

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25718>

Please be advised that this information was generated on 2020-10-23 and may be subject to change.

Een retrospectieve studie naar de teratogeniteit van dermatologische koolteerpreparaten

**M.E.J. Franssen, G.J. van der Wilt,
P.C.M. Pasker de Jong, R.P. Bos, W.P. Arnold**

Inleiding

De medische pix lithantracis (PL) wordt verkregen door gefractioneerde destillatie van ruwe steenkoolteer (RKT). RKT bevat meer dan 10.000 verschillende stoffen, waarvan slechts een beperkt deel is gekarakteriseerd. Een groot deel behoort tot de zogenaamde polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's), m.n. als de destructieve destillatie van de steenkool zelf ('vercooken') tussen de 1000 en 1300°C heeft plaatsgevonden. PL bestaat voor 1/3 deel uit teerolie (gedestilleerd tussen 220 en 270°C) en 2/3 deel uit teerpek (overblijfsel na de gefractioneerde destillatie van RKT tussen 100 en 400°C). Het is onbekend welke stoffen exact in PL voorkomen. Theoretisch moet PL veel PAK's bevatten. Deze hebben namelijk kookpunten in de buurt van 400°C en hoger. Na applicatie van PL-bevattende producten op de (behaarde) huid zijn ook inderdaad (metaboliëten van) PAK's in het bloed¹ en de urine² terug te vinden.

Bij ratten en muizen leiden PAK's zowel prenataal³ als postnataal⁴ tot destructie van de oöcyt, hetgeen resulteert in een verminderde fertiliteit. Tussen species bestaan echter grote verschillen in sensitiviteit voor PAK's. Bij de nakomelingen van zwangere muizen ontstaan na applicatie van RKT m.n. congenitale afwijkingen van de tractus urogenitalis, terwijl bij de worpelingen van zwangere ratten specifieke midcraniële laesies als gevolg van een verminderde ossificatie en gegeneraliseerd oedeem voorkomen.⁵

Er is in de MEDline voor zover wij konden vinden geen literatuur beschikbaar over de mogelijke foetotoxische effecten van koolteerpreparaten bij mensen. De gegevens uit de dierexperimentele studies hebben in Duitsland geleid tot een verbod op het gebruik van dermatologische koolteerpreparaten gedurende de gehele zwangerschap, maar in Nederland zijn de adviezen in geneesmiddelbijsluiters tegenstrijdig.⁶ Bij de in de EUROCAT geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking is tot nu toe echter nog nooit melding gemaakt van blootstelling aan koolteerproducten (dr. M. Cornel, persoonlijke mededeling). Helaas

was dit registratiesysteem tot voor kort niet waterdicht, enerzijds door ontbrekende regio's, anderzijds door ontbrekende specifieke vragen over deze mogelijke blootstelling.

De bestaande literatuur inzake de mogelijke teratogeniteit van koolteerpreparaten is dus schaars. Juist dit gebrek aan (humane) gegevens vormde voor ons de aanleiding om een retrospectieve 'pilot study' op te zetten. Een 'pilot study' omdat voor representatieve uitspraken minimaal 1000 met koolteer behandelde zwangeren noodzakelijk zijn (groot onderscheidend vermogen). En een retrospectieve studie omdat prospectieve studies met koolteerpreparaten om zowel medisch-ethische als praktische redenen niet mogelijk zijn.

Materialen en methoden

De patiëntselectie

Via het medische coderingssysteem van het AZN werden alle vrouwen geselecteerd die in de periode 1981-1985 waren opgenomen met de diagnose psoriasis of atopisch eczeem en tijdens deze periode in de reproductieve leeftijd fase waren. De periode 1981-1985 werd gekozen om praktische redenen. Patiënten uit de periode vóór 1981 zouden niet eenvoudig op te sporen zijn. Bovendien zijn de gegevens van patiënten uit de periode voor 1981 nog slechts beperkt beschikbaar, hetgeen een status- en enquête-onderzoek zo goed als onmogelijk maakt. Patiënten uit de periode na 1985 hebben relatief minder zwangerschappen doorgemaakt, hetgeen het onderzoek naar de teratogeniteit van koolteer had bemoeilijkt. Voor de diagnose psoriasis en atopisch eczeem werd gekozen omdat in deze groep de grootste kans op uitgebreide behandelingen met koolteer aanwezig is. Via deze selectie bleken 86 patiënten te achterhalen. Van 64 van hen werd het huidige verblijfadres achterhaald. Alle 64 vrouwen zegden na telefonisch contact toe aan de toegestuurde enquête te willen meewerken.

De enquête

De eerste vragen in de enquête hadden betrekking op de persoonlijke gegevens van de patiënt, zoals de geboortedatum, het adres en de burgerlijke staat. Vervolgens werd gevraagd of de patiënte kinderen had; indien dit het geval was werd gevraagd naar het aantal kinderen en hun geboortedata. Wanneer dit van toepassing was kon de patiënte aangeven of zij een 'spontane miskraam' had meegemaakt, wederom onder vermelding van het aantal en de periode waarin deze hadden plaatsgevonden. Vervolgens werd gevraagd of de

Drs. M.E.J. Franssen, co-assistente geneeskunde, Faculteit Medische Wetenschappen, Katholieke Universiteit Nijmegen,

Dr. G.J. van der Wilt, Afd. Medische Informatiekunde, Epidemiologie en Statistiek, Faculteit Medische Wetenschappen, Katholieke Universiteit Nijmegen,

Dr. P.C.M. Pasker de Jong, Afd. Medische Informatiekunde, Epidemiologie en Statistiek, Faculteit Medische Wetenschappen, Katholieke Universiteit Nijmegen,

Dr. R.P. Bos, Afd. Toxicologie, Faculteit Medische Wetenschappen, Katholieke Universiteit Nijmegen,

Dr. W.P. Arnold, Afd. Dermatologie, Academisch Ziekenhuis St. Radboud, Nijmegen (correspondentie-adres).

patiënte naast haar huidziekte nog een andere ziekte of afwijking had. Daarna kon aangegeven worden voor welke huidziekte de patiënte behandeld werd. Tevens werd geïnformeerd naar de lichaamsdelen, die werden behandeld. Hiermee werd een gemiddeld percentage behandeld lichaamsoppervlak berekend. Daarna werd nagegaan of de huidziekte waarvoor de patiënte behandeld was ook bij de biologische kinderen voorkwam. Deze vraag werd enkel en alleen gesteld om toe te werken naar de volgende vraag: Zijn er soms andere ziekten of afwijkingen bij de biologische kinderen aanwezig? Om vervolgens erfelijke aangeboren afwijkingen uit te kunnen sluiten, werd gevraagd of deze ziekte of aandoening ook in de familie van de patiënte of de familie van de partner voorkwam. Dit laatste natuurlijk alleen indien de partner tevens de biologische vader van het betreffende kind was. Wanneer de partner *zélf* nog andere, eventueel relevante, aandoeningen had, kon dit worden aangegeven.

De verwerking

Aanvankelijk werden slechts 48 enquêtes teruggestuurd, doch na een tweede telefonisch contact konden uiteindelijk 56 enquêtes handmatig verwerkt worden. Aangezien de patiënten de perioden aangegeven hadden waarin hun kinderen geboren waren en ook de periode waarin een eventuele spontane miskraam had plaatsgevonden, kon dit gecombineerd worden met de gegevens in de status. Er werd m.n. gekeken of er rond de aanvang van een zwangerschap of in de periode waarin een spontane miskraam had plaatsgevonden met koolteer was behandeld. Wanneer de patiënte aangaf dat haar kind een afwijking had, werd naast controle van eventueel teergebruik rond de zwangerschap ook contact opgenomen met de huisarts om na te gaan of er gegevens bekend waren omtrent de etiologie van de betreffende aandoening.

Resultaten

In het totaal werden van de 64 verzonden enquêtes 56 enquêtes teruggezonden; een respons van 88%. De verhouding eczeem: psoriasis bedroeg 1:2, met een gemiddeld percentage behandeld lichaamsoppervlak van 78% in de groep eczeempatiënten en 90% in de groep psoriasispatiënten. Eenendertig patiënten (55%) gaven aan naast hun huidziekte géén andere aandoening te hebben. Onder de overige 25 patiënten kwamen in totaal 30 aandoeningen voor. Dit waren m.n. afwijkingen van het steun- en bewegingsapparaat (30%), het immuunsysteem (23%) en het respiratoire en endocriene systeem (beide 17%). Verder werden nog aandoeningen van circulatoire, gastro-intestinale, neurologische (epilepsie) en psychiatrische (depressie) aard vermeld.

In totaal hadden de 56 vrouwen 103 zwangerschappen doorgemaakt. In 54 gevallen bleek er geen sprake te zijn geweest van teergebruik tijdens de zwangerschap. Van deze 54 zwangerschappen eindigden 11 in een spontane abortus en werden uiteindelijk 45 gezonde kinderen en 3 kinderen met een congenitale afwijking (hersenaafwijking, KNO-probleem en spierverlamming) geboren. In de niet met teer behandelde groep trad dus bij 20% een spontane abortus en bij 6% een congenitale afwijking op.

Bij 20 zwangerschappen bleef het onbekend of tijdens deze periode teer was gebruikt. In deze groep werden 19 gezonde kinderen geboren en 1 kind met een congenitale afwijking (atrium-septum-defect).

In 23 gevallen was er duidelijk sprake van teergebruik tijdens de zwangerschap. Van deze zwangerschappen eindigden 6 in een spontane abortus en werden tenslotte 16 gezonde kinderen en 1 kind met een (letale) congenitale afwijking (trisomie 13) geboren. In de wel met teer behandelde groep trad dus bij 26% een spontane abortus en bij 4% een congenitale afwijking op.

Discussie

De zwangerschappen waarin teergebruik vaststond leidden niet vaker tot problemen dan de zwangerschappen waarin geen teer werd gebruikt. Echter, deze gegevens zijn gebaseerd op slechts 23 zwangerschappen met teergebruik. Dit onderzoek kan dan ook nooit de basis vormen voor een algemeen geldende uitspraak over de mogelijke teratogeniteit van koolteer. Verder was er geen uniformiteit in het tijdstip van blootstelling; het tijdstip in de zwangerschap waarop sprake was van teergebruik varieerde van de eerste weken tot pas na de zevende maand, terwijl het moment van blootstelling essentieel is wanneer men een uitspraak wil doen over de mogelijke teratogeniteit van welk preparaat dan ook. Wanneer men ervan uitgaat dat koolteergebruik inderdaad teratogene effecten heeft, dan zou men die verwachten na koolteergebruik tijdens de gametogenese of organogenese en dus op zijn laatst vroeg in de zwangerschap. Patiënten die pas laat in de zwangerschap met koolteer in aanraking komen zijn dan ook niet 'at risk' en zouden de mogelijke teratogeniteit van koolteer kunnen verbloemen. In een eventueel volgend onderzoek zouden de patiënten dan ook ingedeeld moeten worden naar het tijdstip van blootstelling.

Wanneer men deze bevindingen vergelijkt met de dierexperimentele literatuur zou het verschil in species hier ook een rol kunnen spelen. Naast overeenkomsten noteerden Zangar et al. ook verschillen in de afwijkingen die ontstonden bij twee species.⁵ Bovendien bleek uit dit onderzoek dat, om dezelfde teratogene effecten bij dermale blootstelling aan een complex organisch mengsel te bereiken, een aanzienlijk hogere dosering nodig is dan na inhalatie of orale blootstelling. Bezien vanuit de humane situatie zou dit kunnen betekenen dat de dosering van het koolteerpreparaat mogelijk een doorslaggevende rol speelt en de gebruikelijke therapeutische dosering van dermatologische koolteerpreparaten onder de teratogene dosering blijft. Zou men de door Zangar et al. toegepaste dosering echter extrapoleren naar de mens, dan overstijgt de therapeutische dosering de teratogene dosering. Dit laatste doet dan weer denken aan een speciesafhankelijk verschil in gevoeligheid.

Opvallend was dat in het onderzoek van Zangar et al. de intra-uteriene mortaliteit bij beide blootgestelde species toenam, hetgeen resulteerde in een drastische afname van het aantal levendgeborenen.⁵ Dit suggereert dat blootstelling aan koolteer tijdens de fase van de zwangerschap waarin de organogenese plaatsvindt, afwijkingen kan veroorzaken die de dood van de foetus tot gevolg hebben. In ons onderzoek

werd geen verhoogde kans op een spontane abortus na teergebruik gezien.

Algemeen gezien wordt het onderzoek bemoeilijkt door het feit dat men hier met een zeer selecte populatie te maken heeft; er zijn maar liefst 6 selectiecriteria. De populatie moet bestaan uit vrouwen die in een vroege fase van de zwangerschap koolteerpreparaten toepasten op een vrij uitgebreid lichaamsoppervlak tijdens de behandeling van psoriasis of eczeem. Om de betrouwbaarheid van een vervolgonderzoek te vergroten zal dan bovendien geselecteerd moeten worden op zowel mannen als vrouwen die voorafgaand aan de bevruchting koolteerpreparaten hebben gebruikt.

Gezien de ernst van de bevindingen van in-vitro- en dier-experimentele studies lijkt vooralsnog voorzichtigheid geboden. Zolang er nog onvoldoende gegevens zijn omtrent de teratogeniteit van dermatologische koolteerpreparaten is het te adviseren geen koolteer voor te schrijven in het eerste trimester van de zwangerschap en hierna de dosering te beperken. Het Duitse advies om teer tijdens de gehele zwangerschap te mijden, is momenteel niet aangewezen.⁶ Wanneer men eenvoudigweg besluit geen koolteerpreparaten meer voor te schrijven tijdens de gehele zwangerschap, onthoudt men patiënten een potentieel effectieve therapie waar-

van de schadelijkheid vooralsnog slechts op theoretische gronden te voorspellen valt.

Uitgebreider en groter opgezet onderzoek naar de teratogeniteit van koolteer is dan ook gewenst. Op de eerste plaats zal de patiëntenpopulatie vele malen groter moeten zijn dan de groep patiënten in dit onderzoek. Verder is het noodzakelijk de patiënten in te delen naar het moment in de zwangerschap waarop de blootstelling plaats heeft gevonden en naar behandeld lichaamsoppervlak, toegepast preparaat en duur van de blootstelling. Tevens zal men moeten corrigeren voor de mate van therapietrouw. Wellicht is het interessant om ook in een volgend onderzoek de eventuele rol van koolteer in de toename van de intra-uteriene mortaliteit zoals gezien in het onderzoek van Zangar et al. verder uit te diepen.

Dankwoord

De auteurs zijn dank verschuldigd aan drs. M. Goossens, prof.dr. P.C.M. van de Kerkhof en dr. P.G.M. van der Valk voor hun hulp bij de totstandkoming van dit onderzoek.

(Advertentie)

Novuxol® voor verwijdering van necrotisch weefsel.

Naam en Samenstelling: Novuxol® hydrofobe zalf bevat per gram 1,0-4,75 mg Collagenase Knoll. Collagenase Knoll bestaat uit clostridiopeptidase A (1,2 eenheden) en andere proteasen (0,24 eenheden). **Indicaties:** Enzymatisch debriement van necrotiserende wonden, zoals bij ulcus cruris en decubitus. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen. Brandwonden. **Bijwerkingen:** Novuxol® zalf wordt in het algemeen goed verdragen. Na applicatie zijn lokale pijn, branderigheid, roodheid en irritatie gemeld. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Wanneer in het wondgebied ernstige bacteriële- of schimmelinfecties optreden, dienen deze actief bestreden te worden, bij voorkeur via systemische toediening van daartoe geëigende preparaten. Niet toepassen op schone, herstellende granulerende wonden omdat dit de wondgenezing kan belemmeren. Contact met de omringende huid moet worden vermeden (omgeving van de wond beschermen). **Verpakkingen:** Novuxol®, hydrofobe zalf: tube à 30 gram, tube à 100 gram. Novuxol® UR.

Knoll BV, Hettenheuvelweg 41-43,
1101 BM Amsterdam Z.O., Telefoon: 020 - 564 01 01.

LITERATUUR

1. Storer JS, DeLeon I, Millikan LE, Laseter JL, Grifing C. Human absorption of crude coal tar products. *Arch Dermatol* 1984; 120: 874-7.
2. Hansen AM, Poulsen OM, Menné T. Longitudinal study of excretion of metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine from two psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 188-90.
3. Mackenzie KM, Angevine DM. Infertility in mice exposed in utero to benzo(a)pyrene. *Biol Reprod* 1981; 24: 183-91.
4. Mattison DR, Nightingale MS. Oocyte destruction by polycyclic aromatic hydrocarbons is not linked to the inductability of ovarian aryl hydrocarbon hydroxylase activity in backcross mice. *Ped Pharmacol* 1982; 2: 11-21.
5. Zangar RC, Springer DL, Buschbom RL, Mahlum DD. Comparison of fetotoxic effects of a dermally applied complex organic mixture in rats and mice. *Fund Appl Toxicol* 1989; 13: 662-9.
6. Arnold WP, Boelen RE, Kerkhof PCM van de. De lokale behandeling van dermatosen bij zwangere vrouwen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1995; 139: 1170-3.