## INGEZONDEN

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

### *Dermatitis perioralis en andere huidafwijkingen na het lokale gebruik van gefluoreerde corticosteroiden*

In zijn ingezonden naar aanleiding van de klinische les van prof. MALI (1980) schrijft prof. YOUNG (1980) benieuwd te zijn naar een reactie van de farmaceutische industrie op de hypothese van prof. MALI dat „fluoratomen losgemaakt uit het gefluoreerde corticosteroid, de periorale dermatitis zouden kunnen veroorzaken”. Namens Glaxo B.V. geef ik hieraan gaarne gehoor.

Allereerst moet worden opgemerkt dat de term „gefluoreerd” in dit geval niet geheel zorgvuldig is gebruikt, omdat behalve fluor- ook chloor-(of broom-)atomen in de synthetische corticosteroiden voorkomen. Men kan daarom alleen spreken (of schrijven) over gehalogeneerde corticosteroiden, waartoe zowel F- als Cl-, Br- en I-verbindingen behoren.

De hypothese van MALI is daarom zo interessant, omdat hij veronderstelt dat fluoratomen gemakkelijk van het steroïdmolekuul loslaten met alle gevolgen van dien. Het is in de (organische) chemie echter bekend dat deze fluor-verbindingen tot de sterkste behoren. Derhalve zal het fluor-ion of -atoom dit steroïdmolekuul pas in de laatste

plaats (onder extreme condities) verlaten. De bindings-energie (uitgedrukt in kcal/mol) van de binding c-F is bijv. 127,0, tegen 118,0 voor de binding o-o, 104,2 voor H-H, 97,5 voor Na-Cl, en 91,0 voor de binding C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-OH. Het is voor zuurstof, waterstof, keukenzout of alcohol energetisch eenvoudiger om uit elkaar te vallen dan voor de fluor-(ver)binding in het corticosteroid. Het is daarom onwaarschijnlijk dat het fluor-atoom als de booswicht aan te wijzen is. Een treffende ondersteuning hiervan is hydrocortison-17-butyraat, dat geen enkel halogeenatoom (F, Cl, Br of I) bevat en waarvan toch dermatitis perioralis beschreven is (URABE en KODA 1976; *Drugs and therap. Bull.* 1977; COTTERILL 1979).

Wanneer de oorzaak van deze dermatose gezocht moet worden in de halogeen(i.c. fluor-)atomen is het verbazingwekkend dat deze aandoening geen epidemiologische afmetingen aangenomen heeft. Dit zou moeten gebeuren, aangezien halogeenverbindingen (hetzij ionogeen of covalent), nl. fluor en chloor, in talloze stoffen voorkomen zoals geneesmiddelen (anaesthetica, analgetica, antibiotica, anti-conceptiepil, diuretica, sedativa, ijzerpreparaten etc.); drinkwater, thee, keukenzout, tandpasta, drijfgassen in spuitbussen en andere consumptie-artikelen. Bovendien zijn vele kunststoffen (bestek, drinkbekers, tandenborstels e.a.) opgebouwd uit polygehalogeneerde koolwaterstoffen (PVC!).

Stof	Aant. F-atomen	Aant. halogeen- atomen	Vaso- constrictie- index
Beclomethason dipropionaat	0	1	500
Betamethason (alcohol)	1	1	1
Betamethason dipropionaat	1	1	1250
Betamethason valeraat	1	1	360
Clobetasol propionaat	1	2	1870
Clobetasol butyraat	1	2	263
Desoxymethason	1	1	63
Dexamethason acetaat	1	1	43
Diflorasondiacetaat	1	3	413
Flumethason pivalaat	2	2	360
Fluocinolon acetonide	2	2	100
Fluocinolon acetonide acetaat	2	2	220
Fluocortolon pivalaat/capronaat	1	1	72
Formocortol	1	2	134
Halcinonide	1	2	160
Hydrocortison	0	0	1
Hydrocortison acetaat	0	0	1
Hydrocortison butyraat	0	0	50
Methylprednisolon	0	0	17
Triamcinolon acetonide	1	1	75

Onlangs heeft CARRUTHERS (1980) gewezen op de correlatie tussen het gebruik van cosmetische crèmes in het gezicht, sinds de 2e helft van de jaren zestig in plaats van poeder zeer in zwang, en de toename van periorale dermatitis. Vanzelfsprekend is een grondig onderzoek naar een eventueel oorzakelijk verband gewenst en noodzakelijk.

Tenslotte wil ik ingaan op de opvatting dat de sterkte in werking van corticosteroiden afhankelijk zou zijn van het „gefluorideerd” zijn. Volgens POLANO (1977) is er een parallellisme tussen de resultaten van de vasoconstrictietest en de klinische werkzaamheid van een corticosteroid. Aangezien geen betere maatstaf voorhanden is moet volstaan worden met deze. Er zou dan een zeer hoge correlatie ( $r \geq 0,95$ ) moeten bestaan tussen de vasoconstrictie-index en het aantal F-(c.q. halogeen)atomen.

De statistische regressievergelijking voor deze steroiden is, wanneer de vasoconstrictie-index (VCI) gekoppeld wordt aan het aantal fluoratomen (F):  $VCI = 91 F + 266$ , met als correlatiecoëfficiënt  $r = 0,123$ . Dit betekent dat er voor 98,5% geen verband bestaat tussen het „gefluorideerd” zijn en de sterkte van het corticosteroid. Koppelt men de vasoconstrictie-index aan het aantal halogeenatomen (H), dan wordt de vergelijking:  $VCI = 82 H + 246$  met als correlatiecoëfficiënt  $r = 0,265$ . Dit betekent dat er voor 93% geen verband bestaat tussen het „gehalogeneerd” zijn en de sterkte van het corticosteroid. Hieruit kan geconcludeerd worden dat er geen enkel direct verband bestaat tussen het gefluorideerd of gehalogeneerd zijn en de sterkte in werking van corticosteroiden. Reeds eerder is dit vastgesteld (MUNRO 1976; PHILIPPS 1976; SNEDDON 1976; POLANO 1977; PONEC 1977a).

**Literatuur:** CARRUTHERS, J. A. (1980) *Lancet* I, 491. – COTTERILL, J. A. (1979) *Brit. J. Derm.* 1011, 259. – *Drugs and Therapeut. Bull.* (1977) 15, 5. – MALL, J. W. H. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 2. – MUNRO, D. D. (1976) *Brit. J.*

*Derm.* 94, 67. – PHILIPPS, G. H. (1976) *Mechanisms of topical corticosteroid activity*, bl. 1. Churchill Livingstone. – POLANO, M. K. (1977) *Ned. T. Geneesk.* 121, 2083. – PONEC, M., C. DE HAAS, B. N. BACHRA e.a. (1977a) *Arch. dermat. Res.* 259, 135. – PONEC, M., I. HASPER, G. D. N. E. VIANDON e.a. (1977b) *Arch. dermat. Res.* 259, 125. – SNEDDON, I. B. (1976) *Drugs* 11, 193. – URABE, H. en H. KODA (1976) *Dermatologica (Basel)* 152, 155. – YOUNG, E. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 242.

Hoofddorp, maart 1980

A. A. DE BOER,  
i.o.v. Glaxo B.V.

Wanneer in de klinische les de term gefluorideerd gebruikt wordt, is inderdaad het inbrengen van fluoratomen en niet van andere halogenen in een stof bedoeld. Wij weten dat een in een steroidskelet gesubstitueerd chloor- en a fortiori broomatoom, gemakkelijk geëlimineerd kan worden, zodat een potentieel alkylerende verbinding ontstaat. De potentie van deze verbinding is afhankelijk van haar plaats in het steroidskelet. Zo heeft het 6-chloorprednison sensibiliserende eigenschappen en kan men met een chlooratoom in de 21-positie reacties op het weefsel verwachten.

Fluoratomen laten niet gemakkelijk spontaan van het steroidskelet los; men zou dus complicaties zoals bij de chloorsubstitutie niet behoeven te verwachten. Deze gefluorideerde steroiden worden evenwel niet op dood materiaal toegepast, waar zij paradoxerwijs het eeuwige leven zouden hebben, maar op een levend organisme. Dit organisme beschikt over het vermogen de steroiden te metaboliseren, waardoor ze via lever en nier verwijderd kunnen worden. Dit gebeurt met het fluor dat zich in de 6-positie bevindt. Het zg. gemengde functie-oxidase vervangt in bijv. fluocortolon het fluor door een hydroxylgroep (GERHARDS e.a. 1971). Het molecuul kan dan vervolgens gegluconideerd of gesulfateerd en verwijderd worden. Een overeenkomstige eliminatie van het fluoratoom in de 9-positie is bij zoogdieren nog niet aangetoond. Eventueel zouden micro-organismen hiertoe in staat kunnen zijn.

Bovendien kan het fluoratoom op de 9-positie een lokale remming voor dat metabolisme veroorzaken, waardoor de stof in haar geheel zich als een vreemd lichaam zou gaan gedragen. Het gaat hier om zeer kleine hoeveelheden fluor, waarvan op dit moment geen methode ter bepaling bestaat, maar die desondanks door een cascade-effect, zoals wij dat in zovele situaties kennen (de allergische reactie, de bloedstolling), vanuit de reactie tussen enkele molekulen tot zichtbare laesies zouden kunnen leiden.

A. A. DE BOER verbaast zich erover dat de dermatitis perioralis geen epidemische afmetingen heeft aangenomen. Volgens hem zou dat moeten gebeuren, aangezien halogeen-verbindingen in talloze stoffen voorkomen. In de klinische les wordt er in de bespreking op gewezen dat bizarre huidafwijkingen, die sporadisch optreden en wier ontstaanswijze geheel duister is, kenmerkend zijn voor de reacties op chloor, broom en jodium. Zeer onlangs is door BLASINK en SPENCER (1979) een geval, ook één uit honderden, van fluoderma na het gebruik van een fluorgel voor de tanden beschreven. Dat niet iedereen ziek wordt in een populatie die aan een schadelijke invloed wordt blootgesteld, hetzij virus, bacterie, vergif of een overmaat aan zonlicht, is een algemeen aanvaard feit dat de geneeskunde onderscheidt van de fysica.

De suggestie van CARRUTHERS is in de klinische les al behandeld door te wijzen op het vermoeden dat hydra-

terende crèmes een rol zouden spelen. Overigens is met deze suggestie de lokalisatie van de dermatitis op andere plaatsen dan het gezicht moeilijk te verklaren.

Tenslotte willen wij nog ingaan op de uiteenzetting van de heer DE BOER over de sterkte in werking van corticosteroiden, die volgens ons afhankelijk van de fluoridatie zou zijn. Het woord sterk is in de klinische les tussen aanhangstekens gebruikt en refereert aan het onderscheid tussen de oude (hydrocortison) en de meer recente corticosteroiden. Over een directe relatie tussen sterkte en fluoridering wordt niet gesproken. Daarentegen meent DE BOER dat er een relatie gelegd kan worden tussen het effect van plaatselijk toegepaste corticoïdpreparaten op het zieke weefsel aan de hand van een vasoconstrictietest. Van deze onjuiste premisse uitgaand gaat hij dan verder een stelling desavoueren, die ik niet geponeerd heb. De beoordeling van de sterkte en werking van topisch toegepaste corticosteroidpreparaten aan de hand van een vasoconstrictietest is niet juist.

De farmaceutische industrie heeft deze preparaten ontwikkeld om een lokale antiflogistische, immunosuppressieve en hypoproliferatieve werking te krijgen. Tegelijkertijd streeft men ernaar een depot te vormen, waarbij het geneesmiddel in de huid gevangen blijft om zo lang mogelijk zijn werking uit te oefenen. Voor de eerste groep werkingen is een structuur-werkingsrelatie met voorspellend vermogen nog niet bekend.

Het tweede doel wordt nagestreefd door groepen (fluoratoom in de 9-positie) in te voeren in het steroideskelet, die

het metabolisme bemoeilijken. Men tracht dat zodanig te doen, bijv. door de invoering van allerlei estergroepen, dat het preparaat de kans krijgt buiten de centra van metabolisme te blijven. Het vasoconstrictieve effect van de zalf is bij dit concept van geneesmiddel niet betrokken. Het correleren van de sterkte van deze vasoconstrictie met het aantal F-atomen, ongeacht de positie waarin deze zich bevinden, heeft al helemaal geen zin.

Voor een andere bijwerking, de vorming van atrofie, is een test ontwikkeld in de muizestaart (WRENCH 1980). Deze test is, gelet op de hypoproliferatieve werking van het geneesmiddel, wellicht zinvoller maar wat moeilijker uitvoerbaar.

Naar onze mening blijven de bijna 100 procent correlatie van de huidafwijkingen met het gebruik van gefluorideerde crèmes, het verloop na het staken der behandeling en de unieke pathologie met de mogelijkheid van de aanwezigheid van abnormale fluor of gefluorideerde corticoïdresten evenzo vele aanwijzingen dat de dermatitis perioralis een specifieke aandoening met een specifieke oorzaak is.

*Literatuur:* BLASINK, L. G. en S. K. SPENCER (1979) *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* 115, 1334. – GERHARDS, E. e.a. (1971) *Acta endocr. (Kbh.)* 68, 98. – WRENCH, R. (1980) *Arch. Derm. Res.* 267, 7.

Nijmegen, april 1980

J. W. H. MALI  
E. SEUTER

## BERICHTEN

### Binnenland

*Verslag enquête dierproeven 1978 uitgebracht.* – Alle aan de Commissie van advies voor de dierproeven bekende instellingen, bedrijven en andere betrokkenen – in totaal 441 – zijn aangeschreven. Van deze 441 lieten er 356 weten in 1978 géén dierproeven te hebben verricht. De door de enquête ter beschikking gekomen gegevens hebben informatie opgeleverd die van belang is voor het beleid en voor de voorlichting aan belangstellenden. In totaal zijn gegevens verzameld over 1.619.604 proefdieren, waarbij over 1.572.534 dieren gedetailleerde informatie (niet alléén aantallen en soorten) is ontvangen. Het merendeel der proefdieren bestond uit kleine knaagdieren (91,8%). De aantallen van de diersoorten die krachtens de „Wet op de Dierproeven” in het bijzonder ontzien dienen te worden (aap, hond, kat en paard), maakten samen 0,67% van het totaal uit. Vraag 1 van de enquête had betrekking op het doel van de proef. Daarbij werd in hoofdzaak de indeling gevolgd, zoals is aangegeven in artikel 1 van de wet. De verdeling over deze categorieën was als volgt:

a. produceren en controleren sera, vaccins e.d.	24,2%
b. toxicologisch en farmacologisch onderzoek	35,3%
c. diagnostiek	7,8%
d. onderwijs en training	1,5%
e. ander wetenschappelijk onderzoek	29,2%

Duidelijk is geworden dat de overgrote meerderheid der proefdieren wordt gebruikt voor onderzoek dat verband houdt met de gezondheid en (of) voeding van mens en dier. Tevens is gebleken dat overheidsvoorschriften een grote invloed hebben op de omvang van het dierexperimenteel onderzoek. Een positief verband werd aangegeven bij

36,6% van de proefdieren. Er is in de enquête ook gevraagd naar de mate van ongerief die aan proefdieren berokkend wordt. Uit de resultaten bleek dat in 29% der gevallen nagenoeg geen ongerief werd berokkend. In 12,4% werden organen of bloed van proefdieren gebruikt. In 30% der proeven bestond het risico dat de handelingen met ongerief gepaard gingen. Van alle proefdieren werd 20,5% gebruikt voor onderzoek naar geneesmiddelen. Voor het door de publieke opinie zeer kritisch beschouwde onderzoek van toiletartikelen en cosmetica (lippestift, oghenschaduw, tandpasta's, zepen en wasmiddelen) werd een relatief klein aantal dieren gebruikt (minder dan 0,1%). (Uit „Verslag enquête dierproeven 1978”, dat verkrijgbaar is bij de Staatsuitgeverij te 's-Gravenhage; tel. 070-789479.)

### CONGRESSEN, VERGADERINGEN, CURSUSSEN

Het *Post-academisch Onderwijs Geneeskunde Nijmegen* zal in het seizoen 1980/81 de volgende cursussen houden: 1. 13 en 14 juni, en 12 en 13 september, De bejaarde patiënt in de huisartsenpraktijk. – 2. 26 september, Verpleeghuispatiënten: een nieuwe categorie patiënten. – 3. 1 en 15 oktober, Erfelijkheidsadviezen in de huisartsenpraktijk. – 4. 31 oktober en 1, 7 en 8 november, Orthopedie voor de huisarts. – 5. 14, 15, 21 en 22 november, Dermatologie in de huisartsenpraktijk. – 6. 30 en 31 januari en 13 en 14 februari 1981, Bewaking van peuter en kleuter. – 7. 25 maart en 1 april 1981, Spoedeisende gevallen in de huisartsenpraktijk. – 8. 8, 9, 15 en 16 mei, Vrouw en huisarts. – 9. Tussen 9 maart en 10 april 1981, Warffumcursussen (Stevensbeek).