

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1250.

embase Het NTVdV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur
Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Dermatologie
W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. C.J.W. van Ginkel

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. J. Toonstra, dr. T.M. Le

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal, dr. A.J. Onderdijk

RUBRIEK DERMATOPATHOLOGIE

P.K. Dikrama

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

Dr. N.A. Kukutsch

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, J. Hendriks

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

RUBRIEK RICHTLIJN

Dr. J.J.E. van Everdingen

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dr. J. Toonstra, dr. M.B. Crijns

RUBRIEK VERENIGING

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, J.L. Klatter; Leiden, R.E.J. Roach; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk; Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie

Hans Groen

Zandvoortselaan 53, 2106 CJ Heemstede

Telefoon: 023 5514888

www.dchg.nl, e-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2017 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 230,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.

Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.

Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

EEN BOTANISCHE FEUILLETON

Deel 7: type 1-allergie voor planten 350

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Noduli bij een neonaat: let op het calcium! 353

KENNISQUIZ

Dermatopathologie 356

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Het effect van paternaal gebruik van azathioprine, methotrexaat of mycofenolzuur op het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van het kind: een critically appraised topic (CAT) 358

RICHTLIJNEN

Samenvatting richtlijn Hidradenitis suppurativa 2017 360

KENNISQUIZ

Dermatoscopie 364

ABSTRACTS

Eiland Dagen Dermatologie 365

BOEKBESPREKING

Essential Oils: Contact Allergy and Chemical Composition 373

PROEFSCHRIFT

De behandeling van psoriasis op maat: naar een veiliger en effectievere systemische behandeling 375
Hemangiomen vanuit pediatrisch perspectief 378
Optimization Strategies for Laser Therapy in Dermatology 381

VERENIGING

Nascholing: uitbreiden naar andere beroepsgroepen? 385

DOMEINGROEPEN

Domeingroep Cosmetische Dermatologie 387
Nederlandse werkgroep Mohs Micrografische Chirurgie 389

'HUID' IN DE BELLETRIE

"Vervel met tegenzin" 391

DERMATOLOGIE IN BEELD

Leukonychia striata bij acitretinegebruik 393

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dyschromie in de kunst 394

AFBEELDING OMSLAG

Michelangelo Merisi da Caravaggio, zelfportret als zieke Bacchus, 1596. Olieverf op doek, 95 x 85 cm. Museum Uffizi, Florence. Meer over dit portret kunt u lezen op pagina 394.

PLANTEN EN HUID

EEN BOTANISCHE FEUILLETON

Deel 7: type 1-allergie voor planten

C.J.W. van Ginkel

Dermatoloog, voorheen Deventer Ziekenhuis en UMC Utrecht

*Correspondentieadres:
Dr. C.J.W. (Kees) van Ginkel
Tel.: 06-51075168
E-mail: cjginkel@xs4all.nl*

Type I- of IgE-gemedieerde allergie voor planten kan tot een breed pallet van klachten leiden: van contacturticaria/-eczeem tot hooikoorts, van astma tot voedselallergie. Dit brede scala van klachten betekent dat in de dagelijkse praktijk patiënten met een type 1-allergie voor planten via huisarts of bedrijfsarts doorverwezen worden naar zeer verschillende medisch specialisten: allergoloog, dermatoloog, kno-arts, oogarts, longarts, kinderarts en internist. Mede hierdoor is de kennis over dit onderwerp gefragmenteerd en bestaat de reële mogelijkheid dat genoemde problematiek door betreffende specialist niet onderkend wordt. Het weinig voorkomen van deze problematiek komt de diagnostische vaardigheid ook niet ten goede. Met deze laatste bijdrage in de serie *Planten en Huid* probeer ik dit eventuele hiaat aan kennis te ondervangen.

Om de patiënt centraal te stellen en de klinische relevantie van het onderwerp te etaleren is gekozen voor een casuïstische benadering waarbij alle casuïstiek ontleend is aan de eigen praktijk. Binnen dit raam worden en passant de verschillende planten besproken die een IgE-sensibilisatie kunnen veroorzaken. Brede onderwerpen als hooikoorts, allergie voor plantaardig voedsel en latexallergie die in sensu stricto ook onder de noemer van dit artikel vallen, zullen buiten beschouwing blijven.

CASUS 1

Een 35-jarige restaurantkok krijgt sterk jeukende urticaria bij contact met verschillende soorten sla bij het klaarmaken van salades. Na maanden gaat het klinisch beeld over in handeczeem. Atopieanamnese vermeldt hooikoorts in mei-juni. Bij allergietesten (*prick-to-prick*) met verse sla bleek patiënt ernstig allergisch te zijn voor een breed scala van slasoorten:

gewone malse kropsla (botersla; *Lactuca sativa*), de wat knapperige ijsbergsla, de meer exotische kruisla (lollo rosso en lollo bionda) en de subtiele eikenbladsla; al deze slasoorten behoren tot de familie van de composieten. Bepaling van specifiek IgE leverde nauwelijks aantoonbare waarden op. Bij doortesten werden ook positieve reacties gevonden voor verwante composieten als andijvie en witlof. Geheel volgens de verwachting scoorde veldsla (ezelsoren; *Valerianella locusta*) negatief; immers deze slasoort behoort tot de kamperfoeliefamilie en is daarmee geen composiet, dus ook niet verwant aan de andere slasoorten. Ook gebruik van rauwe wortel/peen (schermbloemige) of witte kool (kruisbloemige) zal geen probleem opleveren. De diagnose werd gesteld op type 1-allergie voor composieten waarbij het later ontstane handeczeem geduid werd als *protein contact dermatitis*. Het advies aan deze kok was simpel: gebruik van nitril handschoenen bij klaarmaken van salades; terughoudendheid bij het eten van rauwe sla. Het eten van gestoofde sla of andijvie zal geen probleem opleveren aangezien dit soort plantaardige allergenen meestal thermolabiel zijn. Leermoment van deze casus is dat onschuldige voedingsmiddelen die normaliter geen problemen



Figuur 1. Bijvoet (*Artemisia vulgaris*), vooral in bermen en op braakliggend terrein.

geven, onder beroepsomstandigheden wel degelijk soms allergie kunnen veroorzaken. Verder dat eenvoudige *skin-prick*-testen (SPT) met vers materiaal vaak het meest geschikt zijn voor de diagnostiek. Zowel uit de literatuur^{1,2} als uit eigen ervaring blijkt overigens deze beroepsbepaalde type 1-allergie voor sla enzovoorts zeldzaam te zijn.

CASUS 2

Een 23-jarige vrouw werkt sinds een jaar met veel plezier als bloemist. Evenwel de laatste maanden krijgt zij progressief last van loopneus, niezen en rode, jeukende, tranende ogen tijdens haar werk: het maken van boeketten en bloemstukken. Atopieanamnese vermeldt alleen atopisch eczeem als zuigeling/peuter. Zowel SPT als bepaling van specifiek IgE in serum laten een ernstige monosensibilisatie zien voor de pollen van de bijvoet (*Artemisia vulgaris*; zie figuur 1). Op zich wordt er in een bloemenzaak geen bijvoet verkocht, toch is er een groot probleem. Allergie voor bijvoet betekent namelijk ook allergie voor het stuifmeel van alle andere composieten die wel verkocht worden zoals chrysanten, matricaria, kamille, solidaster, zonnebloemen en boerenwormkruid. Kortom, patiënte is allergisch voor meer dan de helft van het assortiment van een Nederlandse bloemenzaak. Aan patiënte kon slechts het treurige advies gegeven worden de bloemenzaak vaarwel te zeggen. De boodschap van deze casus is dat specifiek IgE voor bijvoet (*Artemisia vulgaris*) een uitstekende indicator is voor type 1-allergie voor composieten, meestal ontstaan in een beroepsmatige setting.

CASUS 3

Een 42-jarige vrouw heeft progressief tijdens de werkweek klachten van loopneus en niezen bij het werken in de kas: bloemen wegknippen uit de cyclamen (figuur 2).³ Voorheen was haar werk vooral handmatig bestuiven van de cyclamen in het kader van veredeling waarbij er ook reeds veel klachten waren. In het weekend is zij klachtenvrij. Buiten het cyclamenseizoen (sept-dec) wanneer er overgeschakeld werd op kweek van primula's, is zij de gehele arbeidsweek klachtenvrij. SPT met door patiënte zelf meegebracht stuifmeel van cyclamen was maximaal



Figuur 2. Cyclamen. Het stuifmeel zal alleen een allergie veroorzaken bij zeer intensief contact ermee, zoals bij veredeling.

positief. Bij deze ernstige, beroepsbepaalde type 1-allergie voor cyclamen werd patiënte geadviseerd niet meer met cyclamen te werken om erger (astma) te voorkomen.⁴

Normaliter zal niemand allergisch worden voor cyclamen; er is namelijk geen windbestuiving zoals bij gras of boompollen maar het zware stuifmeel zal worden overgebracht door bijen en hommels, aangetrokken door de fraaie kleuren van de cyclaam. Alleen wanneer er intensief beroepsmatig contact is met het stuifmeel zoals bij handmatig bestuiven van cyclamen, kan er sensibilisatie optreden.

CASUS 4

Een 49-jarige man kweekte sinds vijf jaar *Ficus benjamina* (figuur 3).⁵ Bij intensief contact met de planten (stekken, opbinden of leegruimen van de kas) kreeg hij tijdens het werk klachten over jeuk aan de handen, jeuk en roodheid aan de ogen gepaard met tranen, loopneus, niezen en dyspnoe. Pas enige dagen na beëindiging van het werk waren de klachten geheel verdwenen. De klachten waren progressief: recent ontwikkelde patiënt 's nachts een algeheel erytheem plus collaps nadat hij de voorafgaande avond zeer intensief met de planten had gewerkt. Zonder medische interventie herstelde patiënt. SPT met blad van deze *F. benjamina* was sterk positief (figuur 4). Ook andere ficussoorten scoorden positief. Uiteindelijk werd de kas door anderen leeggeruimd en ging patiënt over op het kweken van de niet-verwante *kalanchoë* (vetplant). Opvallend is dat de literatuur over beroepsbepaalde type 1-allergie voor planten zoals de *F. benjamina* betrekkelijk oud is.⁶



Figuur 3. *Ficus benjamina*, een wat saaie kamerplant, vooral populair in kantoorruimtes.

Bij een andere casus vond de sensibilisatie in de hobbysfeer plaats: het langdurig (twintig jaar) aanhouden en verzorgen in de huiskamer van wel zeven planten waaronder drie zeer grote exemplaren, had tot een duidelijke allergie voor de *F. benjamina* geleid. De klachten beperkten zich tot een sterk jeukende zwelling van oogleden en wangen bij bijvoorbeeld het oprapen van afgevallen blaadjes of bij het verplaatsen van de planten.



Figuur 4. Een sterk positieve huidreactie bij 'prick-to-prick'-test met blad van de *Ficus benjamina*. De kwad-del is omljnd.

CASUS 5

Al vijf jaar had een inmiddels 22 jaar oude kapster zonder enig gezondheidsprobleem gewerkt.⁷ Toen zij evenwel in een nieuwe kapsalon ging werken, kreeg zij progressief klachten: loopneus, niezen, rode, tranende ogen, droge hoest en ernstige benauwdheid. In de nieuwe salon moest zij voor het eerst intensief werken met natuurlijke haarverf op basis van hennapoeder. SPT met dit hennapoeder was sterk positief. Ook specifiek IgE tegen henna was duidelijk aantoonbaar. De hennapoeder is afkomstig van de hennastruik (*Lawsonia inermis*) die endemisch is in Noord Afrika, het Midden-Oosten en India.⁸ Deze toch zeldzame type 1-allergie voor henna heeft niets te maken met de veel vaker voorkomende allergie voor *black henna tattoos*: in het laatste geval gaat het om type IV-allergie voor het aan het hennapoeder toegevoegde PPD (parapheny-leendiamine).⁹

DISCUSSIE

Wat opvalt in al deze casuïstiek is dat sensibilisatie kennelijk alleen optreedt bij intensieve expositie. Veelal vindt deze expositie plaats binnen het beroep maar aan hobby /liefhebberij moet ook gedacht worden. Voor de dagelijkse praktijk betekent dit dat



Figuur 5. *Spathiphyllum*, een aronskelkachtige groen-witte plant.

Tabel 1. Planten die een type 1-allergie kunnen veroorzaken.

groep	voorbeeld	beroep
kamerplanten	cyclamen, ficus benjamina, spathiphyllum	kweker
snijbloemen	chrysan, solidaster, kamille	bloemist
groenten	sla, andijvie, witlof	kok
kruiden	koriander, komijn	kok
cosmetica	henna (haarverf)	kapper

wanneer een patiënt zich presenteert met bij type 1-allergie passende klachten (contacturtica/-eczeem, rhinoconjunctivitis of dyspnoe) die bovendien ook nog eens tijd gerelateerd zijn aan het werk, men op zoek moet gaan naar eventuele expositie aan planten op de werkvloer (tabel 1). Compleet is deze tabel zeer zeker niet. Het gaat hierbij om planten die normaliter onschuldig zijn en geen allergie veroorzaken zoals de spathiphyllum.¹⁰ Enige fantasie om bijvoorbeeld de henna haarverf tot een plant te herleiden is hierbij nuttig. Het charmante van al deze casuïstiek is dat een simpele SPT met plantaardig materiaal kan volstaan om de diagnose rond te krijgen. Deze huidtest wordt uitgevoerd met bij voorkeur door patiënt zelf vers aangeleverd materiaal (een blaadje, wat stuifmeelpoeder). Ten slotte wil ik nogmaals benadrukken dat al deze problematiek vrij zeldzaam is. Des te groter is de voldoening bij patiënt en dermatoloog wanneer toch de oorzaak van de vaak ernstige klachten gevonden wordt.

LITERATUUR

1. Franck P, et al. Lettuce allergy. *Allergy* 2000;55:201-2.
2. Escudero A, et al. Lettuce and chicory sensitization. *Allergy* 1999;54:183-4.
3. Bolhaar STHP, van Ginkel CJW. Occupational allergy to cyclamen. *Allergy* 2000;55:411-2.
4. Ariano R, Mistrello G, Panzani RC. Occupational respiratory allergy to cyclamen pollen: a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:90-3.
5. Van Ginkel CJW, et al. Allergie voor de *Ficus benjamina*: zowel op het werk als in huis. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1997;141:782-4.
6. Kanerva L, et al. Occupational allergic contact urticaria to yucca (*Yucca aloifolia*), weeping fig (*Ficus benjamina*), and spathe flower (*Spathiphyllum wallisii*). *Allergy* 2001;56:1008-11.
7. Bolhaar STHP, Mulder M, Van Ginkel CJW. IgE-mediated allergy to henna. *Allergy* 2001;56:248.
8. Majoie IM, Bruynzeel DP. Occupational immediate-type hypersensitivity to henna in a hairdresser. *Am J Contact Dermat* 1996;7:38-40.
9. De Groot AC. Side-effects of henna and semi-permanent 'black henna' tattoos: a full review. *Contact Dermatitis* 2013;69:1-25.
10. Cahen YD, Lundberg M, Wüthrich B. Indoor allergy to spathe flower (*Spathiphyllum floribundum*). *Allergy* 1997;52:114-5.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Noduli bij een neonaat: let op het calcium!

W.J. van Veen¹, C.S. van Woerden², N.E. Leeuwis-Fedorovich³, R.H. Houwing⁴

- ¹ Aios kindergeneeskunde, Deventer Ziekenhuis, Deventer, thans werkzaam in Beatrix Kinderziekenhuis, UMCG, Groningen
- ² Kinderarts, Deventer Ziekenhuis, Deventer en Global Child Health Group, Emma Kinderziekenhuis, AMC, Amsterdam
- ³ Klinisch patholoog, Deventer Ziekenhuis, Deventer
- ⁴ Dermatoloog, Deventer Ziekenhuis, Deventer

Correspondentieadres:
 Drs. Wilma J. van Veen
 Beatrix Kinderziekenhuis
 Hanzeplein 1
 9713 GZ Groningen
 E-mail: w.j.van.veen@umcg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op de spoedpoli kindergeneeskunde werd een zes weken oud meisje gezien met sinds een dag

bestaande, mogelijk iets gevoelige, niet versprinkende, huidafwijking op de rug. Ze kreeg acht keer per dag borstvoeding, was de laatste week matig gegroeid en was licht geprikkeld. De voorgeschiedenis vermeldt een milde perinatale asfyxie, ontstaan na foetale nood waarvoor een spoed sectio caesarea op atermee leeftijd is verricht. Er was sprake van een moeizame start (apgarscore 3/6/7). Postpartum kreeg patiënte respiratoire ondersteuning, 48 uur antibiotica en enige dagen sondevoeding met vlot klinisch herstel.

Lichamelijk onderzoek

Er wordt een alerte, geprikkelde neonaat gezien. Onderzoek van hart, longen en buik was niet afwijkend. Temperatuur was 38,1° C. Dermatologisch onderzoek vermeldt:

Op de rug verheven matig tot scherp begrensd erythemateuze noduli ter grootte van een handpalm. Bij palpatie blijkt er een schijfvormige subcutane vast-elastische verdikking, los van de spierlaag (figuur 1,2).



Figuur 1. Verheven matig tot scherp begrensd handpalmgroot erytheem tijdens huilen.

Overwegingen

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan subcutane neonatale vetnecrose, erysipelas, stapelingsziekte en erythema nodosum. Patiënte werd opgenomen ter observatie op de kinderafdeling voor beoordeling van kliniek en aanvullend onderzoek.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek, opvallende bevindingen

Bezinking: 40 mm/uur, trombocyten: $471 \cdot 10^9/l$, calcium: 2,68 mmol/l, CRP: 29 mg/l. (Normaalwaarde calcium 2,20-2,65 mmol/l).

Histopathologisch onderzoek (figuur 3)

In een huidbiopt van een van de erythemateuze noduli op de rug werd normale epidermis gezien met in de dermis en subcutis een prominent lymfocytair infiltraat met bijmenging van neutrofiële granulocyten, eosinofiele granulocyten en meerkernige reuscellen die de vetcellen omringden. De vetcellen toonden behouden contouren met deels een gevederd aspect van het cytoplasma, met naaldvormige uitsparingen, en geen goed herkenbare kern. Omringende meerkernige reuscellen waren overwegend paraseptaal gelegen en bevatten vergelijkbare naaldvormige spleten in het cytoplasma.

Diagnose

Lobulaire en paraseptale panniculitis passend bij neonatale subcutane vetnecrose.

Beleid en beloop

Na bekend worden van de hypercalciëmie werd de werkdiagnose neonatale subcutane vetnecrose gesteld. Een aantal dagen later werd dit bevestigd door middel van het pathologisch-anatomisch verslag.

Tijdens de opname werd ter pijnstilling gestart met paracetamol en werd de vochtintake opgehoogd door middel van infusie van NaCl 0,9% om de hypercalciëmie te bestrijden. Het calcium stabiliseerde en de kliniek verbeterde, waarna patiënte na drie dagen naar huis werd ontslagen.

De subcutane infiltratie nam in de loop van de weken verder af in dikte. Het calcium bleef fluctuerend licht verhoogd (2,50-2,75 mmol/l, figuur 4). Dit werd behandeld met een ruime vochtintake, calciumarme voeding en staken van vitamine D-suppletie, waarna het normaliseerde.

Het calcium werd nog frequent gecontroleerd in verband met het aanhoudende risico op hypercalciëmie tot circa twee maanden na het verdwijnen van de noduli. Na het verdwijnen van de noduli werd de vitamine D opnieuw gestart en de calciumname langzaam opgebouwd. Na zes maanden had ze een normaal serum calcium bij een normale calciumname.

BESPREKING

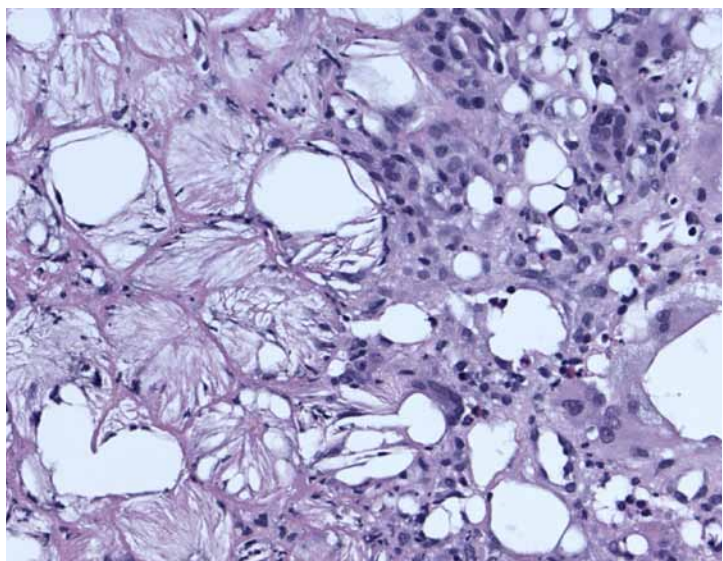
Subcutane vetnecrose is een zeldzame huidaan-doening bij aterne neonaten. De incidentie is onbekend, waarschijnlijk wordt een deel gemist gezien



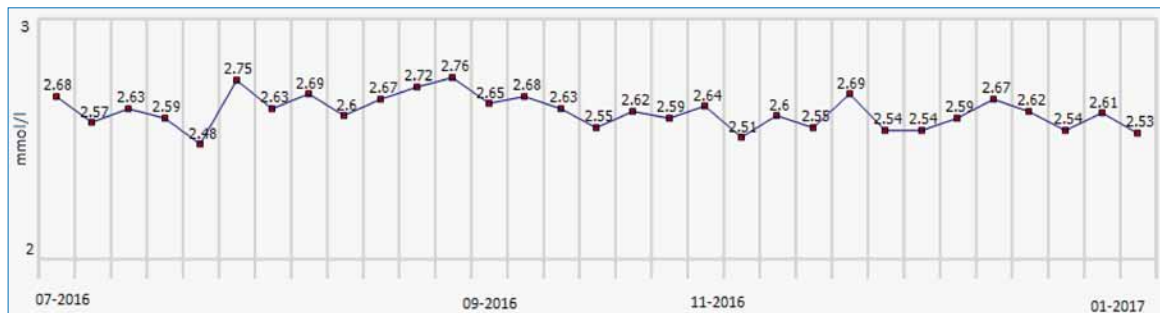
Figuur 2. Verheven matig tot scherp begrensd handpalmgroot erytheem tijdens rust.

de variabiliteit en het zelflimiterend karakter. De eenduidige pathogenese is vooralsnog niet bekend. Meest waarschijnlijk leidt beschadiging van vetcellen tot necrose en secundair hieraan ontstaat een granulomateuze reactie. Beschadiging van vetcellen kan een gevolg zijn van hypoxie, lokaal trauma of een onderliggend defect in het vetmetabolisme.¹ Een andere verklaring is hypothermie, waardoor het subcutane vet kristalliseert, hetgeen de vetcellen vernietigt met een granulomateuze ontstekingsreactie als gevolg. De gevoeligheid van de neonat hiervoor kan verklaard worden doordat hun vet meer verzadigde vetzuren bevat met een relatief hoog smeltpunt rond de 64° C, ten opzichte van 14° C bij de volwassene met vet rijk aan onverzadigde vetzuren.¹

Risicofactoren voor subcutane vetnecrose zijn dan ook 1. neonatale stress (asfyxie, hypothermie, meconium-aspiratiesyndroom, geboorte per sectionem), 2. maternale factoren zoals hypertensie en diabetes



Figuur 3. Afbeelding van PA. Hematoxyline-eosine (HE)-kleuring; 100x vergroting; links in beeld vetcellen met een gevederd aspect, centraal en rechts in beeld meerkernige reuscellen.



Figuur 4. Beloop calcium in serum, normaalwaarde 2,20-2,65 mmol/l.

mellitus en 3. genetische of metabole afwijkingen (familiaire dyslipidemie, trombose).¹⁻⁴

Histologisch is er sprake van lobulaire panniculitis, waarbij necrotische vetcellen worden omringd door ontstekingscellen en meerkernige reuscellen (macrofagen). De necrotische vetcellen en meerkernige reuscellen bevatten veelal naaldvormige uitsparingen die triglyceride kristallen vertegenwoordigen.

Klinische kenmerken van neonatale vetnecrose zijn multipale, vaste subcutane noduli of plaques met wisselend erythemateus aspect. Ze zijn meestal pijnlijk. Ze ontstaan binnen vier tot zes weken na de geboorte op de wangen, billen, rug en/of ledematen.⁴ Laesies kunnen fluctueren doordat vet vervloeit, na verkalking krijgen ze een vast aspect en zijn ze gelokaliseerd. Er is een spontaan herstel binnen een tot zes maanden.

Op basis van kliniek, echo en/of histologie kan de diagnose worden gesteld. Voor de differentiële diagnose moet men met name denken aan sclerema neonatorum. Dit ziektebeeld ontstaat ook in de eerste week na geboorte, echter gaat het gepaard met ernstige onderliggende aandoeningen (zoals sepsis en acidose) en is het nodulair infiltraat vast aan onderliggend spier- en botweefsel. Histologisch betreft het een meer diffuus proces met slechts een beperkte ontsteking.

Subcutane vetnecrose kan gepaard gaan met morbiditeit door trombopenie, hypoglykemie en dislipidemie en zelfs met mortaliteit door hypercalciëmie.

De incidentie van hypercalciëmie is onduidelijk aangezien het niet altijd gemeten wordt, maar wordt geschat rond de 65% en kan maanden na het begin van de vetnecrose nog ontstaan en persisteren.^{2,4} Het mechanisme achter de hypercalciëmie is niet geheel duidelijk, de meest waarschijnlijke verklaring is een overproductie van 1,25-dihydroxyvitamine D door macrofagen in de infiltraten.¹ Door de hypercalciëmie kunnen in uitzonderlijke gevallen hartritmestoornissen, calcificaties van inwendige organen en een comateus beeld ontstaan.

Subcutane vetnecrose is een benigne aandoening met spontaan herstel binnen een paar weken, soms resulterend in kortdurende atrofie. Symptomatische behandeling van hypercalciëmie bij subcutane vetnecrose kan bestaan uit calcium- en vitamine D-arme voeding, hyperhydratie, diuretica, prednison en eventueel bisfosfonaten.¹

LITERATUUR

1. Hicks MJ, Levy ML, Alexander J, Flaitz CM. Subcutaneous fat necrosis of the newborn and hypercalcemia: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1993;10:271.
2. Mahé E, Girszyn N, Hadj-Rabia S, et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a systematic evaluation of risk factors, clinical manifestations, complications and outcome of 16 children. *Br J Dermatol* 2007;156:709.
3. Oza V, Treat J, Cook N, et al. Subcutaneous fat necrosis as a complication of whole-body cooling for birth asphyxia. *Arch Dermatol* 2010;146:882.
4. Burden AD, Krafchik BR. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *Pediatr Dermatol* 1999;16:384-7.

SAMENVATTING

Subcutane neonatale vetnecrose is een zeldzame huidafwijking die wordt gekenmerkt door zelflimiterende panniculitis. Vroege diagnose is belangrijk in verband met potentieel levensbedreigende complicaties zoals hypercalciëmie en hypoglykemie. Subcutane vetnecrose geneest meestal restloos.

TREFWOORDEN

neonaat – noduli – vetnecrose – hypercalciëmie

SUMMARY

Subcutaneous fat necrosis of the newborn is a rare, self-limiting skin condition, characterised by panniculitis. Early diagnosis is important because of life-threatening complications such as hypercalcemia and hypoglycemia.

KEYWORDS

newborn – nodules – fat necrosis – hypercalcemia

KENNISQUIZ

Dermatopathologie

A.M.R. Schrader¹, T. Middelburg², P.K. Dikrama³, V. Noordhoek Hegt⁴

- ¹ Aios pathologie, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Canterbury District Health Board, Christchurch, Nieuw Zeeland
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

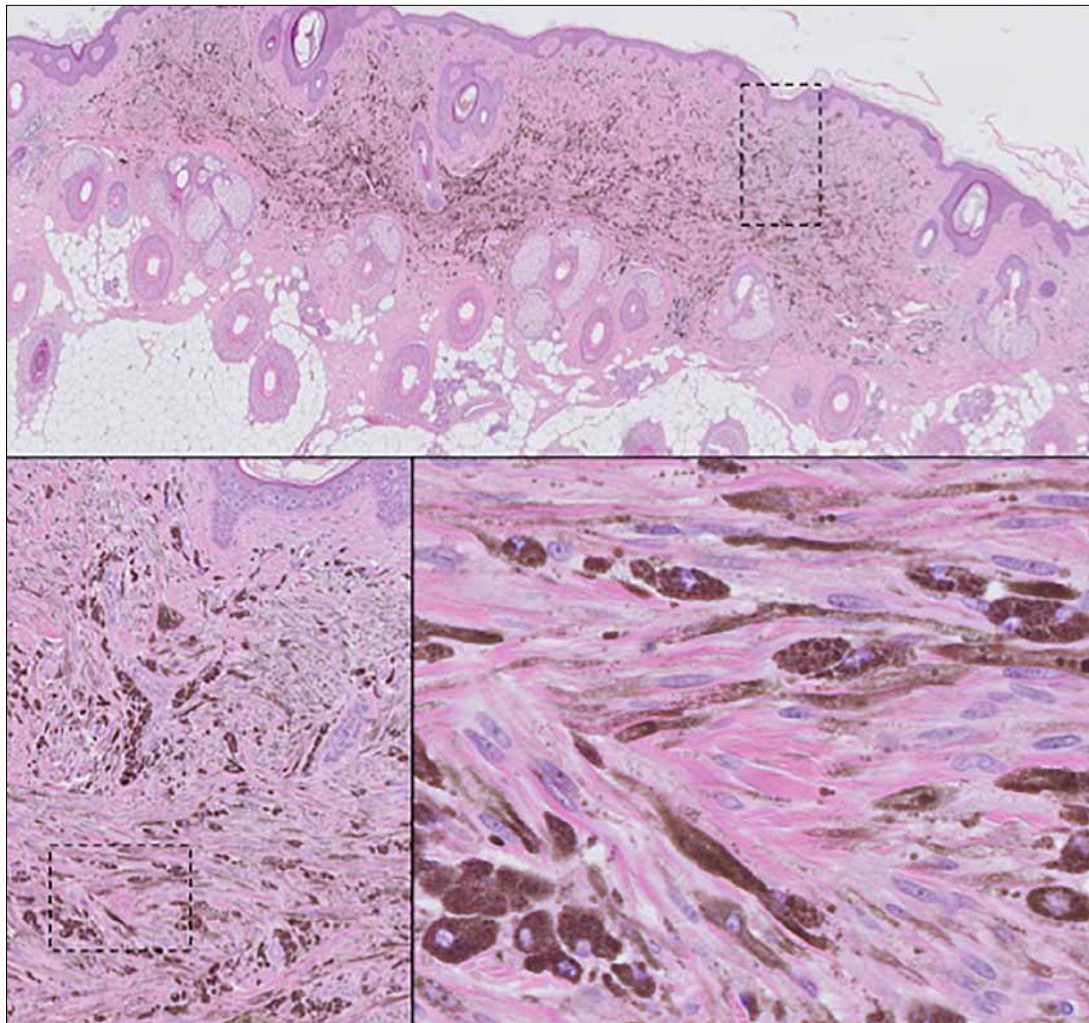
Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

In de kennisquiz van de dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen, huidtumoren en huid-

deposities aan bod gekomen. De huidige reeks gaat over melanocyttaire proliferaties. Dit betreft histologisch een zeer complexe groep van aandoeningen. Het histologische beeld dient altijd op systematische wijze te worden beoordeeld waarbij de combinatie of het ontbreken van specifieke kenmerken tot de diagnose zullen leiden. Daarnaast dienen de klinische gegevens zoals leeftijd en geslacht van de patiënt en het (dermatoscopische) aspect en de locatie van de laesie te worden meegewogen. Om het accent te leggen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel Van kliniek naar histologie waarin de klinische bevindingen worden vermeld met het bijbehorende histopathologische kenmerk.



Figuur 1.

CASUS 4 (FIGUUR 1)

1. De melanocyttaire proliferatie is gelegen in:
 - a) epidermis
 - b) dermis
 - c) epidermis en dermis
2. Stelling: De melanocyten tonen uitrijping (voor zover te beoordelen).
 - a) waar
 - b) niet waar
3. Stelling: De melanocyten tonen cytonucleaire atypie.
 - a) waar
 - b) niet waar
4. Het aspect van de melanocyten is het beste te omschrijven als:
 - a) epithelioïd
 - b) pleiomorf
 - c) ballonvormig
 - d) spoelvormig
5. Stelling: Tussen de melanocyten liggen veel melanofagen.
 - a) waar
 - b) niet waar
6. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:
 - a) naevoid melanoom
 - b) spitznaevus
 - c) dermale melanocyttaire naevus
 - d) desmoplastisch melanoom
 - e) naevus van Ito
 - f) blauwe naevus

De antwoorden vindt u op pagina 397.

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Het effect van paternaal gebruik van azathioprine, methotrexaat of mycofenolzuur op het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van het kind: een critically appraised topic (CAT)

F.M. Garritsen¹, M.P.H. van den Broek², A.D. van Zuilen³, H.H. Fidder⁴, M.S. de Bruin-Weller⁵, P.I. Spuls⁶

¹ Aios en PhD student Dermatologie, UMC Utrecht

² Ziekenhuis apotheker, UMC Utrecht en St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

³ Nefroloog, UMC Utrecht

⁴ Maag-lever-darmarts, UMC Utrecht

⁵ Dermatoloog, UMC Utrecht

⁶ Dermatoloog, AMC Amsterdam

Correspondentieadres:

Floor Garritsen

E-mail: f.m.garritsen@umcutrecht.nl

ACHTERGROND

Orale immunosuppressiva, zoals ciclosporine A (CsA), azathioprine (AZA), methotrexaat (MTX), mycofenolzuur (MPA) en mycofenolaatmofetil (MMF) worden steeds vaker voorgeschreven aan patiënten met chronische huidziekten. Deze medicatie wordt ook regelmatig voorgeschreven aan jonge patiënten met een kinderwens. Het is bekend dat paternaal medicatiegebruik effect kan hebben op de fertiliteit, maar ook op het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van het kind. Over het gebruik van ciclosporine is de literatuur eenduidig: het kan veilig gebruikt worden door mannen met een kinderwens. In de dagelijkse praktijk bestaat echter geen eenduidige conclusie over de risico's en adviezen voor mannen met een kinderwens, die worden behandeld met andere orale immunosuppressiva (AZA, MTX, MPA en MMF) voor de huidziekten constitutioneel eczeem en psoriasis.

In verschillende richtlijnen lopen de adviezen erg uiteen. Sommige richtlijnen geven het advies van cryopreservatie, waar andere richtlijnen helemaal niet spreken over de risico's van deze medicatie bij mannen met een kinderwens.^{1,2}

Omdat onduidelijkheid over het gebruik van deze orale immunosuppressiva bij mannen met een kinderwens voor ons bleef bestaan, werd een *critically appraised topic* (CAT) uitgevoerd naar het effect van paternaal gebruik van AZA, MTX, MPA en MMF op zwangerschap en de gezondheid van het kind.

METHODE

Een systematische search werd uitgevoerd in PubMed, Embase, GREAT en de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases op 19 oktober 2015. Titels en abstracts werden gescreend op relevantie voor onze klinische vraag. Studies die keken naar het effect van paternaal gebruik van AZA, MTX, MPA en MMF op zwangerschap en de gezondheid van het kind werden geïnccludeerd. Studies die alleen keken naar de kwantiteit en de kwaliteit van het sperma, zonder te kijken naar de effecten op de voortgebrachte zwangerschap, werden geëxcludeerd.

Alle artikelen werden beoordeeld op kwaliteit, waarbij het in het bijzonder werd gewaardeerd wanneer studies een volledig overzicht gaven van alle factoren die van invloed kunnen zijn op de zwangerschapsuitkomst, zoals comorbiditeiten en medicatiegebruik van beide ouders.

Tabel 1. Samenvatting van de geïncludeerde studies.

Drug	Studies	Aantal zwangerschappen	Aantal vroeggeboorten	Aantallen spontane abortus	Aantallen laag geboortegewicht	Aantal congenitale malformaties
AZA en 6-MP	14	642	16	40	6	33
MTX	13	279	10	19	0	13
MPA en MMF	4	392	21	30	8	16

6-MP 6 mercaptopurine; AZA azathioprine; MMF mycofenolaatmofetil; MPA mycofenolzuur; MTX methotrexaat

Search 19-10-2015

(‘male’ OR ‘man’ OR ‘men’ OR ‘paternal’) AND (‘pregnancy’ OR ‘conception’) AND (‘azathioprine’ OR ‘Imuran’ OR ‘AZA’ OR ‘MTX’ OR ‘methotrexate’ OR ‘metotrexate’ OR mycophenolate’ OR ‘mycophenol’ OR ‘mycophenolic’ OR ‘mycophenolaat’ OR ‘cellcept’ OR ‘celcept’ OR ‘myfortic’)

RESULTATEN

26 artikelen werden geïncludeerd voor data-extractie (tabel 1). De studies hadden veelal een verschillende opzet (enkele retrospectieve vragenlijststudies, enkele prospectieve observationele studies en case reports). Er was geen mogelijkheid voor een meta-analyse van de data en daarom is het meer een beschrijvende review. Informatie over dosis, duur van behandeling, comorbiditeiten en medicatiegebruik van beide ouders ontbrak veelal.

In slechts negen van de 26 studies werd een vergelijking gemaakt van de resultaten met een gezonde controlepopulatie. In zeven van deze negen studies werd geconcludeerd dat er geen verschil is in het risico op negatieve zwangerschapuitkomsten tussen mannen die behandeld werden met orale immunosuppressiva en de gezonde controlepopulatie.

Een studie concludeerde dat er een toegenomen risico was op congenitale malformaties bij kinderen van wie de vader tijdens de conceptie werd behandeld met AZA of 6-MP (adjusted risk 1,8, 95% CI 0,7-5,0).³ Een andere studie concludeerde dat het risico op complicaties significant hoger was in de groep die behandeld werd met 6-MP in de drie maanden voorafgaand aan de conceptie, in vergelijking met mannen die behandeld werden in 3-6 maanden voorafgaand aan de behandeling (p = 0,013, OR 16,0; 95% CI 1,6-161) en mannen die helemaal niet behandeld waren (p = 0,002, OR 19,6; 95% CI 3,1-122).⁴

CONCLUSIE

Orale immunosuppressiva worden veel gebruikt voor chronische huidziekten, ook bij mannelijke patiënten met een kinderwens. Het is van belang dat dermatologen op de hoogte zijn van de mogelijke risico’s van het gebruik van orale immunosuppressiva gedurende conceptie.

In deze CAT concludeerden de meeste studies over AZA, MTX en MPA dat er geen toegenomen risico

was op negatieve zwangerschapuitkomsten of risico’s voor de gezondheid van het kind. Toch werden vroeggeboorte, spontane abortus, laag geboortegewicht en congenitale malformaties beschreven, met wisselende incidenties. Daarom kan een mogelijk risico voor de zwangerschap of de gezondheid van het kind bij het gebruik van AZA, MTX en MPA niet volledig worden uitgesloten.

Voor de klinische praktijk adviseren wij dermatologen om met hun mannelijke patiënten voor de start van AZA, MTX, MPA of MMF te spreken over een eventuele kinderwens. Het is noodzakelijk om de resultaten uit wetenschappelijk onderzoek met de patiënt te bespreken en om te benadrukken dat er verschillen en tegenstrijdigheden bestaan in de studies en richtlijnen. De voordelen en risico’s van het starten van orale immunosuppressiva bij een actieve kinderwens dienen te worden afgewogen. Een multidisciplinair overleg zou van toegevoegde waarde kunnen zijn. Indien het mogelijk is, wordt voor deze patiëntengroep de voorkeur gegeven aan het gebruik van CsA.

Het prospectief registreren van zwangerschappen door mannen die behandeld worden met orale immunosuppressiva kan van grote waarde zijn voor toekomstige aanbevelingen.

De complete studie kan worden nagelezen in de april editie 2017 van Br J Dermatol.⁵

LITERATUUR

1. Farmacotherapeutisch kompas. Beschikbaar via: <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl> (Voor het laatst geconsulteerd op 31 maart 2015).
2. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-93.
3. Nørgård B, Pedersen L, Jacobsen J, et al. The risk of congenital abnormalities in children fathered by men treated with azathioprine or mercaptopurine before conception. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:679-85.
4. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:684-8.
5. Garritsen FM, van den Broek MPH, van Zuilen AD, et al. Pregnancy and fetal outcomes after paternal exposure to azathioprine, methotrexate or mycophenolic acid: a critically appraised topic. *Br J Dermatol* 2017;176:866-77.

RICHTLIJNEN

Samenvatting richtlijn Hidradenitis suppurativa 2017

A. Lamberts^{*1}, A. van der Sande^{*1}, B. Horváth²

¹ Arts-onderzoeker en richtlijnmedewerker Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht

² Dermatoloog en opleider, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

* Beide auteurs hebben een gelijke bijdrage aan het artikel.

Correspondentieadres:

Aniek Lamberts

E-mail: m.a.lamberts@umcg.nl

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronisch recidiverende ernstige ontsteking uitgaande van het haartalgkliercomplex, die meestal na de puberteit begint, en waarbij pijnlijke diepgelegen ontstoken laesies ontstaan, meestal in de oksels, liezen, en het anogenitale gebied.¹ HS komt vrij frequent voor, naar schatting bij circa één procent van de populatie in Europese landen.^{2,3} De ziekte gaat gepaard met pijnlijke noduli, abcessen en fistels en in een later stadium verlittekening en contracturen.

HERZIENING 2017

De richtlijn *Hidradenitis suppurativa* maakte tot 2016 deel uit van de multidisciplinaire richtlijn *Acneïforme dermatosen*, waarna deze gesplitst werd in de richtlijnen *Acne*, *Rosacea* en *Hidradenitis suppurativa*. De oorspronkelijke richtlijn dateert uit 2010. De aanleiding voor de herziening van de richtlijn in 2017 was de nieuwe literatuur over de effectiviteit van verscheidene biologicals voor de behandeling van HS, alsmede de registratie van het middel adalimumab voor deze indicatie. Vanuit de patiëntenvereniging werden de onderwerpen pijnbestrijding en huidzorg bij HS aangedragen voor de herziening, vanwege behoefte aan eenduidige adviezen op dit gebied. Het hoofdstuk *Biologicals* werd herzien volgens de GRADE-methode.⁴ De hoofdstukken *Pijn en pijnbehandeling* en *Huidzorg* werden toegevoegd en middels de EBRO-methode geschreven.⁵ Het hoofdstuk *Samenvatting en matrix therapiekeuze* werd vervangen door *Leidraad voor behandeling*. In 2018 zullen de hoofdstukken *Chirurgische behandeling*, *Lasertherapie*, *Kwaliteit van leven* en *Leefmaatregelen*

worden herzien. In deze samenvatting worden enkel de herziene hoofdstukken samengevat.

HUIDZORG

Huidzorg is een belangrijk onderdeel van de zorg voor patiënten met HS. Echter, het inzetten van een adequate behandeling van HS blijft het uitgangspunt en huidzorg van drainerende sinusgangen moet dan ook van tijdelijke aard zijn.

De aangedane huid van HS-patiënten kan gereinigd worden zoals ook normale huid gereinigd wordt. Antiseptica lijken geen belangrijk effect te hebben op het ziektebeloop en worden daarom niet aanbevolen bij iedere HS-patiënt.⁶ Lokale antiseptica kunnen wel van nut zijn bij HS-patiënten die tevens een oppervlakkige folliculitis hebben in de aangedane gebieden.⁷ Het risico op het ontstaan van een contactallergie moet hierbij worden afgewogen (*expert opinion*). Routinematig afnemen van puskweken bij HS-patiënten wordt niet aanbevolen.

Bij het voorschrijven van een wondverband voor patiënten met HS dient men rekening te houden met de verschillende factoren die hierbij een rol spelen, zoals de frequentie van verbandwissel, de flexibiliteit van het verband, geur- en vochtabsorberend vermogen, fixatiemateriaal en de maat van het verband. Op basis van klinische ervaring geeft de werkgroep een voorkeur aan een niet-verklevend en absorberend verband, waarbij met name het patiëntencomfort leidend moet zijn in de keuze (*expert opinion*).

PIJN EN PIJNBEHANDELING

De kwaliteit van leven van HS-patiënten is laag en lijkt het meest beïnvloed te worden door pijn.⁸⁻¹¹ Het is daarom belangrijk om in het behandeltraject van een HS-patiënt aandacht te besteden aan de beleving en behandeling van pijn. Patiëntgerapporteerde ziekte-ernst kan middels de visueel analoge schaal (VAS) of de numerieke rating schaal (NRS) snel en eenvoudig worden geobjectiveerd.

HS-geassocieerde pijn is zowel acuut als chronisch van karakter. Er zijn verschillende types van pijn

beschreven, zoals inflammatoire, non-inflammatoire, nociceptieve, neuropathische, ischemische en pijn gerelateerd aan artritis en depressie.^{12,13} Verschillende studies hebben aangetoond dat de ernst van de pijn bij HS significant hoger is dan bij andere dermatologische aandoeningen, met VAS-pijnscores tussen 4,2 en 4,5 (schaal 0 tot 10; 0 = geen pijn, 10 = ondragelijke pijn).^{6,14} Ring et al. (2016) rapporteerden dat een ernstiger ziektebeeld correleert met een hogere pijnscore. Mechanische frictie (47%), hitte (40%) en psychosociale stress (13%) bleken de belangrijkste pijnverergerende factoren.¹¹

Anti-inflammatoire behandeling van HS kan de pijnklachten verminderen¹⁵⁻¹⁷ en wordt daarom als eerste stap in de pijnbestrijding aanbevolen. Ook lijken lokale Kenacort-injecties en abscesdrainage effectief te zijn in pijnbehandeling bij HS (*expert opinion*). Er bestaan geen prospectieve studies naar het effect van pijnmedicatie bij HS. Het is daarom aanbevolen om de World Health Organization (WHO) pijnladder voor chronische pijn te gebruiken.^{6,18} Bij ernstige en/of complexe pijn bij HS wordt geadviseerd de pijn multidisciplinair en multimodaal te behandelen in een pijnteam. Het gebruik van opiaten in de pijnbehandeling bij HS vereist kennis en ervaring en daarom is samenwerking met een pijnspecialist aangeraden.

BIOLOGICALS

In dit hoofdstuk worden de effectiviteit en veiligheid van de volgende biologicals in de behandeling van HS besproken: adalimumab, etanercept, infliximab, anakinra en ustekinumab.

Werkwijze

De uitgangsvraag werd volgens de GRADE-methode uitgewerkt. Relevante uitkomstmaten werden door de werkgroep bepaald en vervolgens ingedeeld in cruciale, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten (tabel 1). Voor elke biological werd een literatuursearch verricht, waarbij er gezocht is naar literatuur over de effectiviteit en veiligheid gemeten aan de hand van de geselecteerde uitkomstmaten.

Inleiding

Het Zorginstituut Nederland heeft in 2008 op grond van literatuuronderzoek de TNF- α -remmers beoordeeld als rationele farmacotherapie bij deze indicatie, hetgeen inhoudt dat de kosten ervan onder bepaalde voorwaarden vergoed worden in Nederland voor patiënten met ernstige therapieresistente HS.¹⁹ In 2015 werd adalimumab als enige biological geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige HS. De werkgroep is van mening dat de behandeling met biologicals in beginsel in combinatie met chirurgische interventie plaatsvindt.

Adalimumab

Adalimumab (TNF- α -remmer) is bestemd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige HS bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met ontoereikende respons op een conventionele systemische HS-behandeling.²⁰ Het wordt subcutaan toegediend.

Er werden drie RCT's gevonden die de effectiviteit en veiligheid van adalimumab voor HS onderzochten.^{17,21-23} In deze studies werden twee verschillende doseringsschema's, adalimumab 40 mg wekelijks en adalimumab 40 mg om de week, vergeleken met placebo. Een deel van de gemeten uitkomstmaten in de studies kwam overeen, waardoor het mogelijk was deze data te poolen.

In de groep met adalimumab 40 mg wekelijks behaalden significant meer patiënten een *clear/minimal/mild* Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment (HS-PGA) ($p = 0,004$), Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (Hi-SCR) ($p < 0,00001$) en $\geq 30\%$ reductie in pijnscore ($p < 0,00001$) ten opzichte van placebo. Daarnaast was er in deze groep een significante reductie ten opzichte van baseline in de gemiddelde gemodificeerde sartoriusscore en Dermatology Quality of Life Index (DLQI) ($p < 0,00001$ en $p = 0,001$) in vergelijking met placebo.^{17,21,22} Tussen adalimumab wekelijks en adalimumab om de week werden alleen significante verschillen gevonden in de gemiddelde DLQI en het aantal patiënten met Hi-SCR. Er werd een significant lagere gemiddelde DLQI gevonden in de adalimumab wekelijks

Tabel 1. Weging van de uitkomstmaten volgens de GRADE-methode.

Uitkomstmaten	Cruciaal / belangrijk / niet belangrijk
Proportie patiënten dat een clear / mild / minimale HS-PGA behaalt	Belangrijk
Vershil in gemiddelde sartoriusscore ten opzichte van baseline	Belangrijk
Vershil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline	Cruciaal
Vershil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline	Cruciaal
Proportie patiënten dat Hi-SCR behaalt	Belangrijk
Remissieduur	Belangrijk
Proportie patiënten met ten minste één bijwerking	Belangrijk

groep ten opzichte van adalimumab om de week ($p = 0,01$). Tevens behaalden meer patiënten in de adalimumab wekelijks groep Hi-SCR ($p = 0,05$).¹⁷ Er werden geen significante verschillen gevonden in effectiviteit tussen adalimumab om de week en placebo.^{17,22,23} Ook werden er geen significante verschillen gezien in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen de drie groepen.^{17,21-23} Adalimumab 40 mg wekelijks blijkt het meest effectief te zijn en wordt daarom in deze dosering aanbevolen voor de behandeling van volwassen HS-patiënten.

Infliximab

Infliximab (TNF- α -remmer) wordt off-label voorgeschreven voor de behandeling van volwassen HS-patiënten wanneer conventionele therapie gefaald heeft of gecontra-indiceerd is. De aanbevolen dosering voor infliximab is 5 mg/kg i.v. op week 0, 2 en 6 en daarna om de acht weken.²⁴

Er werd één RCT gevonden die de effectiviteit en veiligheid van infliximab 5 mg/kg versus placebo voor HS onderzocht.¹⁶ De uitkomstmaten werden na acht weken gemeten. Patiënten in de infliximab-groep hadden een significant lagere gemiddelde HS-PGA-score ($p < 0,001$), DLQI-score ($p = 0,003$) en VAS-pijnscore ($p < 0,001$) ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo. Er was geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen beide groepen.

Etanercept

Etanercept (TNF- α -remmer) wordt niet aanbevolen als therapie voor patiënten met HS, vanwege het

ontbreken van evidence. Adams et al. (2010) onderzochten in een RCT als enige de effectiviteit en veiligheid van etanercept versus placebo bij twintig volwassen HS-patiënten.²⁵ Er werden geen verschillen gezien in het aantal patiënten dat een *clear* of *mild* HS-PGA behaalde ten opzichte van placebo ($p = 0,99$). Daarnaast was er geen significant verschil in de afname van de DLQI ten opzichte van placebo ($p = 0,12$). Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd, er werden echter geen exacte data gepresenteerd.

Ustekinumab

Off-label ustekinumab (anti-IL12 en anti-IL23) kan worden overwogen als therapie voor patiënten met HS, waarbij conventionele therapie en TNF- α -remmers gefaald hebben. De aanbevolen dosering van ustekinumab voor de behandeling van volwassen HS-patiënten is 45 mg s.c. (bij gewicht >100 kg, 90 mg) op week 0, 4, 16 en 28.²⁶ Er werd slechts één prospectieve open-labelstudie gevonden die de effectiviteit van ustekinumab (45 mg/90 mg (op week 0, 4, 26 en 28; $n = 17$) voor HS onderzocht.²⁷ Ustekinumab bleek effectief in het verlagen van de gemiddelde gemodificeerde sartoriusscore, DLQI en VAS-pijnscore. Daarnaast bereikte 47% van de patiënten Hi-SCR. Alle bijwerkingen werden beschouwd als mild en waren tijdelijk van aard.

Anakinra

Anakinra (IL-1-receptorantagonist) wordt als off-labelbehandeling van volwassen HS-patiënten niet aanbevolen, vanwege het ontbreken van evidence. Tzanetakou et al. (2016) onderzochten in een RCT

Tabel 2. Hurleystadiëring met leidraad voor behandeling.²⁹

	A - mild	B - matig	C - ernstig
Hurley I	Medicatie - Lokaal clindamycine* - Tetracyclines	Medicatie i.c.m. chirurgie - Lokaal clindamycine* - Tetracyclines - Clindamycine + Rifampicine	Systemische medicatie - Tetracyclines - Clindamycine + Rifampicine - Adalimumab - Infliximab - Acitretine - Andere tweede en derdelijnstherapiën**
Hurley II	Chirurgische behandeling	Systemische medicatie i.c.m. chirurgie - Tetracyclines - Clindamycine + Rifampicine	Systemische medicatie i.c.m. chirurgie - Tetracyclines - Clindamycine + Rifampicine - Adalimumab - Infliximab - Andere tweede en derdelijnstherapiën**
Hurley III			Systemische medicatie i.c.m. chirurgie - Clindamycine + Rifampicine - Adalimumab - Infliximab - Andere tweede en derdelijnstherapiën**

* < 3 maanden; ** ustekinumab, dapson, cyclosporine.

NB: acute laesies kunnen worden behandeld met topicale resorcinol of intralesionale corticosteroiden. Abscessen kunnen worden behandeld met incisie en drainage.

de effectiviteit en veiligheid van anakinra 100 mg dagelijks s.c. versus placebo bij twintig volwassen HS-patiënten.²⁸ Er werd een langere remissieduur gezien in de anakinra-groep ten opzichte van placebo ($p = 0,01$). Er werd geen significante daling gevonden in de gemiddelde sartoriussscore, VAS-pijnscore en DLQI-score in de anakinra-groep in vergelijking met placebo. De proportie patiënten die Hi-SCR behaald had was volgens de auteurs significant groter in de anakinra-groep in vergelijking met placebo. Echter toonde onze eigen berekening een net niet significant verschil. Er was geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen de twee groepen.

LEIDRAAD VOOR BEHANDELING

De domeinwerkgroep hidradenitis suppurativa heeft een vernieuwde hurleyclassificering voorgesteld.²⁹ Aan de hand van deze classificering wordt door de werkgroep een leidraad voor behandeling gegeven, weergegeven in tabel 2 (*expert opinion*).

LITERATUUR

1. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;2:985-98.
2. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(2 Pt 1):191-4.
3. Revuz JE, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:596-601.
4. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A (editors). *The GRADE Working Group, GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Available from www.guidelinedevelopment.org / handbook, Updated October 2013.*
5. Van Everdingen JJE, Dreesens DHH, Burgers JS, Swinkels JA, Barneveld TA, van der Weijden T, *Handboek evidence-based richtlijnontwikkeling. Een leidraad voor de praktijk. Tweede druk. 2014.*
6. Zouboulis CC, et al. *European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:619-44.
7. Alavi A, Kirsner RS. Local wound care and topical management of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5 Suppl 1):S55-61.
8. Onderdijk AJ, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:473-8.
9. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001;144:809-13.
10. Riis PT, et al. Disutility in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-sectional Study Using EuroQoL-5D. *Acta Derm Venereol* 2016;96:222-6.
11. Ring HC, et al. Self-reported pain management in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2016;174:909-11.
12. Horvath B, Janse IC, Sibbald GR. Pain management in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5 Suppl 1):S47-51.
13. Scheinfeld N. Treatment of hidradenitis suppurativa associated pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, celecoxib, gabapentin, pregabalin, duloxetine, and venlafaxine. *Dermatol Online J* 2013;19:20616.
14. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J* 2014;90:216-21; quiz 220.
15. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:36-40.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

OPROEP

Het verbeteren van de praktijk(voering) is een continu proces. Deze verbeteringen zijn niet alleen handig voor uw eigen praktijk, maar kunnen ook zeer nuttig zijn voor andere praktijken.

Waarom het wiel opnieuw uitvinden? In de rubriek Praktijkvoering van het NTvDV bieden wij de lezers de ruimte om deze verbeteringen te delen met collega's.

Wij hebben al bijdrage gepubliceerd over het gebruik van systemische glucocorticoiden, het gebruik van e-health in de praktijk, anderhalvelijnszorg en het werken volgens de principes van Lean.

Wij doen hierbij een oproep om uw praktijkverbeteringen in de vorm van een artikel aan te bieden. U kunt uw bijdrage inzenden naar laura.fritschy@dchg.nl.

KENNISQUIZ

Dermatoscopie

M.L. Grijsen¹, T.W. van den Akker², N.A. Kukutsch³

- ¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Haaglanden Medisch Centrum, lokatie Westeinde, Den Haag
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. M.L. Grijsen
 LUMC
 Afdeling Dermatologie
 Albinusdreef 2
 2300 RC Leiden
 E-mail: M.L.Grijsen@lumc.nl

De afgelopen jaren hebben we het hele spectrum van de dermatoscopie, variërend van gepigmenteerde tot niet-gepigmenteerde laesies, laten passeren. De komende reeks bestaat uit een aantal uitdagende,

soms verrassende casus waarbij we op basis van kliniek en dermatoscopie ruimte willen bieden voor discussie over de diagnostiek en het verder te volgen beleid.

CASUS 14

Een 26-jarige man werd verwezen door de huisarts vanwege een sinds 4-6 weken bestaande gehyperpigmenteerde pijnlijke laesie onder de nagel van zijn rechter kleine teen die was ontstaan tijdens een vakantie aan de oostkust van Kenia. Patiënt had gedurende zijn verblijf veel op blote voeten gelopen.

1. Welke dermatoscopische structuur/structuren herkent u?
2. Wat is uw diagnose?
3. Wat is uw beleid?

De antwoorden vindt u op pagina 399.



Figuur 1. Macroscopische opname.



Figuur 2. Dermatoscopisch beeld.

Abstracts Eiland Dagen Dermatologie

18 tot en met 20 juni 2017

Schiermonnikoog

ZONDAG 18 JUNI

Neonatale erythrodermie, de chemie tussen onderzoek en spreekkamer

Drs. E. Cuperus, dermatoloog, Ziekenhuis Sint Jansdal, Harderwijk

Interactie tussen microbiota en het immuunsysteem: goed of slecht?

Prof.dr.ir. G. Rijkers, professor in biomedical and life sciences, University College Roosevelt

Rosacea nieuws

Drs. M.M.D. van der Linden, dermatoloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

MAANDAG 19 JUNI

Behandelstrategieën voor varices in de dagelijkse praktijk

Drs. S.K. van der Velden, dermatoloog in opleiding, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Een kind met eczeem, wat nu?

Dr. M. de Graaf, dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Communiceer met maximale impact

E. van Santen, pitcholoog Presentatie Trainer, Coach, Spreker

Soms helpt histologie, soms ook niet...

Prof. dr. M.R. van Dijk, patholoog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Dermatologie anno 2020, een blik op de toekomst met Bing

Dr. H.B. Thio, dermatoloog, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Think before you ink: complicaties bij tatoeages

Drs. S.A.S. van der Bent, dermatoloog in opleiding, VU medisch centrum Amsterdam

DINSDAG 20 JUNI

Psoriasis dagbehandeling: ook anno 2017 nog meerwaarde?!

Dr. W.P. Arnold, dermatoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede-Wageningen

Psoriasis: new projects and studies relevant for clinical care

Dr. J.M.P.A. van den Reek, arts-onderzoeker Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen

De huid in beeld

Dr. M. Peppelman (technisch geneeskundige)

Dr. P.E.J. van Erp (senior scientist), Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen

ABSTRACTS

NEONATALE ERYTRODERMIE, DE CHEMIE TUSSEN ONDERZOEK EN SPREEKKAMERE. Cuperus¹, S.G.M.A. Pasmans²¹ Dermatoloog, Ziekenhuis Sint Jansdal, Harderwijk,² dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

E-mail: edwin_cuperus@yahoo.co.uk

Er is geen definitie van neonatale erythrodermie, maar wordt beschouwd als een erythrodermie aanwezig bij de geboorte of in de eerste maand erna. De aanpak in de praktijk blijkt veelal lastig. Een landelijk multidisciplinair protocol voor een multidisciplinaire systematische aanpak is sinds 2013 beschikbaar op www.huidhuis.nl/afdeling/neonatale-erythrodermie en werd eerder in dit tijdschrift gepubliceerd.¹ Klinische gegevens en aanvullend onderzoek blijken vaak specifiek, hoewel met een huidbiopt de specificiteit hoog is voor nethertonsyndroom en immuundeficiënties.² Onderdeel van het protocol is genetisch onderzoek met een genpanel: *Next Generation Sequencing* (NGS)-neonatale erythrodermie. Belangrijk is te vermelden dat neonatale erythrodermie kan optreden met of zonder een collodion membraan. Incidentiecijfers in de literatuur betreffen vaak pasgeborenen in gespecialiseerde centra.³ Zowel nationale als internationale cijfers ontbreken. Binnenkort komen de data beschikbaar van een nationale enquête onder de dermatologen in Nederland naar de incidentie van neonatale erythrodermie.

Binnenkort worden ook de data bekend van een retrospectief onderzoek naar de diagnoses van collodion baby's in Nederland; zo ook de resultaten van het prospectieve onderzoek naar neonatale erythrodermie.

Tot nu toe kan in ieder geval geconcludeerd worden dat het multidisciplinaire nationale protocol neonatale erythrodermie een duidelijk praktische en inhoudelijke meerwaarde heeft voor zowel professionals als ouders van pasgeborenen met een erythrodermie.

Literatuur

1. Cuperus E, van Montfrans JM, et al. Neonatale erythrodermie en collodionbaby. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2015;25:70-6.
2. Leclerc-Mercier S, Bodemer C, et al. Early skin biopsy is helpful for the diagnosis and management of neonatal and infantile erythrodermas. *J Cutan Pathol* 2010;37:249-55.
3. Pruzskowski A, Bodemer C, et al. Neonatal and infantile erythrodermas. A retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2000;136:875-80.

INTERACTIE TUSSEN MICROBIOTA EN HET IMMUNSYSTEEM: GOED OF SLECHT?

G.T. Rijkers

Science department, University College Roosevelt,

Middelburg

E-mail: g.rijkers@ucr.nl

De mens leeft in een wereld omgeven door micro-organismen. De huid en alle slijmvliezen die in contact staan met de buitenwereld (mond, spijsverteringskanaal, longen, genitourinaal) worden alle bevolkt door grote aantallen micro-organismen. Het aantal bacteriën op en in de mens is tienmaal hoger dan het aantal menselijke cellen. Vanwege de enorme diversiteit in micro-organismen is het verschil op DNA-niveau zelfs nog groter; meer dan 99% van alle genen van het superorganisme mens is bacterieel. Dit gegeven, gevoegd bij het enorme verschil in generatietijd (ruwweg 20 minuten voor bacteriën en 20 jaar voor de mens) maken de conclusie onvermijdelijk: (de meeste) bacteriën hebben het beste voor met de mens. Vanuit het standpunt van een immunoloog zijn micro-organismen in te delen in drie categorieën: *the good*, *the bad* en *the ugly*. Het immuunsysteem heeft tot doel om de mens te beschermen tegen infecties met *bad*- en *ugly*-micro-organismen. Voor het onder controle *ugly*-micro-organismen moet het immuunsysteem worden versterkt door vaccinatie. De *good*-micro-organismen moeten juist niet worden aangevallen door het immuunsysteem. Voor deze categorie van micro-organismen ontstaat vroeg in het leven (eerste twee weken) tolerantie. Sterker nog: voor een gebalanceerde uitrijping van het mucosale immuunsysteem (inclusief de ontwikkeling van *regulatory T cells*) is contact met microbiota, en een zo divers mogelijke microbiota, onontbeerlijk. Een gebalanceerd immuunsysteem, met bijbehorende balans tussen Th1-, Th2- en Th17-cellen, voorkomt ook allergische ziekten, waaronder eczeem. In deze zogenaamde *gut-skin axis* spelen microbiota aan beide uiteinden van de as een belangrijke rol zowel bij voorkoming van ziekte als bij behandeling. Tegen deze achtergrond is het te begrijpen dat kinderen geboren via een keizersnede of kinderen die neonataal met antibiotica zijn behandeld, later in hun leven een hogere kans hebben op het krijgen van een allergische of andere immuungemedieerde ziekte. Herstel en/of handhaving van diverse microbiota is een mogelijkheid om te interveniëren. Omdat ieder individu een eigen, unieke samenstelling van microbiota kent, zal microbiotamanagement ook een persoonlijke aanpak vereisen. De route daar naartoe is de uitdaging voor nu en voor de toekomst.

ROSACEA NIEUWS

M.M.D. van der Linden

Dermatoloog, Academisch Medisch Centrum
Amsterdam

E-mail: m.m.vanderlinden@amc.uva.nl

Een internationaal rosacea expertisepanel, de *global ROSacea Consensus* (ROSCO)-panel, bestaande uit zeventien dermatologen en drie oogartsen heeft nieuwe diagnostische criteria voor rosacea opgesteld: rosacea als diagnose kan met zekerheid worden gesteld, bij centrofaciaal erytheem met periodieke verergering als enige kenmerk, en ook in geval van phymateuze afwijkingen. Bij andere verschijnselen, zoals papels, pustels, teleangiëctasieën of erytheem, dienen ook andere klachten of verschijnselen aanwezig te zijn, voordat de diagnose rosacea gesteld kan worden. Bij mensen met een gekleurde huid kunnen aanvullende klachten van flushing, branden of pijn helpen bij de diagnose. Daarnaast formuleerde het panel aanbevelingen voor behandeling, uitgaande van fenotypische verschijnselen in plaats van subtypes.

Rosacea is geen statische ziekte, klachten en verschijnselen kunnen ook binnen één persoon wisselen van aard en ernst. Het is belangrijk vast te stellen wat voor de patiënt de belangrijkste klachten zijn.

Het is essentieel om bij de behandeling te benadrukken dat rosacea een chronische aandoening is, waarbij exacerbaties ook zonder aanwijsbare aanleiding kunnen optreden. Uitleg over zelfzorg kan behalve een gunstige invloed op het ziektebeeld, een gevoel van machteloosheid over het niet kunnen controleren van de ziekte verminderen.

'Nieuwe' effectieve medicijnen zijn brimonidine-tartraat, voor persisterend erytheem en topisch ivermectine, antibiotica (onder andere doxycycline, minocycline en azitromycine) en isotretinoïne voor inflammatoire verschijnselen. IPL en LASER zijn geïndiceerd voor teleangiëctasieën en persisterend erytheem. Therapie voor 'flushing' is beperkt.

Casestudies beschrijven verbetering door betablokkers. Combinatietherapie wordt aanbevolen als verschillende verschijnselen behandeling behoeven. Behandeling van phymateuze veranderingen met antibiotica of isotretinoïne is zinvol indien sprake is van actieve phyma met inflammatieverschijnselen. Voor niet-actieve, uitgebluste phyma worden fysieke modaliteiten en chirurgie aanbevolen.

Rosacea is een chronische aandoening en onderhoudsbehandeling kan remissieduur verlengen. Lokaal toegepaste ivermectine, metronidazol, azelaïnezuur en brimonidine-tartraat komen hiervoor in aanmerking.

Aanbevolen literatuur

1. *Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel.* Tan et al. *Br J Dermatol*, 2017.
2. *Rosacea treatment update: recommendations from the glo-*

bal ROSacea Consensus (ROSCO) panel.

Schaller et al. *Br J Dermatol*, 2017.

3. *Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea.* Asai et al. *J Cutan Med Surg*, 2016.

BEHANDELSTRATEGIEËN VOOR VARICES IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

S.K. van der Velden

Aios dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

E-mail: s.vandervelden@erasmusmc.nl

In deze presentatie werden aan de hand van casuïstiek diverse onderwerpen behandeld; de nieuwe vergoedingscriteria per 2018, langetermijnresultaten van de endoveneuze laserablatie (EVLA) vergeleken met de chirurgie en echogeleide sclerocompressie-therapie (ESCT), middellangetermijnresultaten van de non-thermal- en non-tumescenttechnieken, de behandeling van zijtakken met (E)SCT of ambulante flebectomieën (AF) en een veelbelovende behandeling: stambesparing door middel van enkel AF van de zijtak(ken).

De belangrijkste verandering per 2018 zal zijn dat het weer mogelijk wordt neovarices die een verbinding hebben met het diepe systeem te behandelen. In een nog niet gepubliceerde meta-analyse van Hamann et al. heeft EVLA een vergelijkbaar anatomisch en klinisch succes met chirurgie na vijf jaar follow-up. ESCT doet het beduidend slechter.

Het voordeel van de non-thermal- non-tumescenttechnieken is dat ze vaak minder pijnlijk en sneller zijn dan endoveneuze thermische ablatie en chirurgie. Zijn deze nieuwe technieken echter ook zo effectief? De systematische review van de Witte et al. (*Phlebology* 2017) toont een obliteratie van de v. saphena magna (VSM) in 87% van de patiënten die werden behandeld met mechanochemische ablatie na drie jaar. De resultaten van de cyanoacrylaatlijm zijn iets meer tegenstrijdig; variërend van een obliteratie van de VSM van 95,8% tot 78,5% na een jaar (*Bozkurt Phlebology* 2016 en *Chan Phlebology* 2017). Falen werd vaker gezien bij een grote diameter van de VSM (*Chan Phlebology* 2017).

Zowel (E)SCT als AF zijn goede technieken voor de behandeling van zijtakken. Er lijkt echter wel sneller een recidief te ontstaan na behandeling met SCT dan na een AF (*De Roos Dermatol Surg* 2003). In een wereldwijde survey kwam naar voren dat experts de voorkeur hadden voor AF indien de zijtak zichtbaar is, een grote diameter heeft, oppervlakkig ligt, indien er cosmetische bezwaren zijn of indien er symptomen aanwezig zijn (van der Velden *EJVES* 2015).

Enkel AF lijkt een veelbelovende techniek voor patiënten met C2 en een kleine diameter VSM (*Biemans J Vasc Surg* 2013). De techniek is gebaseerd op het concept van de ascenderende reflux-pathologie. Verschillen met de normale AF zijn anesthesie met tumescent en ligatie van de zijtak bij het craniale einde.

EEN KIND MET ECZEEM, WAT NU?

M. de Graaf

Dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
E-mail: m.degraaf-10@umcutrecht.nl

Constitutioneel eczeem (CE) komt voor bij 20% van de kinderen. De behandeling van deze kinderen is vaak tijdrovend, want het simpel uitschrijven van een recept voor lokale therapie is vaak niet de juiste manier om grip op deze huidziekte te krijgen. Ouders hebben vaak veel vragen, zij kampen soms met negatieve ervaringen uit het verleden of hebben geen vertrouwen (meer) in de lokale behandeling. Corticofobie kan ook een grote rol spelen bij de therapietrouw en de behandeling van het CE in de weg staan. Ouders zijn vaak op zoek naar de oorzaak van het eczeem en daarnaast kan hun kind ook last hebben van andere atopische ziekten zoals astma, allergische rhinconjunctivitis en voedselallergie. Zowel patiënten als artsen stellen regelmatig de vraag of aanvullend allergologisch onderzoek zinvol is voor de behandeling van het CE. Speelt vitamine D een rol bij eczeem? En wat is de rol van *Staphylococcus aureus* of het microbioom? In de meeste gevallen is aanvullend (allergologisch) onderzoek niet zinvol voor de behandeling van eczeem. Een recente gerandomiseerde studie naar de associatie tussen vitamine D en het risico op eczeem schrijft de in eerdere studies gevonden associaties tussen lage vitamine D-levels en een verhoogd risico op CE toe aan confounding. *Staphylococcus aureus* kan een uitlokkende factor zijn voor CE, maar is niet de oorzaak van deze aandoening. Tijdelijke (topicale) behandeling van *Staphylococcus aureus* kan wel verbetering geven. De rol van het microbioom in de initiatie van CE blijft nog onduidelijk. Ook preventieve maatregelen ter voorkoming van CE hebben nog steeds de aandacht. Borstvoeding geven lijkt niet zinvol, maar het smeren van emolliens vanaf de geboorte lijkt het relatieve risico op CE met wel 32-50% te verminderen. Meer studies hiernaar zullen volgen. In de toekomst zal met de komst van biologics de behandeling van CE veranderen. Studies met dupilumab bij kinderen lopen momenteel. Daarnaast wordt er gekeken naar de effectiviteit van zowel topische als systemische behandeling met Janus kinase (JAK)-remmers en fosfodiesterase 4 (PDE4)-remmers. Welke rol deze middelen zullen krijgen in de behandeling van eczeem bij kinderen is echter nog onduidelijk.

COMMUNICEER MET MAXIMALE IMPACT

E. van Santen

Pitcholoog, presentatietrainer, coach en spreker
E-mail: edo@edovansanten.nl

In mijn presentatie behandelde ik het onderwerp *Communiceer met maximale Impact*. Op interactieve

wijze besprak ik mijn model over de structuur voor communicatie, toepasbaar op communicatie met collega's en patiënten. De vier fasen *what's in it for me*, connectie, content en activatie werden besproken. Tevens werd een link gelegd naar communicatiemethoden uit de media en reclamewereld, met onder andere de bespreking van de AXE deodorant reclames, waarin toegelicht werd welke verborgen methoden van communicatie kunnen worden gebruikt. Vervolgens besprak ik verschillende methoden en technieken van communicatie. Eyeopener voor de deelnemers was vooral het 'spiegelen van je gebaren', waarbij de toekomst voor de spreker aan de linkerkant in plaats van de rechterkant blijkt te zitten. Meer en diepgaande informatie, zowel in tekst als in video's, is beschikbaar op mijn website, vooral op de pagina <http://www.edovansanten.nl/Presentatie-Tips>.

SOMS HELPT HISTOLOGIE, SOMS OOK NIET...

M.R. van Dijk

Patholoog, Universitair Medische Centrum Utrecht
E-mail: M.R.vanDijk-20@umcutrecht.nl

Wanneer je een antwoord moet geven op de vraag wanneer histologie nou eigenlijk geen oplossing biedt, kom je natuurlijk aan het feit dat sommige dermatosen vrijwel identieke histologie tonen. Soms zijn dat ook daadwerkelijk heel verschillende dermatosen, maar heel vaak betreft het dermatosen die wat mij betreft in hetzelfde spectrum horen en die eigenlijk alleen maar een verschillende naam hebben gekregen omdat ze een net iets andere klinische presentatie hebben. Een fraai voorbeeld is lupus miliaris disseminatus faciei. Een biopsie dat wordt ingestuurd met de vraagstelling of het lupus miliaris of toch een granulomateuze rosacea betreft is echt niet zeldzaam... Dat beide een granulomateuze perifolliculitis tonen met vaak ook andere kenmerken van rosacea wordt dan soms even vergeten. De boodschap van deze presentatie is in feite: laten we met ons allen in de dermatologie alsjeblieft een beetje meer in spectra gaan denken (dus wat meer 'lumpen'). Natuurlijk is het prima om daarna vanuit het spectrum een wat meer specifieke naam toe te voegen ('splitten'), maar verlies dan de basis van de aandoening niet uit het oog! In het gegeven voorbeeld spreken we dan van een rosacea (zo u wilt: histologisch overwegend granulomateus en klinisch van het type lupus miliaris disseminatus faciei). Na deze uit mijn hart gegrepen boodschap heb ik in quizvorm nog even aandacht gevraagd voor het interessante X-chromosoom en twee casus getoond van extreem zeldzame (X-linked) aandoeningen waarbij histologie de clue bracht tot de diagnose. De eerste casus betrof sublinguale keratoacanthomen bij een volwassen vrouw die uiteindelijk incontinentia pigmenti bleek te hebben. De tweede casus waren de *kinky hairs* zoals die gezien worden bij koperdeficiëntie, in dit geval een jongetje met de ziekte van Menkus.

DERMATOLOGIE 2020

H.B. Thio

Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
 E-mail: h.thio@erasmusmc.nl

In 2020 zal de ischemische hartziekte nog steeds de meest voorkomende doodsoorzaak zijn, gevolgd door unipolaire depressie en verkeersongeval. De dermatologie kent uiteraard een veel lagere mortaliteit. In 2020 zal dit 0,4 % bedragen met melanoom als belangrijkste factor. Met de komst van de immune checkpoint inhibitors nivolumab en pembrolizumab kan dit mortaliteitscijfer omlaag gaan in de komende jaren. Het immuunsysteem staat bekend als een meerlagig sociaal netwerk en heeft de mitochondria hard nodig als energievoorzener. Zonder de ATP kunnen de immunologisch actieve cellen weinig presteren. Daarnaast is de ATP gebleken een belangrijk biologisch hydrotroop te zijn, verantwoordelijk voor de oplosbaarheid en functie van intracellulaire eiwitten. Een geneesmiddel als dimethylfumaraat grijpt waarschijnlijk in op deze in het immuunsysteem belangrijke metabole intracellulaire processen. Psoriasis is een auto-immuunaandoening met uitzondering van de gegeneraliseerde pustulaire psoriasis. Deze wordt gezien als een auto-inflammatoire ziekte, waarbij therapieën met anti-interleukine-1-geneesmiddelen zoals anakinra en canakinumab ingezet kunnen worden. Cardiovasculaire ziekte en depressie worden als comorbiditeit in psoriasis gezien. Ze worden ook steeds meer als immunologische processen beschouwd. Zo worden de *macrophage migration inhibitory factor* en interleukine-1- β -mRNA bij depressieve patiënten bepaald om te kunnen voorspellen of zij adequaat op hun antidepressiva-behandeling zullen reageren. In een muismodel blijken interleukine-5 en -13 atherosclerose te kunnen reduceren. In 2020 zullen meer zogenoemde *small molecule* geneesmiddelen beschikbaar zijn als behandeling van psoriasis vulgaris. Deze signaal-transductie-modulerende behandelingen kunnen ingezet worden bij andere immuunziekten, zoals de JAK-inhibitoren bij alopecia areata. We moeten natuurlijk wel in de gaten houden dat de uitgaven ten behoeve van de immunologische huidziekten niet de pan uit vliegen. Er wordt nu verwacht dat in 2024 de psoriasismarkt in totaal negen miljard USD zal bedragen.

Literatuur

1. Bergthaler A, Menche J. *Nature Immunology* 2017;18:481-2.
2. Mills EL, Kelly B, O'Neill LAJ. *Nature Immunology* 2017;18:488-98.
3. Newland SA, et al. *Nature Communications* 8, Article number: 15781, 2017.
4. Rice AM, Rosen MK. *Science* 2017;356:701-2.

THINK BEFORE YOU INK: COMPLICATIES BIJ TATOEGES

S.A.S. van der Bent¹, Th. Rustemeyer²

¹ *Aios dermatologie, Tattoo poli, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam,*

² *Dermatoloog, Tattoo poli, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam*
 E-mail: tattoo@vumc.nl

Op het tatoeagespreekuur worden patiënten gezien met huidafwijkingen of -klachten van de tatoeage. Over het algemeen gaat het zelden van een tattoo zonder problemen. In sommige gevallen kunnen echter dermatologische complicaties ontstaan, waaronder infecties, allergische reacties of uiting van auto-immuunhuidziekten.¹ Ook fototoxische reacties, artistieke complicaties en complicaties bij (fototieve) laserbehandeling worden regelmatig op het spreekuur gezien. Het betreft niet alleen huidproblemen bij de conventionele decoratieve tatoeages, maar ook bij permanente make-up (PMU), zoals de getatoeëerde wenkbrauwen, eyeliners of lippen. Een allergische reactie op tatoeage-inkt kan dagen tot jaren na het zetten van de tatoeage ontstaan. Retrospectief onderzoek van onze patiëntenpopulatie laat zien dat juist in de meerderheid van de gevallen de reacties ontstaan langer dan een maand na het zetten van de tatoeage, in sommige gevallen zelfs oplopend tot zeven jaar. De klachten zijn chronisch en bestaan voornamelijk uit jeuk, pijn en zwelling. Een allergie kan optreden bij alle kleuren inkt, echter zijn rood en diens spectrum (roze, paars, bruin) verreweg het meest aangedaan. Klinisch kunnen er verschillende varianten worden onderscheiden, waaronder een hyperkeratotische of ulceratieve variant.² De plaquevariant, een vlakke elevatie in de aangedane kleur, is de meest voorkomende (figuur 1). Sommige reacties kunnen gepaard gaan met vorming van histologisch en macroscopisch zichtbare cysteuze structuren. Histologisch kunnen de beelden ook sterk variëren (granulomateuze, pseudolymfomateuze of lichenoid inflammatie), ondanks overeenkomend klinisch beeld. Epicutaan allergologisch onderzoek is vaak negatief.³ Deze en andere uiteenlopende redenen maakt constatering van het verantwoordelijke allergeen lastig. Momenteel vindt er in het VUmc onderzoek plaats ter identificatie van de allergenen middels speciale kweekhuid. Behandeling van deze chronische huidaandoening is lastig en onder andere afhankelijk van grootte en locatie van het aangedane gebied. Lokale of intralesionale corticosteroïden hebben over het algemeen een goed effect, echter vaak slechts van tijdelijke aard. Ablatieve lasertherapie middels de CO₂-laser biedt vaak een meer permanente oplossing. Het risico op littekenvorming is echter aanwezig. In uitzonderlijke gevallen kunnen systemische immunosuppressiva worden overwogen. Allergische reacties op PMU doen zich voornamelijk voor op de wenkbrauwen, lipcontouren of gehele lippen. Behandeling hiervan vergt een enigszins

andere aanpak.

Overigens kunnen er niet alleen contactallergische reacties op de tatoeage-inkt optreden, ook allergieën op de populaire tattoo *aftercare*-producten zijn beschreven.



Figuur 1a en 1b. Contactallergische reactie op rode tatoeage-inkt op binnenzijde van de rechterpols, plaque-variant.

Literatuur

1. Serup J, Hutton Carlsen K, Sepehri M. Tattoo complaints and complications: diagnosis and clinical spectrum. *Curr Probl Dermatol* 2015;48:48-60.
2. Van der Bent S, Wolkerstorfer A, Rustemeyer T. Huidafwijkingen bij tatoeages. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:A9808.
3. Serup J, Hutton Carlsen K. Patch test study of 90 patients with tattoo reactions: Negative outcome of allergy patch test to baseline batteries and culprit inks suggests allergen(s) are generated in the skin through haptentization. *Contact Dermatitis* 18 juli 2014 (epub).

PSORIASIS DAGBEHANDELING: OOK ANNO 2017 NOG MEERWAARDE?

W.P. Arnold

Dermatoloog, Psoriasis Dagbehandelingscentrum, Ede
E-mail: arnoldp@zgv.nl

UV-lichttherapie is nog steeds eerste keus voor patiënten met te uitgebreide psoriasis voor lokale therapie of als topicale behandeling faalt, bijvoor-

beeld door tachyfylixie.¹ Het heeft voor de patiënt een duidelijke meerwaarde als dat in een gespecialiseerd dagbehandelingcentrum gebeurt dankzij de aanvullende behandelingen die hier (ook buiten school-/kantoortijd!) gegeven kunnen worden: Deelbelichtingen met SUP UV-B-lampen voor regio's die in de cabine onbelicht blijven (behaarde hoofd, bilplooi, et cetera). Ontschilferen van de 'witte helm' met salicylzuurbevattende teerolie. *Short contact dithranol cream* als UV-lichttherapie onvoldoende werkt² of gecontraïndiceerd is: kleine kinderen, eveneens bestaande SLE, melanoom in voorgeschiedenis, tioguaninegebruik bij m. Crohn, et cetera. Last but not least zijn deze 'natuurlijke' behandelingen een uitkomst voor patiënten met een aversie tegen 'hormonen' en/of tabletten, waarbij het laatste vaak op 'prikangst' berust... Alleen als dit faalt of wanneer er te spoedig een recidief ontstaat, komt de patiënt alsnog in aanmerking voor orale of subcutane systemische therapie. De komst van de biologicals heeft daarom weinig invloed gehad op deze behandelingsmodaliteit.

In het Psoriasis Dagbehandelingscentrum Midden Nederland, een stichting zonder winstoogmerk, worden bovenstaande behandelingen sinds 1989 gegeven en het was zelfs het eerste ZBC in Nederland voor psoriasis dagbehandeling. Het betreft al decennia ± 10.000 dagbehandelingen op jaarbasis, doch onder andere de liberalisatie van de gezondheidszorg heeft destijds bijna voor haar faillissement gezorgd. Anno nu is een vaste, ingewerkte manager nodig die jaarlijks met vijf verschillende zorgverzekeraars (ZV) over de prijs en het volume van vijf zorgproductcodes onderhandelt. Via onderhandelingen hebben we de bandbreedte per productcode kunnen terugdringen van 16-28% in 2012 tot 6-16% in 2017. De positieve PREM's en PROM's (een voorwaarde om voor vergoeding in aanmerking te komen) hebben er ook toe bijgedragen dat we bij een aantal ZV geen limiet meer kennen in het productieplafond. Hierdoor zijn we weer financieel gezond, doch waakzaamheid blijft geboden. Opdat we ook na 2017 een duidelijke meerwaarde voor de patiënt kunnen zijn.

Literatuur

1. NVDV Richtlijn Psoriasis 2017
2. Sturkenboom M, Arnold WP. Effect van dithranol bij UV-B therapie voor psoriasis. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2017;27:106-11.

PSORIASIS: NEW PROJECTS AND STUDIES RELEVANT FOR CLINICAL CARE

J.M.P.A. van den Reek

Arts-onderzoeker, Radboudumc, Nijmegen
E-mail: juul.vandenreek@radboudumc.nl

De behandeling van patiënten met psoriasis is substantieel veranderd door de komst van de biologicals. In het Radboudumc is het BioCAPTURE-netwerk in 2005 opgezet. Dit is een prospectieve

database waarin effectiviteits-, veiligheids- en patiëntgerapporteerde data verzameld worden bij psoriasispatiënten die biologicals gebruiken. Momenteel bestaat het netwerk uit drie academische centra, elf regionale ziekenhuizen en is verdere uitbreiding gaande.

Recent analyseerden wij de 'reis' die patiënten maken tot hun eerste behandeling met een biological. We zagen dat deze periode gemiddeld twintig jaar duurt en dat voorafgaand daaraan gemiddeld vijf verschillende conventionele behandelingen gegeven worden. Iets minder dan de helft van de patiënten heeft minimaal één langdurige dagbehandeling ondergaan en een derde van de patiënten is minstens één keer opgenomen geweest. We zien dat de tijd tot een biological langzaam afneemt in de jaren en er minder conventionele middelen en (dag) opnames ingezet worden. Toegenomen ervaring van dermatologen en recente veranderingen waarin de labels van biologicals minder eisen stellen aan voorbehandeling, zullen waarschijnlijk veel impact hebben op deze 'reis'.

In een deel van het BioCAPTURE-netwerk is momenteel een Zonmw-gesponsorde studie gaande naar het afbouwen van biologicals: de CONDOR-studie. In deze studie worden patiënten geïncludeerd die etanercept, adalimumab of ustekinumab gebruiken en een stabiele, lage ziekteactiviteit hebben (lage PASI en DLQI). Afbouwen wordt gedaan door middel van het verlengen van de doseringsinterval. Bij reumatoïde artritis bleek dat 43% de dosis kon afbouwen (DRESS-studie). Bij psoriasis verwachten wij dat een substantieel deel van de patiënten met een lagere dosis behandeld kan worden. De resultaten van de CONDOR-studie zullen rond juli 2018 geanalyseerd worden.

Een andere toekomstige ontwikkeling op het gebied van biologicals zal de introductie van de IL-23-remmers zijn. Deze selectieve IL-23-remmers grijpen aan op het P19-deel van IL-23, in tegenstelling tot ustekinumab, dat aangrijpt op het P40-deel van IL-23. Studies tot nu toe laten indrukwekkende effectiviteitsresultaten zien. Verder wordt certoluzimab-Pegol (Cimzia) getest in een fase 3-onderzoek. Dit middel onderscheidt zich van de andere TNF-alfaremmers, omdat het een PEG (polyethyleen glycaan)-deel bevat. Dit PEG-deel leidt tot verschillende voordelen, waaronder betere oplosbaarheid en langere halfwaardetijd van het middel. Ook deze nieuwe middelen zullen via het BioCAPTURE-netwerk geanalyseerd worden.

DE HUID IN BEELD

P.E.J. van Erp¹, M. Peppelman²

¹ Senior Scientist, Radboudumc, Nijmegen,

² technisch geneeskundige, Radboudumc, Nijmegen

E-mail: Piet van Erp: Piet.vanErp@radboudumc.nl

Met het blote oog kijken naar de huid is natuurlijk een heel belangrijk onderdeel van het patiëntencontact in de dermatologische praktijk en het stellen van een diagnose. Echter, het is niet altijd mogelijk om alleen op basis van het klinische beeld een diagnose te stellen. Het huidbiopt wordt daarom in veel gevallen gebruikt als diagnostisch hulpmiddel. Helaas zitten er ook beperkingen aan deze methode, aangezien er een kans is op een *sampling error*. Bovendien is het een invasieve procedure en moet er gewacht worden op de uitslag. Zou het niet ideaal zijn als er patiëntvriendelijke methoden beschikbaar zijn, die de dermatoloog kunnen ondersteunen als het klinische beeld niet evident genoeg is? Er zijn veel technologische ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming van de huid. Deze technieken zouden kunnen worden ingezet om te diagnosticeren, te monitoren en om de ernst van een aandoening te bepalen. In vivo reflectie confocale microscopie (RCM) is één van deze technieken die na vele jaren van onderzoek dicht bij implementatie in de dagelijkse klinische praktijk staat. Met RCM is het mogelijk om de epidermis en superficiële dermis te evalueren met een resolutie die vergelijkbaar is met conventionele histologie. Het is gebleken dat deze techniek gebruikt kan worden om huidkanker te diagnosticeren. Daarnaast is RCM uitermate geschikt voor het bepalen van een bioplocatie en voor monitoring van therapie van zowel huidkanker als inflammatoire dermatosen. Dit en soortgelijk translationeel onderzoek is uitermate geschikt om een brug te slaan tussen onderzoek en de klinische praktijk. Gezien de toenemende aantallen dermatologische patiënten, is het noodzaak de zorgprocessen efficiënt in te richten en waar mogelijk gebruik te maken van innovatieve ontwikkelingen. Technologieën op het gebied van beeldvorming van de huid kunnen een grote rol op dit gebied gaan vervullen.

BOEKBESPREKING

Essential Oils: Contact Allergy and Chemical Composition

Th. Rustemeyer

Dermatoloog, afdeling Dermato-Allergologie, VU medisch centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Thomas Rustemeyer
E-mail: t.rustemeyer@vumc.nl*

Het boek *Essential oils* van Anton de Groot en Erich Schmidt is een monumentaal werk op het gebied van essentiële oliën. In 1043 pagina's wordt een zeer gedetailleerd overzicht van verschillende aspecten van essentiële oliën gegeven die relevant zijn voor medici. Deze bijzondere verzameling van unieke informatie is beslist zwaarwegend: 3,7 kg weegt dit zeer leerzame en goed leesbare boek!

Dermatologen en allergologen die geïnteresseerd zijn in contactallergie werden in de laatste decennia meer en meer geconfronteerd met allergische reacties op essentiële oliën. De reden hiervoor ligt waarschijnlijk in een steeds frequenter gebruik van essentiële oliën in cosmetische producten en in alternatieve geneeswijzen zoals aromatherapieën. Gelukkig spelen producenten van testmaterialen voor de detectie van contactallergie hierop in en leveren in toenemende mate essentiële oliën voor testdoeleinden aan. Hieraan heeft ook de recente epidemie van contactallergische reacties op de essentiële olie tea tree oil bijgedragen. Ondanks het feit dat veel medische literatuur over allergische reacties op essentiële oliën beschikbaar is, ontbrak een overzichtswerk. Tevens was het voor medici bijzonder lastig om de allergene componenten van essentiële oliën te achterhalen.

Aan deze behoeftes voldoet dit overzichtswerk van de Groot en Schmidt. Het boek geeft een volledig overzicht van de relevante literatuur met betrekking tot essentiële oliën en bestanddelen hiervan. Hiervoor is de unieke samenwerking van Anton de Groot, voormalig dermatoloog met jarenlange sterke belangstelling voor contactallergie en geurstofallergie in het bijzonder, met Erich Schmidt cruciaal. Erich Schmidt is dé expert als het om scheikundige analyses van essentiële oliën gaat. In dit boek wordt zijn niet eerder gepubliceerde expertise van meer dan 6400 GC-MS-analyses van essentiële oliën, die



Titel: *Essential Oils: Contact Allergy and Chemical Composition*

Auteurs: Anton C. de Groot, Erich Schmidt

Uitgave: Eerste druk, mei 2016

Uitgever: CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA

Aantal pagina's: 1058

ISBN: 9781482246407

Voor uitgebreid informatie zie <https://www.crcpress.com/Essential-Oils-Contact-Allergy-and-Chemical-Composition/de-Groot-Schmidt/p/book/9781482246407> (of www.crcpress.com, zoeken op essential oils contact allergy).

Prijs: € 165,00

hij tussen 1998 en 2014 in opdracht van een Duits bedrijf uitvoerde, toegankelijk gemaakt.

Na een algemene introductie geeft het boek een overzicht van globale aspecten van essentiële oliën zoals hun productie, toepassing en specifieke scheikundige en analytische aspecten. Verder worden zeer leesbare historische ontwikkelingen beschreven en wordt een fraai overzicht over contactallergische reacties voor essentiële oliën gepresenteerd.

Het grootste gedeelte van het boek, namelijk 880 pagina's, beschrijft per plantaardig product de scheikundige samenstelling. Hierbij worden 91 essentiële oliën en twee absolues (een bepaalde door extractie



van natuurlijk materiaal verkregen geurende stof) besproken. Het consequente vermelden van CAS-nummers, INCI-naam en EC-nummers valt op en is van groot belang voor een implementatie in de praktijk. Verder zijn de besprekingen zeer goed onderbouwd door veelvuldige wetenschappelijke verwijzingen naar de tot 500 afzonderlijke bestanddelen van één essentiële olie.

Het hierop volgende hoofdstuk, hoofdstuk 6, geeft juist in een overzicht van 4300 afzonderlijke bestanddelen van essentiële oliën in welke olie zij voorkomen. Dit hoofdstuk is van bijzondere rele-

vantie voor het adequaat adviseren van patiënten die zorgvuldig getest zijn en waarbij geïsoleerde ingrediënten als contactallergeen geïdentificeerd konden worden.

Iedere in contactallergie geïnteresseerde collega zou toegang tot deze in toenemende mate belangrijke informatie moeten hebben. Hierdoor kan niet alleen de directe patiëntenzorg verbeterd worden, maar wordt ook verder wetenschappelijk onderzoek naar essentiële oliën gestimuleerd.

PROEFSCHRIFT

De behandeling van psoriasis op maat: naar een veiliger en effectievere systemische behandeling

S.P Menting

Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Stef Menting
E-mail: s.p.menting@amc.uva.nl*

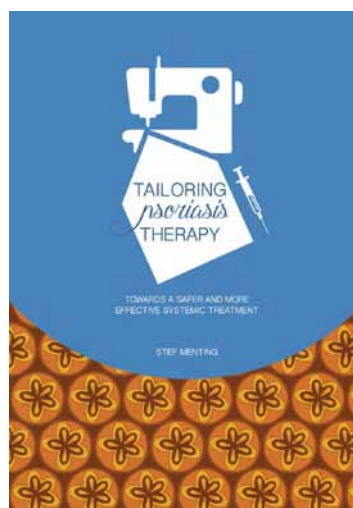
Op 16 december 2016 promoveerde Stef Menting aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Tailoring psoriasis therapy: Towards a safer and more effective systemic treatment*. Zijn promotoren waren prof. dr. Ph.I. Spuls en prof. dr. M.A. de Rie, zijn copromotor was dr. L. Hooft.

Dit proefschrift richt zich op de behandeling van psoriasis vulgaris met methotrexaat en biologicals. Het doel is om bestaande behandelingen te optimaliseren. In het eerste deel onderzoeken we de veiligheid en effectiviteit van de behandeling met methotrexaat en biologicals van psoriasis in de dagelijkse praktijk. In het tweede deel richten we ons op het optimaliseren van de behandelingen met methotrexaat en biologicals.

HOOFDSTUK 1

De algemene introductie in hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de geschiedenis, epidemiologie, comorbiditeiten, klinische kenmerken en de pathogenese van psoriasis. Het biedt ook een compleet overzicht van de behandeling van psoriasis vanuit een historisch perspectief.

Vanwege het verschil in patiëntenpopulatie en behandelomgeving tussen gerandomiseerd vergelijkend onderzoek en praktijk, is er een verschil in veiligheid en werkzaamheid van medicijnen tussen deze situaties. Voordat we overgaan op het optimaliseren van bestaande behandelingen zullen we ons eerst concentreren op het waarnemen van de veiligheid en effectiviteit van biologicals en methotrexaat in de dagelijkse praktijk in hoofdstuk 2.



Cover proefschrift.

HOOFDSTUK 2

In hoofdstuk 2a analyseren we het register van de afdeling Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Dit register bevat alle opeenvolgende patiënten behandeld voor psoriasis met anti-TNF- α (etanercept, adalimumab, infliximab) en ustekinumab, sinds januari 2005. De patiënten werden verdeeld in een groep naïef of niet-naïef voor behandeling met biologicals. Drugsurvival (het aantal patiënten dat nog behandeld wordt met een bepaald medicijn op een tijdstip) verschilde niet significant voor naïeve behandelingsperiodes tussen de biologicals (etanercept 85% tot 64%, adalimumab 77% tot 77%, infliximab 75% tot 75% voor jaar 1-4), of voor niet-naïeve behandelingsperiodes (etanercept 86% tot 42%, adalimumab 84% tot 56%, infliximab 68% tot 43% voor jaar 1-4; ustekinumab 84% tot 57% voor jaar 1 tot 3). De naïeve groep toonde betere drugsurvival en PASI 75-respons (een 75% verbetering gemeten in PASI vergeleken met de start van het medicijn) op week 12, maar het verschil was niet significant. Een vergelijkbare verbetering van de gemiddelde Δ PASI en

Δ Skindex-29 werd waargenomen op week 12 en 52 voor alle biologicals in beide groepen, ook hier werd geen significant verschil waargenomen tussen de groepen. We concludeerden dat er geen significant verschil in drugsurvival, gemiddelde Δ PASI- of Skindex-29-respons op week 12 of 52 tussen de biologicals of tussen de naïeve en niet-naïeve groepen gevonden werd.

In de dagelijkse praktijk wordt geopperd dat non-melanoma huidkanker (NMCS) een bijwerking is van anti-TNF- α -behandeling. In hoofdstuk 2b analyseren we gegevens van de afdeling Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam en de afdelingen Dermatologie en Reumatologie van het Radboudumc in Nijmegen. De incidentie van NMCS bij patiënten behandeld met anti-TNF- α werd vergeleken tussen psoriasis- en reumatoïdeartritispatiënten. Het doel was om te onderzoeken of er een verschil was in de tijd tot de eerste NMCS en het risico op NMCS tussen psoriasis- en reumatoïdeartritispatiënten die anti-TNF- α -therapie gebruiken. Het NMCS-risico was significant hoger in de psoriasisgroep (*adjusted* hazardratio 6,0 [1,6-22,4 95% CI]) met een kortere tijd tot de eerste NMCS in psoriasis in vergelijking met reumatoïde artritis. Middels Poisson regressieanalyse werd berekend dat psoriasispatiënten een 5,5 maal hogere kans hadden op NMCS (2,2-13,4 95% CI). Dit geeft aan dat ziektegerelateerde factoren zoals mogelijk bijvoorbeeld fotherapie belangrijke factor zijn die bijdragen aan NMCS gediagnosticeerd bij psoriasispatiënten die met anti-TNF- α behandeld worden.

Een zorg voor patiënten die langdurig methotrexaat-behandeling voor psoriasis krijgen is de ontwikkeling van leverfibrose. Leverbiopten zijn de manier voor het aantonen van leverfibrose. Procollageen III aminoterminaal peptide (PIIINP) is een waarde in het bloed die wordt gebruikt als prescreening voor het opsporen van leverfibrose. Het is de vraag of PIIINP een geschikte waarde is. In hoofdstuk 2c beschrijven we de resultaten uit de dagelijkse praktijk van de analyse van PIIINP-bepalingen bij psoriasispatiënten behandeld met methotrexaat. In totaal zijn 183 patiënten met 952 patiëntjaren op methotrexaat en 546 patiëntjaren met PIIINP-metingen beschikbaar. Normaal seriële PIIINP-concentraties zijn gevonden in 142 patiënten (78%) en 41 patiënten (22%) hadden verhoogde PIIINP-series. 20 van de 41 patiënten (49%) met verhoogde PIIINP-concentraties hadden verdere diagnostische tests; 1 patiënt had ernstige fibrose (Roeningk 3b) wat bleek uit een biopt, 2 patiënten hadden mogelijk leverfibrose op FibroScan (F3) (Fibroscan is een echo die leverstijfheid meet) en 14 patiënten vertoonden tekenen van leversteatose op echografie of biopsie. Een belangrijke beperking van deze studie was dat slechts 20 van 41 patiënten met verhoogd PIIINP verdere diagnostische tests (bijvoorbeeld een biopt of FibroScan) naar leverfibrose hebben gehad en nog minder patiënten hebben

een leverbiopsie (gouden standaard) gehad. Meer onderzoek is nodig om conclusies te trekken over de geschiktheid van PIIINP als screeningsmethode voor leverfibrose.

HOOFDSTUK 3

In hoofdstuk 3 richten we ons op het optimaliseren van bestaande behandelingen met methotrexaat en biologicals. In de dagelijkse praktijk is de behandeling niet afgestemd per patiënt, er wordt vaak een standaarddosering gehanteerd. Met deze vaste behandelregimes wordt bij patiënten een breed scala aan respons op de behandeling waargenomen. Dit leidde tot de vraag of de behandeling kan worden geoptimaliseerd: kunnen de bestaande behandelingen worden aangepast per patiënt?

De eerste focus ligt op de behandeling met methotrexaat in hoofdstuk 3a. Middels een systematische review vatten we het bewijs samen voor een testdosis, startdosis, doseringsfrequentie, dosisaanpassing, maximale dosering en het gebruik van foliumzuur. We voerden een literatuuronderzoek uit naar gerandomiseerd vergelijkende studies en richtlijnen. 23 gerandomiseerd vergelijkende studies (met 29 behandelgroepen) en 10 richtlijnen zijn opgenomen.

Op basis van de literatuur hebben we suggesties voor de dosering van methotrexaat opgesteld:

- Testdosis: aanbevolen voor kwetsbare patiënten (bijvoorbeeld ouderen of patiënten met een verminderde nierfunctie)
- Startdosering: 5 tot 7,5 mg per week in kwetsbare patiënten en 15 mg per week bij gezonde patiënten. In beide groepen met aanvankelijk frequente laboratoriumcontrole
- Doseringfrequentie: enkelvoudige dosis. Gebruik van het weinsteinschema als gastro-intestinale klachten optreden
- Dosisverhoging in week 8 tot 20 mg per week als onvoldoende respons wordt gezien. In goede responders moeten reducties van de dosis worden overwogen
- De maximale dosis is 25 mg per week
- Foliumzuur wordt aanbevolen, in een dosering en frequentie variërend van 1-5 mg/dag behalve op de dag van toediening van methotrexaat tot 5 mg/week, 24 uur na methotrexaat

De bevindingen uit deze systematische review zijn verwerkt in het hoofdstuk methotrexaat van de richtlijn psoriasis (NVDV, 2017) die spoedig zal verschijnen.

De volgende focus ligt op behandeling met adalimumab. Adalimumab is een biological die TNF- α bindt. In hoofdstuk 3b hebben we onderzocht of er een correlatie bestaat tussen de dalspiegelconcentratie van adalimumab (de concentratie adalimumab gemeten in het bloed vlak voor de volgende injectie), adalimumab antimedijn antilichaamconcentratie (ADA, antistoffen die het lichaam aanmaakt tegen



Stef Menting met zijn doctoraatsbul. Naast hem zijn paranimfen Evelien Roekevisch en Vincent van Overveld.

het medicijn waardoor het niet meer werkt) en klinische respons. Bij 80 patiënten werd de ernst van de ziekte vastgesteld door middel van PASI, bloedmonsters werden verzameld en adalimumab en ADA-concentraties werden bepaald bij aanvang en in week 12, 24 en 52. In 90% van de patiënten die ADA vormden (49% van de patiënten vormt ADA, $n = 39$) werd ADA-vorming voor het eerst geconstateerd voor week 24 van behandeling. Adalimumab en ADA-concentraties, de klinische respons en ADA-concentratie en adalimumab-concentratie en klinische respons hadden correlaties van respectievelijk $-0,872$, $-0,606$ en $0,519$. We concludeerden dat patiënten zonder ADA-vorming in de eerste 24 weken van de behandeling weinig kans hebben op ADA-vorming in de volgende 24 weken. De aanwezigheid van ADA is sterk gecorreleerd met afname van de adalimumab-concentratie en heeft grote invloed op de effectiviteit.

Gebaseerd op de correlatie gevonden tussen adalimumab-serumconcentraties en de effectiviteit, beschreven in hoofdstuk 3b, hebben we de optimale concentratie voor adalimumab-dalpiegels bepaald in hoofdstuk 3c die uiteindelijk gebruikt kan worden voor een meer persoonlijke behandeling. We voerden een multicenter prospectieve observationele cohortstudie uit in een academisch ziekenhuis met gelieerde ziekenhuizen in België (cohort 1) en twee academische ziekenhuizen in Nederland (cohort 2). Beide cohorten bestaan uit volwassen patiënten behandeld met adalimumab voor psoriasis vulga-

ris, voor een periode langer dan 24 weken. Vóór aanvang van adalimumab-behandeling en op het moment van serumafname (op dalpiegelmoment) werd PASI bepaald. Middels een *receiver-operator characteristics analyse* met een *Area Under the Curve* van $0,756$ ($SD = 0,046$; 95% CI $0,666-0,847$, sensitiviteit: 78%, specificiteit: 70%), werd $3,51$ mg/l vastgesteld als minimale waarde voor de optimale concentratie van adalimumab in het bloed. Middels een concentratie-effectcurve, werd 7 mg/l vastgesteld als maximale waarde. Een optimale adalimumab-concentratie van $3,51$ mg / l tot $7,00$ mg/l werd vastgesteld, die correspondeert met het optimale effect. In een derde van de patiënten werd geobserveerd dat de dalpiegelconcentratie de optimale concentratie overschreed. Op basis van de vastgestelde optimale concentratie kan een therapeutisch algoritme voor adalimumab-behandeling voor psoriasispatiënten worden ontwikkeld. Deze moet worden gevalideerd in een prospectief cohort. Door het vaststellen van deze optimale concentratie is een stap gezet richting een rationeler gebruik van biologicals bij psoriasis vulgaris. Bij patiënten die een hoeveelheid adalimumab in het bloed hebben die boven de optimale concentratie ligt bijvoorbeeld, kan de dosering misschien wel verlaagd worden. Het ontwikkelen van een therapeutisch algoritme zal leiden tot minder overbehandeling van patiënten en besparing op de zorgkosten.

Strategieën om behandelresultaten van biologicals te optimaliseren omvatten onder andere gelijktijdig

gebruik van methotrexaat. Dit heeft een gunstig effect op de farmacokinetiek en werkzaamheid van enkele biologicals bij psoriasis en andere inflammatoire ziekten zoals reumatoïde artritis. Echter is dit voor methotrexaat bij adalimumab in de behandeling voor psoriasis nog niet in een gerandomiseerde studie onderzocht. In hoofdstuk 3d wordt het onderzoeksprotocol beschreven van een multicenter gerandomiseerde studie. Het is een studie ontworpen om de combinatiebehandeling van adalimumab en methotrexaat te vergelijken met adalimumab monotherapie bij patiënten met psoriasis.

Om te onderzoeken of een optimale concentratie ook gevonden kon worden voor ustekinumab-behandeling (een biological die ingrijpt op IL12-IL23), hebben we het verband tussen ustekinumab-dalspiegel, ustekinumab-antilichaamconcentratie en klinische respons onderzocht in hoofdstuk 3e. Ustekinumab-dalspiegels (bepaald middels een nieuw ontwikkelde ELISA) en ADA naar ustekinumab (bepaald middels een nieuw ontwikkelde anti-

genbindende test) werden gemeten. De correlatie tussen deze factoren en de mate van effectiviteit (gemeten middels PASI) werd onderzocht in een multicenter prospectieve observationele cohortstudie. Zeven procent van de patiënten ($n = 3$) vormde ADA. Geen correlatie werd gevonden tussen de omvang van de effectiviteit en ustekinumab-dalspiegels. Dat er geen correlatie gevonden werd, betekent niet dat deze niet bestaat; het kan zijn dat alle patiënten overgedoseerd zijn, ook kan het zijn dat afname op dalspiegelmoment geen goed beeld geeft van de optimale ustekinumab-concentratie. Het kan ook zijn dat een correlatie pas gevonden wordt bij een grotere groep patiënten dan de door ons gepresenteerde groep. Vanwege het kleine percentage patiënten met ADA (7%) kon geen correlatie met de effectiviteit of serumspiegel worden berekend.

Het volledige proefschrift is te downloaden via de link: https://pure.uva.nl/ws/files/2744761/179378_Menting_Thesis_complete.pdf

Hemangiomen vanuit pediatrisch perspectief

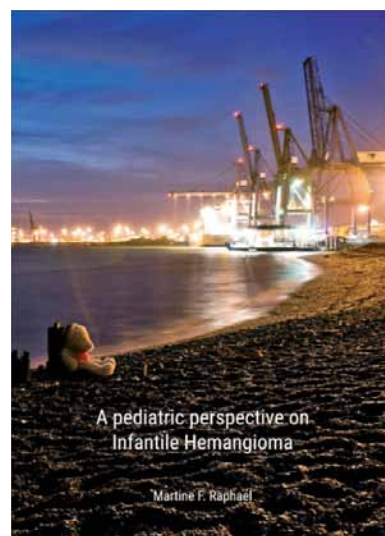
M.F. Raphael

*Kinderarts Hematoloog/Oncoloog, OLVG Oost,
Amsterdam*

*Correspondentieadres:
Martine Raphael
E-mail: mfraphael@icloud.com*

Op 30 juni 2016 promoveerde Martine Raphael aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift getiteld *A pediatric perspective on Infantile Hemangioma*. Haar promotoren waren prof. dr. M. Kon en prof. dr. S.G.M.A. Pasmans en de copromotoren dr. C.C. Breugem en dr. J.M.P.J. Breur.

Infantiele hemangiomen (IH) zijn de meest voorkomende goedaardige vasculaire tumoren op de kinderleeftijd. De meeste IH kennen een ongecompliceerd beloop en het beleid is dan ook in het algemeen afwachtend. Een klein deel van de kinderen met IH ontwikkelt complicaties en dit vraagt om een actieve benadering. Een multidisciplinair team met ervaring in vasculaire tumoren stelt de diagnose en beslist daarmee welke kinderen behandeling



Cover proefschrift.

nodig hebben. Bij behandeling gaat de voorkeur uit naar het gebruik van bètablokkers. Doel van het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven was om de zorg en behandeling voor kinderen met IH te optimaliseren.

DEEL I

In deel I wordt een historisch overzicht gegeven van de behandeling voor IH. Aanvankelijk werden hemangiomen effectief behandeld met bestraling totdat de bijwerkingen, zoals dystrofie, risico op kanker en groeivertraging, daarvan duidelijk werden. Bestraling wordt nu alleen nog gebruikt wanneer er geen andere behandelopties zijn en dan alleen met de laagst mogelijke bestralingsdosis. Hemangiomen in de proliferatiefase tonen een goede respons op de corticosteroiden, waarvan de kortermijnbijwerkingen over het algemeen reversibel zijn. Lasertherapie wordt voornamelijk gebruikt bij geïlcereerde hemangiomen of als behandeling van restlesies van hemangiomen, zoals erytheem en teleangiëctasieën. Immunosuppressieve medicijnen zijn werkzaam tegen IH maar tonen soms ernstige bijwerkingen en er zijn weinig studies gedaan in grote groepen patiënten. Ook chemotherapie (vincristine, bleomycine en cyclofosfamide) wordt gegeven als IH-behandeling, maar er zijn geen gestandaardiseerde protocollen. Chirurgische interventie kan soms nodig zijn in de vroege fase van behandeling, bijvoorbeeld als er functionele belemmeringen zijn in de groei van een hemangioom. In een later stadium wordt chirurgie soms aanbevolen als het gaat om het weghalen van restweefsel van het hemangioom dat in regressie is gegaan. De bètablokker propranolol is een effectieve behandelingsmethode die goed verdragen wordt, maar waarvan de veiligheid voor de patiënt nog onopgehelderd is.

Hoofdstuk 2 beschrijft de resultaten van een klinische studie bij patiënten met IH. Een cohort van 28 kinderen met IH werd behandeld met propranolol. Alle patiënten toonden een goede respons op de behandeling, ook bij hemangiomen na de proliferatiefase of bij kinderen ouder dan 1 jaar. We lieten zien dat 17 patiënten neveneffecten ondervonden van de behandeling, die soms zelfs ernstig van aard waren. Twee patiënten moesten door deze bijwerkingen de propranololbehandeling staken. We veronderstelden dat de bijwerkingen te verklaren waren door de lipofiele en niet-selectieve kenmerken van propranolol.

Met dat in gedachten genereerden we de hypothese dat atenolol, een hydrofiele beta-1-antagonist, wellicht deze bijwerkingen niet zou geven. Hoofdstuk 3 beschrijft de behandeling met atenolol van de twee eerder genoemde patiënten die door de bijwerkingen de propranolol niet verdroegen. Atenolol werd door deze twee patiënten goed verdragen, er werden geen bijwerkingen gezien en de hemangiomen reageerden goed op de therapie. Vervolgens vergeleken we in hoofdstuk 4 een cohort patiënten die behandeld werden met atenolol met het cohort kinderen uit hoofdstuk 2, dat propranolol kreeg. We konden laten zien dat van de 30 kinderen met IH die atenolol kregen er 27 klinische involutie hadden van het hemangioom in vergelijking met alle patiënten van de historische propranololgroep. In de atenolol groep waren de bijwerkingen minder ernstig en

minder frequent voorkomend. De voorzichtige conclusie was dan ook dat deze studie aantoonde dat atenolol net zo effectief was als propranolol in de behandeling van IH, maar dat atenolol waarschijnlijk minder vaak potentieel schadelijke of levensbedreigende bijwerkingen gaf.

DEEL II

In deel II wordt een kindergeneeskundige kijk gegeven op de richtlijn ontwikkeld voor de behandeling van IH. Hoofdstuk 5 presenteert de cardiovasculaire resultaten van 109 patiënten die volgens ons behandelprotocol onderworpen werden aan onderzoeken voorafgaande aan de behandeling met bètablokkers en het onderzoek bij deze kinderen tijdens de behandeling. De resultaten toonden dat een ECG als uitgangswaarde voor behandeling meest waarschijnlijk niet van waarde is als patiënten geen afwijkende cardiale (familie) anamnese en een normale hartslag en bloeddruk voor start van de behandeling hebben. We suggereerden dat het belangrijker is om een accurate cardiovasculaire anamnese en een volledig lichamelijk onderzoek te verrichten als je patiënten met een potentiële contra-indicatie voor bètablokkers wilt identificeren. Daarnaast toonden we dat asymptomatische lage bloeddruk en significant lage bloeddruk gemist kunnen worden tijdens de follow-up als de consensusrichtlijn voor het gebruik van propranolol gevolgd wordt. Dit was een belangrijke bevinding aangezien het een bloeddrukdaling betreft bij gezonde kinderen met een normotensief cardiovasculair systeem en in de wetenschap dat er in de literatuur zorgen worden geuit over de onbekende werking van propranolol op het centraal zenuwstelsel bij IH-patiënten. Ten slotte lieten we zien dat wanneer je gestandaardiseerd naar bijwerkingen vraagt er in meer dan 80% van de kinderen bijwerkingen gemeld worden. Deze bevindingen moeten aanleiding zijn om kennis hierover te delen met professionals en verzorgers van de kinderen met IH.

Hoofdstuk 6 geeft een overzicht van de bijwerkingen van behandelingen voor IH uit de literatuur. In totaal identificeerden we 254 studies met meer dan 10.000 patiënten onder te verdelen in 5 verschillende behandelregimes. Veel van deze therapeutische opties tonen bekende bijwerkingen tijdens de behandeling. Echter evidencebased onderzoek is schaars en de langetermijneffecten van deze medicatie werden veelal niet onderzocht in de IH-patiëntenpopulatie. Verder konden we vaststellen dat de farmacotherapeutische databases incompleet waren met betrekking tot informatie over de medicatie voor kinderen met IH.

DEEL III

Deel III van dit proefschrift beschrijft de uitgebreide differentiële diagnose van vaatafwijkingen en hun voorkomen in bepaalde syndromen. PHACES, een acroniem voor afwijkingen in de achterste schedel-



Martine Raphael na ontvangst van haar bul.

groeve, hemangioom, arteriële anomalieën, cardiale defecten, oogafwijkingen en supra-umbilicale raphe of sternumlesie, wordt gekenmerkt door een segmental hemangioom van het gelaat of hals. Cardiaal is er vaak een afwijking van de aorta boog, waarvan de coarctatie van de aorta het meest voorkomt. In hoofdstuk 7 bestudeerden we de gegevens van 286 kinderen gediagnosticeerd met een obstructie van de aortaboog om te zien of ze ook kenmerken van PHACES hadden. 9 kinderen in de groep van 164 patiënten hadden een hemangioom, van wie een patiënt de diagnose PHACES al had. In dit cohort kon geen significante associatie tussen een obstructie van de aortaboog en PHACES worden vastgesteld.

Hoofdstuk 8 is een case report van een ander type vaattumor, een congenitaal hemangioom, dat prenataal reeds aanwezig is. De diagnose en het behandelplan volgden uit overleg in een multidisciplinair team en de patiënt werd met behulp van echografie tijdens de zwangerschap en daarna gevolgd. In hoofdstuk 9 wordt beschreven dat het gebruik van de huidige behandelrichtlijn voor KHE met of zonder KMP nog niet terug te vinden is in de literatuur. Ondanks dat de Nederlandse KHE cases wel volgens de richtlijn werden behandeld, rapporteren de cases gevonden in de literatuur niet of nauwelijks uitkomst van de therapie volgens de richtlijn, omdat veelal hele andere therapieën werden gebruikt. Deze zeldzame aandoening kent een hoge morbiditeit en mortaliteit en om die reden is een prospectieve data verzameling als onderdeel van een internationale

registratie van belang om de huidige behandelrichtlijn te kunnen evalueren en aanpassen.

Concluderend tonen de studies in dit proefschrift dat propranolol een effectieve behandeling is voor patiënten met IH, maar dat veel patiënten ten gevolge van die behandeling bijwerkingen ondervinden. Atenolol zou een alternatief kunnen zijn omdat het een ander werkingsmechanisme heeft en wij konden laten zien dat het net zo effectief was maar waarschijnlijk minder frequent (ernstige) bijwerkingen geeft in vergelijking met propranolol.

Verder toonden we dat een ECG niet additioneel is als uitgangswaarde bij gezonde kinderen met IH zonder een belaste cardiale (familie) anamnese en een normale hartfrequentie en bloeddruk voor start met een bètablokker. We lieten zien dat de effecten van de behandeling met bètablokkers, op de bloeddruk, zowel tijdens de start als gedurende de follow-up evident kunnen zijn.

Tevens zagen wij dat meer dan 80% van de kinderen bijwerkingen ondervonden van de bètablokkertherapie. Deze kindergeneeskundige evaluatie van onderzoeken levert belangrijke informatie op waarmee de huidige richtlijn voor het gebruik van propranolol bij hemangiomen kan worden aangepast. Kennis over propranolol uit de literatuur bij volwassenen of bij kinderen met een cardiovasculair probleem zijn niet te vertalen naar de gezonde IH-populatie. Het veiligheidsprofiel van propranolol staat dan ook nog ter discussie op basis van het gebrek aan informatie over langetermijneffecten

en de aanwijzingen over CZS-bijwerkingen van bètablokkers in de literatuur. Helaas is het feit dat propranolol ontstaan is als serendipiteit (door toeval iets ontdekken waar men niet naar op zoek is) niet erkend, want anders zou dit eerst tot verder onderzoek hebben geleid alvorens het medicament te laten promoveren tot eerstelijns therapie.

Als hulpmiddel voor de behandelaren werd een overzicht van therapeutische mogelijkheden voor IH in kinderen gegenereerd uit de literatuur. Focus hierbij was om de effectiviteit, veiligheid en het monitoren van IH-patiënten tijdens behandeling te analyseren ten behoeve van het maken van keuzes voor de individuele patiënt. Andere medicijnen dan bètablokkers zijn waarschijnlijk minder effectief en

informatie over bijwerkingen en langetermijneffecten zijn ook hier niet beschikbaar, ook niet in farmacotherapeutische databases.

De prevalentie van PHACES-syndroom bij kinderen met een afwijking van de aortaboog, een case report over een congenitaal hemangioom en het beschrijven van kaposiform hemangioendotheliom waren onderdelen van dit proefschrift om het belang aan te geven te streven naar multidisciplinaire behandelteams in een beperkt aantal centra. Samenwerking op (inter-)nationaal niveau bij deze zeldzame en diverse groep van aandoeningen is belangrijk om alle facetten van zorg (diagnose, onderzoek en therapie) en research te standaardiseren, harmoniseren en evalueren.

Optimization Strategies for Laser Therapy in Dermatology

K. Greveling

Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. Karin Greveling

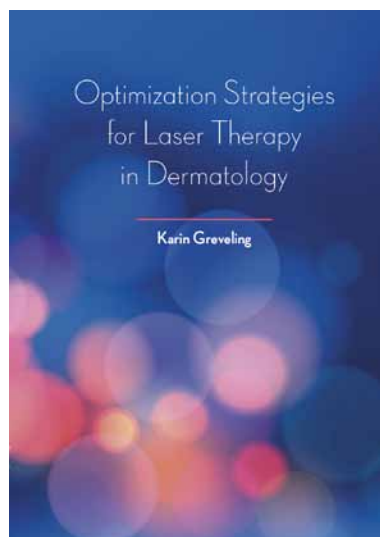
E-mail: k.greveling@erasmusmc.nl

Karin Greveling promoveerde op 24 maart 2017 aan de Erasmus Universiteit van Rotterdam op het proefschrift *Optimization Strategies for Laser Therapy in Dermatology*. Haar promotor was prof. dr. E.P. Prens en haar copromotor was dr. M.B.A. van Doorn.

Het proefschrift gaat over het ontwikkelen en evalueren van verschillende strategieën voor de verbetering van laserbehandelingen in de dermatologie.

INTRODUCTIE

Lasers worden in toenemende mate gebruikt voor verschillende medische en cosmetische indicaties en spelen inmiddels een belangrijke rol binnen de dermatologie. Hoewel lasers voor dermatologische toepassingen de laatste decennia sterk zijn verbeterd zijn de behandelresultaten helaas nog niet altijd optimaal. Daarnaast zien we dat het wetenschappelijk bewijs voor laserbehandelingen op basis van goed uitgevoerde studies veelal ontbreekt.



Cover proefschrift.

In dit proefschrift hebben we verschillende laserbehandelingen en gerelateerde procedures onderzocht. Hierbij werden drie verschillende strategieën gevolgd: 1) verbetering van reeds gevestigde laserbehandelingen, zoals de laserbehandeling van naevus flammeus, 2) verbetering van pijn als ongewenste bijwerking tijdens laserbehandelingen en 3) het optimaliseren van laserbehandelingen als alternatieve therapie voor een invasieve chirurgische behandeling, zoals bij lentigo maligna.

NAEVUS FLAMMEUS

Een naevus flammeus is een aangeboren vaatmalformatie van de huid die voorkomt bij 0,3-0,5% van de populatie.¹ Initieel zijn het vaak roze maculae, maar later kunnen ze een diepere rode of paarse kleur ontwikkelen en kunnen er nodulaire componenten (*blebs*) en hypertrofie ontstaan. Naevus flammeus behoort tot de oudste en meest voorkomende indicaties voor lasertherapie. In de afgelopen decennia is de laserbehandeling van deze aandoening significant verbeterd. Echter, met een 0-22% complete oplichting²⁻⁶, en 14-40% therapieresistente laesies na de goudenstandaardbehandeling met de Pulsed Dye Laser (PDL)⁷ is er duidelijk nog ruimte voor verbetering.

Adjuvante therapie met sirolimus (rapamycine) wordt beschouwd als een van de meest belovende nieuwe behandelingen voor naevus flammeus. Echter bewijs voor deze behandeling op basis van goed uitgevoerde studies ontbreekt. Om deze reden hebben wij de effectiviteit van het adjuvant gebruik van (commercieel beschikbaar) topicaal sirolimus na de PDL-behandeling van patiënten met naevus flammeus onderzocht. We hebben een prospectieve, intrapatiënt, gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd, waarbij vier behandelgebieden van 1 cm² in elke wijnvlek werden gecreëerd. PDL-monotherapie werd vergeleken met de volgende drie behandelingen: PDL + rapamycine, PDL + Erbium YAG-laser-ablatie van het stratum corneum + rapamycine, en rapamycine monotherapie. Het primaire eindpunt was het percentage oplichting dat zes maanden na de behandeling werd vastgesteld door middel van een kleurmeter ('colorimeter'). Veertien patiënten voltooiden de zes maanden follow-up. Het hoogste percentage verbetering werd bereikt met de PDL-monotherapie (gemiddeld [SD] 16% [34]), maar er was geen statistisch significant verschil tussen de verschillende behandelingen. Jeuk in het applicatiegebied was een vaak voorkomende bijwerking. We concludeerden dat het topicaal aanbrengen van de commercieel beschikbare oplossing van rapamycine (Rapamune® 0,1%), als aanvulling op de PDL-behandeling, het oplichten van de wijnvlek niet lijkt te verbeteren. Daarnaast ontwikkelde een van onze studiepatiënten een forse contactallergische reactie op de plaats van het topicaal toegepaste rapamycine die met epicutane testen kon worden bevestigd. Hoewel er een aantal meldingen zijn van huidirritatie veroorzaakt door rapamycine is dit, voor zover ons bekend, de eerste melding van een daadwerkelijk allergisch contacteczeem.

PIJN

Pijn is een veelvoorkomende bijwerking van nagevoeg alle dermatologische laserbehandelingen en kan de patiënttevredenheid sterk verminderen. Daarnaast kan het ook de effectiviteit van de laserbehandeling beïnvloeden, aangezien er door de pijn

mogelijk lagere (en minder effectieve) laserinstellingen moeten worden gebruikt.

Invasieve methoden voor lokale anesthesie zijn beschikbaar, deze zijn echter vaak pijnlijk om toe te dienen. Daarnaast zijn er ook verschillende niet-invasieve methoden voor lokale anesthesie voorhanden die pijnloos kunnen worden toegepast. Door middel van een systematische review hebben we de beschikbare gegevens met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van niet-invasieve methoden van anesthesie voor dermatologische laserbehandelingen samengevat. Gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies werden geïncludeerd (20 RCTs en 12 CCTs). De niet-invasieve methoden van anesthesie (dat wil zeggen lokale verdovende middelen, huidkoeling, en *pneumatic skin flattening* [PSF]), type laser, laserinstellingen, applicatietijd en soorten pijnschalen varieerden tussen de geïncludeerde studies. In het algemeen leken de actieve methoden van anesthesie betere resultaten op te leveren dan placebo of geen anesthesie en leken lokale verdovende middelen en PSF te resulteren in een betere pijnreductie dan koeling van de huid. Alle studies hadden een onduidelijk tot hoog risico op bias en de algehele kwaliteit van de studies was laag. We concludeerden dat het huidige bewijs onvoldoende is om aanbevelingen te kunnen doen voor de dagelijkse klinische praktijk en dat er meer prospectieve gerandomiseerde studies van hoge kwaliteit nodig zijn.

Gezien deze bevindingen besloten we twee gerandomiseerde gecontroleerde studies uit te voeren. Hierin vergeleken we de effectiviteit van lidocaïne/tetracaïne 7% crème (Pliaglis®) en lidocaïne/prilocaine 2,5% crème (EMLA®) in het verminderen van zelfgerapporteerde pijn tijdens laserbehandelingen. Dit waren twee gerandomiseerde, dubbelblind, gecontroleerde klinische studies met een intrapatiënt, splitlaesie design: studie A in patiënten met acne keloidalis nuchae (AKN) ($n = 15$), en studie B in patiënten met zwarte tatoeages ($n = 15$). Het primaire eindpunt was de zelfgerapporteerde pijn van de patiënt op een 10 cm *visual analog scale* (VAS). De secundaire eindpunten waren het percentage patiënten met adequate pijnbestrijding en de veiligheid van de crèmes. In beide studies waren de VAS-scores lager voor lidocaïne/prilocaine crème, met een gemiddeld verschil in studie A van 1,9 (95% betrouwbaarheid interval [BI], 1,0-2,8) en in studie B van 0,6 (95% BI, -0,7-1,9). In studie A werd de pijnbestrijding adequaat bevonden in 13% (2/15) van de patiënten met lidocaïne/tetracaïne crème versus 73% (11/15) met lidocaïne/prilocaine crème ($P = 0,004$) en in studie B in 53% (8/15) versus 80% (12/15) ($P = 0,289$), respectievelijk. Er waren geen ernstige bijwerkingen. We concludeerden dat lidocaïne/prilocaine crème, aangebracht onder plastic occlusie, het voorkeursmiddel is voor lokale verdoving tijdens pijnlijke laserbehandelingen van dermaal gelegen chromoforen.



Dr. Karin Greveling ontvangt haar bul van prof. dr. Errol Prens.

LENTIGO MALIGNA

Lentigo maligna (LM) is het meest voorkomende subtype in-situmelanoom en wordt beschouwd als een voorloper van het lentigo-malignamelanoom (LMM). We onderzochten de incidentietrends van LM en LMM tussen 1989 en 2013 in Nederland en schatten het risico op een LMM na een LM. Tussen 1989 en 2013 werden er in Nederland 10.545 patiënten gediagnosticeerd met een primair LM en 2.898 met een primair LMM. Tussen 1989 en 2013 steeg de leeftijdgestandaardiseerde incidentie (aangepast voor de Europese standaardbevolking (ESR)) voor LM van 0,72 naar 3,84 per 100.000 persoonsjaren, en voor LMM van 0,24 naar 1,19 per 100.000 persoonsjaren. Als we kijken naar de geschatte jaarlijkse procentuele veranderingen (EAPC), steeg de incidentie van LM van 2002 tot 2013 met 6,8% per jaar, voorafgaand aan de nog steilere stijging van de incidentie van LMM tussen 2007 en 2013 (EAPC: 12,4%). De gestegen incidentie van LM en LMM in Nederland lijkt, naast een toegenomen bewustzijn en een toegenomen histologische bevestiging van LM, een werkelijke stijging weer te geven. De cumulatieve incidentie van LMM na een primair LM na 25 jaar follow-up was 2,0% voor mannen en 2,6% voor vrouwen. Het absolute risico op een LMM (op elke locatie) na een histologisch bevestigd LM was dus laag. Deze resultaten kunnen artsen en patiënten helpen om de voor- en nadelen van de verschillende behandelingen voor LM tegen elkaar af te wegen.

Chirurgische excisie is de goudenstandaardbehandeling voor LM, echter voor grote laesies in het gelaat, of bij kwetsbare ouderen kunnen alternatieve niet-chirurgische behandelingen worden overwogen. Een voorbeeld hiervan is de behandeling van LM met de ablatieve laser gevolgd door zes weken lokaal imiquimod 5% crème. We onderzochten de recidiefkans, het cosmetisch resultaat en de patiënttevredenheid van deze behandeling. De gegevens van patiënten met histologisch bewezen LM, die tussen 2008 en 2014 waren behandeld met de ablatieve laser gevolgd door imiquimodcrème, werden verzameld. 35 patiënten werden geïdentificeerd en geëvalueerd, met een mediane (IQR) follow-up tijd van 19 (13-38) maanden. Lokale recidieven werden gevonden in zes patiënten. Vijf van deze zes recidieven waren gelokaliseerd op de neus (van de in totaal vijftien patiënten met LM op de neus). Patiënten gaven het cosmetisch resultaat een gemiddelde score van 8,5 (95% BI, 8,2-8,9) en het ongemak tijdens de behandeling een gemiddelde score van 4,9 (95% BI, 3,9-5,9), beide op een schaal van 0-10. 90% van de patiënten zou deze behandeling aanbevelen aan anderen. Geen van de patiënten ontwikkelde een LMM. We concludeerden dat de gecombineerde behandeling van ablatieve laser met imiquimodcrème een redelijk alternatief is voor LM-patiënten die ongeschikt zijn voor chirurgische behandeling (of die deze behandeling weigeren), met extra aandacht voor LM gelokaliseerd op de neus. De grootste voor-

delen van de gecombineerde behandeling zijn de cosmetische en functionele resultaten. Echter, totdat er meer gegevens beschikbaar zijn, blijft het belangrijk om de patiënten goed te informeren over de potentiële voor- en nadelen van deze experimentele behandeling en is het cruciaal om deze patiënten intensief te blijven vervolgen.

Vervolgens onderzochten we de histologische parameters die mogelijk gerelateerd zijn aan de geobserveerde hogere incidentie van LM-recidieven op de neus na de gecombineerde behandeling met de ablatieve laser en lokaal imiquimodcrème. We selecteerden willekeurig materiaal van 22 chirurgische excisies van LM op de neus en 22 van LM op de wang. De neus toonde een significant hogere dichtheid van pilosebaceous units (PSU) dan de wang. De atypische melanocyten breidden zich dieper uit langs de PSU op de neus, met een gemiddelde (SD) diepte van 1,29 mm (0,48) versus een gemiddelde diepte van 0,72 mm (0,30) op de wang ($P < 0,001$). De maximale diepte van de PSU op de neus was groter dan die op de wang, met een gemiddelde (SD) diepte van 2,28 mm (0,41) versus 1,65 mm (0,82) ($P = 0,003$). We concludeerden dat het hogere recidiefrisico voor LM op de neus na niet-chirurgische behandeling, die we eerder observeerden in ons cohort, het meest waarschijnlijk wordt veroorzaakt door een hogere dichtheid van atypische melanocyten en hun diepere extensie in de follikels. Deze resultaten geven meer inzicht in onze eerdere bevindingen en laten zien dat de anatomische locatie relevant is voor het recidief risico van LM na niet-chirurgische behandelingen.

CONCLUSIE

Lasers worden tegenwoordig gebruikt voor veel dermatologische toepassingen. Nieuwe behandelingen

met lasers als primaire interventie of als aanvulling op andere therapieën worden steeds verder ontwikkeld. De keuze voor een bepaalde laser, instellingen of pijnbestrijding wordt echter voornamelijk gebaseerd op de ervaringen en meningen van experts. Om beter onderbouwde aanbevelingen te kunnen doen voor de dagelijkse klinische praktijk is een meer evidencebased benadering van groot belang. In dit proefschrift hebben we laten zien dat deze benadering verrassende resultaten kan opleveren en daarmee een belangrijke invloed kan hebben op ons dagelijks handelen in de klinische praktijk.

LITERATUUR

1. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976;58:218-22.
2. van der Horst CM, Koster PH, de Borgie CA, Bossuyt PM, van Gemert MJ. Effect of the timing of treatment of port-wine stains with the flash-lamp-pumped pulsed-dye laser. *N Engl J Med* 1998;338:1028-33.
3. Morelli JG, Weston WL, Huff JC, Yohn JJ. Initial lesion size as a predictive factor in determining the response of port-wine stains in children treated with the pulsed dye laser. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1142-4.
4. Lanigan SW. Port-wine stains unresponsive to pulsed dye laser: explanations and solutions. *Br J Dermatol* 1998;139:173-7.
5. Yohn JJ, Huff JC, Aeling JL, Walsh P, Morelli JG. Lesion size is a factor for determining the rate of port-wine stain clearing following pulsed dye laser treatment in adults. *Cutis* 1997;59:267-70.
6. Katugampola GA, Lanigan SW. Five years' experience of treating port wine stains with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Br J Dermatol* 1997;137:750-4.
7. Chen JK, Ghasri P, Aguilar G, van Drooge AM, Wolkerstorfer A, Kelly KM, et al. An overview of clinical and experimental treatment modalities for port wine stains. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:289-304.

VERENIGING

BESTUUR

Nascholing: uitbreiden naar andere beroepsgroepen?

Dr. Bert Oosting

Secretaris NVDV

Regelmatig ontvangen het bestuur en de Commissie Nascholing vragen van andere zorgprofessionals (physician assistants [PA], nurse practitioner [NP] verpleegkundigen en huidtherapeuten) om deel te nemen aan onze nascholingsactiviteiten.

Mede naar aanleiding daarvan heeft de Commissie Nascholing het bestuur naar haar standpunt gevraagd over het toelaten van andere zorgprofessionals dan dermatologen en verpleegkundig specialisten tot onze Dermatologendagen in april.

Op 19 mei jl. vergaderde het bestuur en kwam dit uitgebreid aan de orde. Het bestuur wil in principe de Dermatologendagen niet aanpassen aan andere beroepsgroepen: het moet een congres voor dermatologen blijven. Wat zouden de gevolgen kunnen zijn van toelating van andere beroepsgroepen?

Bij nascholing met product-branded sponsoring geldt dat men volgens de Gedragscode Geneesmiddelenreclame (CGR) beroepsbeoefenaar moet zijn /voorschrijfbevoegdheid moet hebben. Of men moet daaraan gelijkgesteld zijn, zoals de PA en NP. Voor niet-beroepsbeoefenaren (zoals verpleegkundigen en huidtherapeuten) moeten aparte catering/exporuitmes ingericht worden omdat zij niet met geneesmiddelenreclame in contact mogen

komen. Dat schrijft de wet nu eenmaal voor. De logistiek en ook de sociale activiteiten zouden dan waarschijnlijk een andere invulling moeten krijgen.

Het bestuur besloot in mei de vraag neer te leggen bij onze leden door met een korte enquête de mening van onze achterban te peilen en daarmee het draagvlak te bepalen. Op basis van de enquête wilde het bestuur, na raadpleging van de commissie Nascholing, een besluit nemen. De enquête werd op 14 juni verzonden en we sloten twee weken later af. De totale respons was 152 (tabel 1).

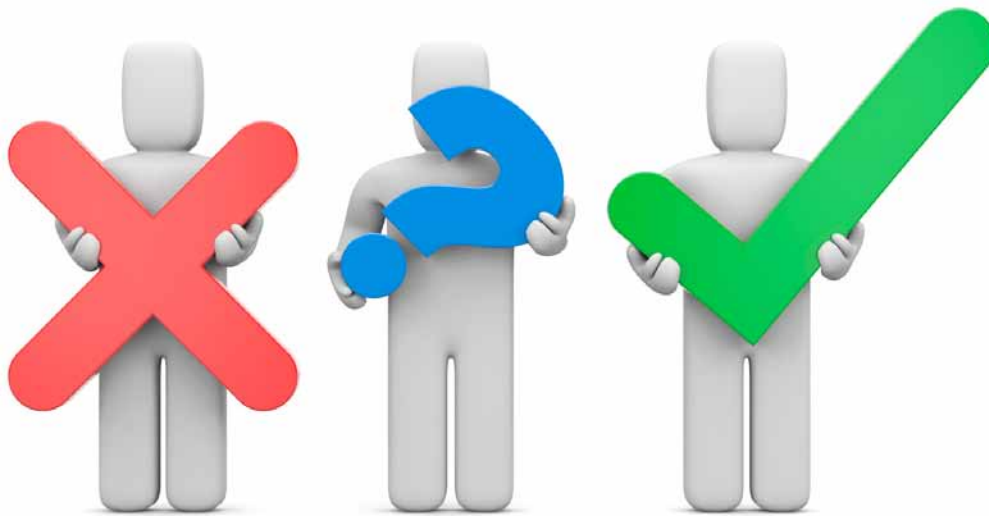
OVERWEGINGEN

De resultaten van de enquête laten zien dat het merendeel van de respondenten geen voorstander is van het toelaten van PA's en huidtherapeuten tot de Dermatologendagen en de Themadagen. De enige uitzondering daarop zou de toelating van de PA tot de Themadagen zijn. Daar is een kleine meerderheid wel voor. Het organiseren van nascholing voor deze met de NVDV verbonden beroepsgroepen zien de respondenten wel voor zich.

Het bestuur heeft de resultaten, conform afspraak, teruggekoppeld naar de Commissie Nascholing. Uiteindelijk heeft bestuur besloten geen PA's, verpleegkundigen en huidtherapeuten toe te laten

Tabel 1. Uitslag enquête over het toelaten van andere beroepsgroepen bij de dermatologendagen.

	Ja	Nee
Bent u van mening dat wij huidtherapeuten tot de dermatologendagen moeten toelaten?	13	139
Bent u van mening dat wij PA's tot de dermatologendagen moeten toelaten?	68	90
Bent u van mening dat wij verpleegkundigen tot de dermatologendagen moeten toelaten?	28	124
Bent u van mening dat wij huidtherapeuten tot de themadagen moeten toelaten?	34	118
Bent u van mening dat wij PA's tot de themadagen moeten toelaten?	85	67
Bent u van mening dat wij verpleegkundigen tot de themadagen moeten toelaten?	43	109
Vindt u dat wij voor deze groepen aparte nascholing moeten organiseren en aanbieden?	98	54



tot de Dermatologendagen en de Themadagen. Ook over het organiseren van separate nascholing voor de genoemde groepen door de Commissie Nascholing was de mening eensluidend: dat is een leuke uitdaging maar in de praktijk is hiervoor op dit moment geen tijd, ruimte en budget. De commissie wil zich concentreren op het blijven verzorgen van goede nascholing voor dermatologen.

MINDER ENQUÊTES

Een ander punt waarvoor ik in deze bestuurscolumn graag uw aandacht vraag, is dat het bureau in toenemende mate wordt benaderd met aanvragen (grotendeels van onze eigen leden) voor het uitzetten van enquêtes onder onze leden. We merken ook aan de reacties van leden dat men enquêtemoe begint te raken. We willen voorkomen dat het waar-

devolle instrument 'ledenraadpleging' ten onder gaat aan een overdosis 'overige enquêtes'. Het bestuur wil de ledenraadpleging handhaven om te kunnen inspelen op actuele zaken én om de leden daarbij te betrekken. Waarbij het bestuur altijd verslag wil doen van deze enquêtes in het NTvDV. Ook enquêtes vanuit de PR-Commissie hebben hun waarde inmiddels bewezen. Alle andere aanvragen worden voortaan zeer kritisch bekeken in overleg met het bestuur. Dat geldt vooral voor enquêteverzoeken van buiten onze beroepsgroep, maar ook uit Domeingroepen en richtlijnwerkgroepen. Dat wil niet zeggen dat die enquêteverzoeken voortaan niet meer gehonoreerd worden, maar ons streven is wel minder enquêtes rond te sturen én alleen maar voor dermatologie/leden heel zinvolle vragenlijsten. Daarmee hopen wij uw bereidheid te behouden om dit belangrijke instrument te blijven invullen.

DOMEINGROEPEN

Domeingroep Cosmetische Dermatologie

De domeingroep Cosmetische Dermatologie bestaat per april 2017 uit Loek Habbema (voorzitter), Anne Berthe Halk (secretaris), Roel Genders, Kevin Gmelig Meijling, Willeke Kamphof, Stijn Kouwenhoven en Pauline Smit.

*Correspondentieadres:
Loek Habbema
E-mail: loek@mcgooi.nl*

WIJ STELLEN ONS AAN U VOOR



Van links naar rechts: Loek Habbema (voorzitter), Willeke kamphof (lid), Stijn Kouwenhoven (lid), Anne Berthe Halk (secretaris), Roel Genders (lid en vertegenwoordiger NSEG), Pauline Smits (lid), Kevin Gmelich Meijling (lid).

Aangezien het bestuur van de NVDV inzag dat de cosmetische dermatologie een steeds belangrijker onderdeel vormt van de dagelijkse praktijk, werd in 2012 de werkgroep cosmetische dermatologie in het leven geroepen. Collega Loek Habbema, als een van de grondleggers van de cosmetische dermatologie in Nederland, werd gevraagd als voorzitter van deze werkgroep te fungeren. Aangezien er geen basis was binnen dermatologisch Nederland ten aanzien van leidraden, bestond de eerste taak uit het opstellen van leidraden voor de diverse behandelingen. Het was duidelijk dat dit een aantal jaren in beslag zou nemen, gezien het ontbreken van voorbeelden, niet alleen in Nederland maar ook in het buiten-

land. Deze leidraden bevatten aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering ten aanzien van begeleiding en behandeling van patiënten die overwogen cosmetische behandelingen te ondergaan.

Echter, simultaan aan de groei in maatschappelijke interesse voor cosmetische dermatologie, namen ook de taken van de werkgroep snel toe. In 2014 werd de werkgroep hierom omgevormd tot de Domeingroep Cosmetische Dermatologie (DCD) en het aantal leden werd uitgebreid tot de huidige zeven. Het bleek in eerste instantie niet eenvoudig dermatologen te vinden die bereid waren veel tijd te steken in het vormgeven van dit vakgebied. Dankzij

Tabel 1. Werkzaamheden Domeingroep Cosmetische dermatologie.

Belangrijkste werkzaamheden	Aanvang	Geëffectueerd/te verwachten
Leidraad liposuctie	2012	2013
Leidraad fillers	2012	2013
Leidraad chemische peelings	2013	2014
Leidraad BTX-A	2013	2015
Leidraad bovenooglidcorrectie	2014	2016
Leidraad Niet-verzekerde en cosmetische behandelingen in de dermatologische praktijk	2013	2014
NSEG-vertegenwoordiging	2012	2012-heden
IGZ-vraagstukken	2012	Ad hoc
PR Cosmetische dermatologie	2013	Ad hoc
Opzetten onderwijs	2017	2017
Leidraad Topicale middelen voor cosmetische dermatologie	2015	2018
Leidraad PRP (Platelet Rich Plasma)	2016	2018

enkele enthousiaste aios en jonge collegae kon de DCD toch worden bemand. Dit enthousiasme werkt blijkbaar aanstekelijk, want momenteel melden zich geregeld nieuwe collegae aan met interesse in de domeingroep, hetgeen vanzelfsprekend wordt gewaardeerd.

De DCD komt circa 4x per jaar lijfelijk bijeen. Het grootste deel van het werk vindt tussentijds plaats. De leidraad liposuctie onder tumescente lokale anesthesie is in 2014 geüpdatet. Van 2014 tot 2016 zijn ook de leidraden fillers, botulinetoxine A, chemische peelings en blefaroplastiek van de bovenoogleden gepubliceerd. Er is ook een leidraad *Niet-verzekerde en cosmetische behandelingen in de dermatologische praktijk* ontwikkeld, waarin de inhoudelijke en organisatorische randvoorwaarden staan beschreven waaronder dermatologen (in praktijkeenheden) verantwoord kunnen werken. Het maken en bijhouden van klinische leidraden behoort nog steeds tot een van de hoofdtaken van de DCD.

Tevens is de DCD aanspreekpunt voor cosmetische vraagstukken binnen de NVDV en voor vragen vanuit de media, via de PR-cie. Hier wordt met regelmaat gebruik van gemaakt.

Ook staat het behandelen van IGZ-vraagstukken omtrent cosmetische behandelingen hoog op de prioriteitenlijst. De minister van VWS heeft het voornemen om de opleidingseisen van cosmetisch artsen, waar momenteel een curriculum voor wordt ontwikkeld, te hanteren als norm voor het toezicht door de inspectie (IGZ) op cosmetische behandeling. De DCD houdt namens de NVDV toezicht op de inhoud van deze eisen, becommentarieert de concepten van het curriculum en zal voor de eventue-

le autorisatie het uiteindelijke stuk aan het bestuur voorleggen. Daarnaast verzorgt de DCD-afvaardiging namens de NVDV in de Nederlandse Stichting Esthetische Geneeskunde (NSEG), de NEN en de CEN, waar wederom normering van behandelingen speerpunt zijn.

Een volgende mijlpaal was het ontwikkelen van een themakaart, die voor het eerst tijdens de kwaliteitsdag in 2016 is gepresenteerd. De DCD is verheugd dat het concilium dit positief heeft opgepakt. Deze themakaart zal, als alles volgens plan verloopt, nog dit jaar in het opleidingsplan worden geïmplementeerd. Het volgende project betreft het organiseren van praktische en theoretische verdiepingsworkshops, gericht op aios en dermatologen die daar behoefte aan hebben. Doelstelling daarbij is dat de invloed van de industrie op het programma tot nul wordt teruggebracht, dan wel wordt geminimaliseerd.

Tegelijkertijd constateert het bestuur van de NVDV en de DCD dat er initiatieven ontstaan binnen de cosmetische dermatologie. Het zou voor dermatologisch Nederland goed zijn indien dit gebeurt in overleg met de DCD zodat we gezamenlijk dit nieuwe deelgebied verder vorm kunnen geven

Dermatologen dienen landelijk als dé experts op het gebied van huid te worden gezien, ook als het gaat om cosmetische vraagstukken en behandelingen. Sterke vertegenwoordiging vanuit de dermatologische beroepsgroep is dan ook essentieel. Wij vragen een ieder van u die dit een warm hart toedraagt zijn of haar bijdrage daaraan te leveren.

Nederlandse werkgroep Mohs Micrografische Chirurgie

De Nederlandse werkgroep Mohs Micrografische Chirurgie (NWMMC) bestaat uit Maarten Bastiaens, Nicole Kelleners-Smeets, Marcus Muche, Judith Ostertag en Jorrit Terra

*Correspondentieadres:
Nicole Kelleners-Smeets
E-mail: n.kelleners.smeets@mumc.nl*

WIJ STELLEN ONS AAN U VOOR



Van links naar rechts: Judith Ostertag, Marcus Muche, Nicole Kelleners-Smeets, Jorrit Terra en Maarten Bastiaens.

WAAROM EEN WERKGROEP MOHSCHIRURGIE

In juni 2012 hebben een zevental dermatologen uit verschillende centra in Nederland, deels mohs-chirurgie uitvoerend, een brief geschreven aan het bestuur waarin zij aangaven dat zij zich zorgen maakten over de groei aan mohscentra zonder dat duidelijk was wie en op welke manier dit werd uitgevoerd. Ook de ondoorzichtigheid van de opleiding tot 'mohschirurg' baarde zorgen. Het bestuur gaf vervolgens de opdracht aan de domeingroep Oncologie en Technische vaardigheden om een werkgroep samen te stellen die een leidraad zou ontwikkelen voor mohschirurgie in Nederland.

WAT HEBBEN WE GEDAAN

Begin 2013 is de Nederlandse Werkgroep Mohs Micrografische Chirurgie (NWMMC) gestart met het opstellen van een leidraad. Na een commentaarfase werd de leidraad uiteindelijk tijdens de algemene ledenvergadering (alv) in april 2015 geacordeerd. De belangrijkste commentaren van de leden en reactie van de NWMMC zijn te vinden op D-page. Met de leidraad werd een document opgesteld waarin kwaliteitsnormen werden vastgesteld en de vervolgtaken van de werkgroep waren: 1) registratie van alle dermatologen die opgeleid zijn tot dermatoloog met aantekening mohschirurgie en 2) registratie van de verschillende centra. De werk-



groep heeft het eerste jaar maandelijks vergaderd en kritisch alle aanmeldingen van de leden en centra beoordeeld en waar mogelijk gecertificeerd. Een hele klus maar inmiddels zijn er 81 gecertificeerde dermatologen en 30 gecertificeerde mohscentra (zie D-page voor overzicht).

OVERLEG MET ZORGVERZEKERAAR

Parallel aan de registratie had een grote zorgverzekeraar (CZ) besloten om de mohschirurgie per januari 2017 selectief in te kopen. De NWMMC werd uitgenodigd voor een gesprek in Tilburg. Vanwege het belang van de mohschirurgie voor de dermatologie, sloot ook een lid van het bestuur aan bij deze bespreking. CZ had de afgelopen jaren een forse groei in 'schadelast' voor de behandeling van basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom middels mohschirurgie geconstateerd. Daarnaast werd gezien dat steeds meer instellingen mohschirurgie uitvoeren of voornemens zijn deze te introduceren en vallen de grote prijsverschillen tussen instellingen op. CZ wilde door middel van selectieve inkoop grip krijgen op de kwaliteit door onder andere het opstellen van kwaliteitsnormen en zicht krijgen op de indicatoren die de kwaliteit en doelmatigheid van zorg zichtbaar kunnen maken. De NWMMC besprak met CZ de ontwikkelde leidraad en gaf aan dat deze leidraad de kwaliteit van de dermatologen en centra die mohschirurgie uitoefenen in Nederland waarborgt. Aan de ene kant was de NWMMC verheugd dat CZ de leidraad accepteerde als kwaliteitsdocument, echter dit heeft ook een zware druk gelegd bij de werkgroep. Certificering moest snel doch kritisch gebeuren en er kwamen veel vragen van dermatologen en centra. Vervolgens

stelde CZ deadlines voor de certificering en volgden er weer nieuwe gesprekken om enige coulance te betrachten. De werkgroep blijft met CZ in gesprek om te proberen te voorkomen dat er door een zorgverzekeraar andere eisen gesteld gaan worden dan door de leden van de NVDV opgesteld. Een leidraad is een levend document maar zal enkel na akkoord door de alv gewijzigd kunnen worden.

TOEKOMST

Is de werkgroep nu klaar met haar werk? Nee, zeker niet. Om de kwaliteit van de mohschirurgie in Nederland (NL) hoog te houden en tevens goed toegankelijk te maken voor elke patiënt die daarvoor een indicatie heeft, wordt er onder andere aan de volgende onderwerpen gewerkt óf staan deze hoog op de agenda:

1. Bewaken evenredige regionale spreiding mohscentra in NL.
2. Manpowerplanning dermatologen met aantekening mohschirurgie
3. Ontwikkeling van kwaliteitsindicatoren en uitrollen landelijk registratieformulier.
4. Landelijk protocol werkwijze dermatologen met aantekening mohschirurgie en analisten
5. Continueren gesprekken met zorgverzekeraars... en nog veel meer...

De NWMMC nodigt u uit om via het forum D-page (Mohs Micrografische Chirurgie) ideeën aan te dragen, of op een andere manier uw betrokkenheid te tonen indien gewenst. Ook vindt u op D-page een laatste overzicht van alle certificeringen en registratieformulieren.

‘HUID’ IN DE BELLETRIE

“Vervel met tegenzin”

F. Meulenberg

Onderzoeker ethiek, filosofie en fictie (Erasmus MC) en directeur NVDV

*Correspondentieadres:
Frans Meulenberg
E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl*

*Fotografie:
Natascha Kwee
Studente geneeskunde Leiden en fotograaf*

Vlak nadat ik in 2000 in Zeeland ging wonen, ontmoette ik een jonge, ietwat spichtige vrouw van begin 20. Ze studeerde aan de Schrijversvakschool met als ultieme droom: dichter worden. Om in haar levensonderhoud te voorzien, werkte ze als cipier in een Rotterdamse gevangenis. Nou hebben jonge vrouwen iets aandoenlijks in zijn algemeenheid (althans in de ogen van oudere mannen). Dat geldt nog meer voor jonge vrouwen die gedichten willen schrijven. Roekeloze onderschatting ligt dan op de loer.

MITOSE

Ze groeide vervolgens uit tot een heuse dichter, won diverse literaire prijzen met als voorlopige hoogtepunten de VSB-Poëzieprijs 2013 en de benoeming, in januari 2017, tot Dichter des Vaderlands. Haar naam: Ester Naomi Perquin. Sinds onze kennismaking hebben we altijd contact gehouden, met

als smalle doch oerstevige basis: poëzie. En dat pakte op een gegeven moment goed uit. Enkele jaren geleden besloot de redactie van, wat nu heet, *HEELdeHUID* om vooraanstaande Nederlandse dichters te vragen een origineel gedicht te schrijven op het thema ‘huid’. Hoe echter al die dichters te vinden en te benaderen? Het antwoord: via Ester. Zij bleek graag bereid om als tussenpersoon te fungeren. Zo kwam het dat we in de afgelopen jaren originele gedichten konden publiceren van onder andere Remco Campert, Leo Vroman, Mark Boog, Kira Wuck, Lieke Marsman, Eva Gerlach, Nachoem M. Wijnberg en Ingmar Heytze. Ester wilde echter vooral persoonlijk de aftrap voor de reeks verzorgen, met het gedicht *Mitose*:¹

*Toen we eenmaal wakker waren en onder de lakens
de tijd bleven schatten, fluisterend over elkaar
en onze huid, nog volledig overtuigd*

*van eeuwig overschreven lippen, neuzen, ruggengraten,
de plekjes tussen lies en dij, hoe alles daar aan
plaatsgevonden tasten zou bewaard -*

*We vergeleken ons. Musea, opslagplaatsen, kleine
kamers
volgestouwd met apparaten waarin het zoemde
van data. Wandelpaden. Tatoeages ook.*

*Beloof, zeiden we. Hoe vaak ook uit- en aangekleed, van
kop tot voet gewassen, laat niet cel voor cel jezelf
vervangen. Achtelooos. Vervel met tegenzin.*



Mitose of kerndeling is het proces waarbij de chromosoomparen paarsgewijs uit elkaar gaan, een onderdeel van de celcyclus. Perquin beschrijft dat biologisch proces niet alleen in het individu maar transposeert die celdeling verrassend naar het leven met een partner: een soort twee-eenheid die volgens romantische inzichten met elkaar wil versmelten (met “eeuwig overschreven” lichaamsdelen). En dat elkaar beloven. Niets kan de biologische celdeling stoppen maar de partnervariant behelst een waarschuwing. Vervel niet te snel, of zoals de dichter zegt: “Vervel met tegenzin”, omdat dit de enige manier is om je eigenheid en individualiteit te bewaren.

SCHILFER VOOR SCHILFER

Eén van de dichters die op onze verlanglijst staat is dichter, schrijver en theatermaker Marjolijn van Heemstra die is opgeleid als godsdienstwetenschapper. Haar poëzie in de bundel *Meer hoeft dan voet* getuigt van haar nieuwsgierige en onderzoekende manier van waarnemen. Daarbij de mens ziende als een bescheiden schakel in de genetische ketting van de evolutie, in het gedicht *Over God*:²

Het gebeurde in een zomer, iedereen sliep nog, maar ik lag wakker en trok aan mijn huid, die meegaf, laag voor laag, Gods gangstelsel bleek te beginnen in mij, open mens.

Niet langer gehinderd door vel liep ik de route van wonderen, zag met eigen ogen de bezeten olijven, bolle maagden, leeuwen die lammeren likten, schilfer voor schilfer kwam ik dichterbij, tot bijna, tot God zich bedacht,

de route doodliep op een stekelige laag, daaronder niets verhevens maar bloed. De huid begon schijnheilig te ontkennen, herstelde zich van knallend rood naar een kalm soort zalm, met hier en daar streepjes potdicht weefsel.

Aan het slot van de eerste strofe verbindt Van Heemstra religie en erotiek fraai met elkaar – via de huid - alsmede de suggestie dat kennis van het goddelijke alleen mogelijk is door het verwerven van zelfkennis. Het vervellen van Perquin vindt hier een contrapunt in het schilfer voor schilfer naderen van het goddelijke, het wezenlijke van het bestaan. Uiteindelijk strandt die ontdekkingstocht op het potdichte weefsel van de huid met de kleur van “een kalm soort zalm”. En wat houdt die huid bijeen? Collageen. Onder die titel schreef Van Heemstra het volgende gedicht:³

Het is begonnen. Het traag opdrogen van mijn lach, mijn frons, de vorm waarin ik jaren mijn lippen heb geplooid om te doen alsof ze voller waren.

Er is nog wat vet om in te schuilen, restjes elastiek

en jeugd, vel van niemand in het bijzonder, maar de rest is onherroepelijk mezelf.

Mijn pruilen, mijn knipoog, onvrede rond mijn mond, alles wordt met gevoel voor detail verhaald op de bleke lap die tot voor kort van iedereen had kunnen zijn.

Mijn ware aard ligt nu onbeschermd op mijn gezicht, uniek vertakt, ik ben steeds minder met een ander te verwarren.

ELASTICITEIT

Collageen is verantwoordelijk voor de stevigheid en elasticiteit van de huid. Tijdens het vernieuwingsproces van de huid wordt op jonge leeftijd voldoende collageen gemaakt om de huid jong, stevig en soepel te houden. Na het 25e levensjaar neemt de productie van collageen gestaag af. Hierdoor verouderd de huid en ontstaan er rimpels, de huid wordt slapper en effecten van buitenaf hebben een grotere invloed op de huid. Of, zoals Van Heemstra het zegt: op jeugdige en jongvolwassen leeftijd zijn we allen eender, met een inwisselbare “bleke lap”, want strak in het vel. Pas als de productie van collageen afneemt, ontstaan kraaienpootjes rond mond en ogen (“geplooid”). Het zijn vertakkingen die de mens zijn unieke uiterlijk verschaft en daarmee zijn of haar identiteit bepaalt. Een lichamelijke zelfonthulling dus met dank aan afnemende elasticiteit, waarbij men – denkbeeldig – het risico loopt dat de huid zomaar van het gezicht kan waaien.

MEERWAARDE

Poëzie en wetenschap hebben in de regel een moeilijke relatie. Ergens valt dat te begrijpen omdat wetenschap zoekt naar antwoorden en ontraadse-ling, waar poëzie juist speurt naar vragen en raadse-ling. Of, zoals Ester Naomi Perquin het formuleert: “Zoek naar wat verdampt, verpulvert. Zoek naar de aarzelings / en ongemak. De raadselachtigheid” en “Schrijf op wat er gebeurde toen je niet keek”.³ Er zijn ook mensen die poëzie categorisch afwijzen.⁴ Uiteraard denken dichters zelf daar anders over. De meerwaarde van poëzie is volgens dichter en NRC-journalist Marjoleine de Vos: “Poëzie is de mooiste, overbodigste versiering van het leven die er is en tegelijkertijd is het een hoogstnoodzakelijk genre waarzonder het leven veel moeilijker zou zijn.”⁵

LITERATUUR

1. Perquin EN. Mitose. *Huid&Haar* 2011;3:9.
2. Van Heemstra M. *Meer hoeft dan voet. De Bezige Bij, Amsterdam* 2014;15,48.
3. Perquin EN. *Meervoudig afwezig. Van Oorschot, Amsterdam* 2017.
4. Lerner B. *The Hatred of Poetry. New York: Farrar, Straus and Giroux; 2016.*
5. De Vos M. Een gedicht smaakt ook bij zuurkool. *NRC Handelsblad* 12-6-1997.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Leukonychia striata bij acitretinegebruik

D.F.C. van Hezik¹, H.J. Bovenschen²

- ¹ *Semi-arts, Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven en Eindhoven*
- ² *Dermatoloog, Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven en Eindhoven*

*Correspondentieadres:
Dr. H.J. Bovenschen, afdeling Dermatologie
De Run 4600
5504 DB Veldhoven
E-mail: j.bovenschen@mmc.nl.*

Een vrouw van 63 jaar bezocht onze polikliniek vanwege haar palmoplantaire pustulaire psoriasis. Na het falen van topicale therapie en lokale bad-PUVA-behandelingen werd zij behandeld met 30 mg acitretine p.o. Drie maanden later ontwikkelde patiënte nagelafwijkingen. Bloedonderzoek toonde geen bijzonderheden, haar medische voorgeschiedenis was verder blanco en zij gebruikte geen andere medicatie.

Bij inspectie van alle vingernagels zagen wij transversale, niet-verheven, niet-wegdrukbare, witte lijnen, die parallel aan de lunulae verliepen (figuur 1 met detail in figuur 2). Psoriasis unguium stigmata ontbraken. Er waren evenmin tekenen van nagelafwijkingen die vaker gezien worden bij retinoïdgebrauk, zoals fragiele nagels, elkonyxis, mediane dystrofie, onychomadesis of tekenen van paronychia.

BESPREKING

Leukonychia striata werd beschreven door de Amerikaanse arts C.J. Aldrich en de Nederlandse wetenschapper R.A. Mees en ontstaat door afwijkende keratinisatie van het nagelbed ten gevolge van een nagelmatrixdysfunctie. Deze reversibele dysfunctie kan onder andere voorkomen bij Hodgkinlymfoom, malaria, hartfalen, nierziekten, chemotherapie en bij arseen-, thallium- of koolstof monoxidevergiftigingen.

Het optreden van deze meeslijnen bij retinoïdgebrauk is slechts zelden gerapporteerd: er zijn drie casus beschreven bij respectievelijk acitretine-, isotretinoïne- en etretinaatgebrauk. De acitretine werd gestaakt wegens remissie van haar palmoplantaire psoriasis en de beschreven bijwerking. Patiënte werd doorbehandeld voor haar psoriasis met clobetasol-17-propionaat 0,5 mg/g zalf voor intermitterend gebruik. Na drie tot vier maanden trad normalisering van alle aangedane nagels op.

DIAGNOSE

Leukonychia striata (syn. [aldrich-]meeslijnen).

SUMMARY

Leukonychia striata a.k.a. Aldrich-Mees' lines is reported in a 63-year-old female patient using acitretin for palmoplantar pustulosis.



Figuur 1. Patiënte met meeslijnen, ontstaan na drie maanden acitretinebehandeling.



Figuur 2. Detail van figuur 1.

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dyschromie in de kunst

M.B. Crijns¹, J. Toonstra²¹ Dermatoloog, Huid- en Melanoomcentrum, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam² Dermatoloog, Amersfoort

Correspondentieadres:

Marianne Crijns

E-mail: mb.crijns@nki.nl

Dyschromie of verkleuring van de huid is het resultaat van deposities van endo- of exogene pigmenten in de huid.

STAPELING VAN BILIRUBINE IN DE HUID**Michelangelo Merisi da Caravaggio (1573 -1610)**

Merisi, bekend als Caravaggio, groeide op in een dorp waarnaar hij vernoemd is. Hij heette Michelangelo Merisi en werd geboren in het Noord-Italiaanse plaatsje Caravaggio dicht bij Bergamo. In 1593 vertrok Caravaggio naar Rome waar hij kunstschilder Giuseppe Cesari ging assisteren. Caravaggio mocht als leerling van Cesari voornamelijk fruit en bloemen tekenen en begon zijn carrière als schilder van stillevens. Hij trok echter vrij snel de aandacht van belangrijke opdrachtgevers, zoals kardinaal Francesco Maria Del Monte voor wie hij niet alleen religieuze werken maakte, maar ook zeer sensuele Bacchusfiguren. Caravaggio's korte leven was een aaneenschakeling van schandalen. Caravaggio was een heethoofd met neiging tot zelf-destructie en hij kwam in Rome voortdurend in aanvaring met justitie. Ten slotte stierf hij, op weg naar Rome, waarschijnlijk aan malaria of aan een griepvirus.¹

Zelfportret als zieke Bacchus

Twee jaar nadat hij uit zijn woonplaats Caravaggio naar Rome was vertrokken werd hij ziek en zes maanden opgenomen in Hospital Santa Maria della Consolazione. In 1596 schilderde hij *Zelfportret als zieke Bacchus* (figuur 1), beter bekend als *Bacchino malato*. Bacchus had geelzucht, zijn huid is op het schilderij dan ook geel verkleurd en vertoont overeenkomst met de perziken voor hem op de tafel. Zijn ogen vertonen ook gele sclerae. Geelzucht of icterus wordt veroorzaakt door stapeling van bilirubine in de huid, voorkomend bij leverziekten met name bij acute hepatitis. De voornaamste differentiële diagnose is carotinemie, hierbij zijn de sclerae normaal van kleur. Verdere differentiële diagnose kan zijn xanthodermie, veroorzaakt door



Figuur 1. Michelangelo Merisi da Caravaggio, zelfportret als zieke Bacchus, 1596. Olieverf op doek, 95 x 85 cm. Museum Uffizi, Florence.

medicatie bijvoorbeeld quinacrine, dit kan ook de sclerae geel verkleuren.

HEMOCHROMATOSE OF IJZERSTAPELING IN DE HUID²**Giovanni Battista Caracciolo (1578-1635)**

Giovanni Battista Caracciolo of ook wel Bastillo genoemd, is geboren in Napels en was een volgeling van Caravaggio. Mede dankzij zijn schilderkunst groeide Napels uit tot een bolwerk van Caravaggio-stijl.

De heilige Maria met kind en de heilige Anna

Op deze afbeelding van de Heilige Anna, moeder van de Heilige Maria, is de bronsachtige donkere huidskleur van de Heilige Anna afgebeeld, die contrasteert met die van haar dochter Maria en Jezus (figuur 2). Zij kreeg haar kind pas op latere leeftijd, na twintig jaar onvruchtbaarheid. Heilige Anna ziet er verder ook niet heel gezond uit, vertoont vermoeidheid waarschijnlijk door de stapeling van ijzer in diverse organen.

Bij hemochromatose of ijzerstapeling is er sprake van overdreven opname van ijzer uit de voeding en stapeling van ijzer in parenchymateuze organen onder andere pancreas, huid, hart en lever. Dit kan leiden tot bijvoorbeeld cirrose, diabetes mellitus of decompensatio cordis. De verschijnselen treden meestal pas op na het veertigste jaar. De primaire vorm wordt veroorzaakt door een erfelijke autosomaal recessieve aandoening door mutaties in het HFE-gen, gelegen op korte arm van chromosoom 6. Secundaire hemochromatose treedt op door toediening van ijzer bij bepaalde vormen van chronische anemie. Bij hemochromatose is er sprake van ijzerstapeling in de huid, echter de bronzen kleur wordt veroorzaakt door melanine. De initiële depositie van ijzer in de huid stimuleert ook de melanogenese. Aderlaten verbetert onder andere de bruine huidpigmentatie.

DECORATIEVE TATOEAGES IS EEN VORM VAN EXOGENE DYSCHROMIE VEROORZAAKT DOOR INBRENGEN VAN STERIEL KLEURPIGMENT IN DE HUID

Vroeger waren het voornamelijk de zeemannen, gevangenen of soldaten, die dit lieten doen, tegenwoordig is de populariteit van tatoeëren enorm toegenomen. Van de Nederlanders ouder dan twaalf jaar heeft 8-10% een tatoeage.³

Norman Rockwell The Tattoo artist

Norman Rockwell, Amerikaanse schilder, schrijver en illustrator (1894-1978) is het meest bekend om zijn afbeeldingen op de cover van *The Saturday*



Figuur 3. Norman Rockwell. *The Tattoo Artist*, 1944. Oil on canvas, 109,5 x 84,1 cm Brooklyn Museum, New York.



Figuur 2. Giovanni Battista Caracciolo, *De heilige Maria met kind en de heilige Anna*, ca 1600. Kunsthistorisch Museum, Wenen.

Evening Post. Op 4 maart 1944 verscheen op de voorkant *The Tattoo Artist* (figuur 3). Net als bij veel van Rockwell's schilderijen was de intentie een goedbedoelde grap. Het schilderij laat de tattooïst, Mead Schaeffer zien met vermoeid haar, vervuilde broek en huispantoffels, die nog een andere naam op de arm van de zeeman tatoeëert. Deze zeiler Clarence Decker heeft op zijn bovenarm allemaal vrouwennamen getatoeëerd: Sadie, Rosietta, Ming Fu, Olga en Sing Lee, deze zijn liefdes uit verleden tijd. Onder deze lijst tatoeëert Schaeffer een andere naam, 'Betty', de nieuwe liefde van de zeeman. Het schilderij verwijst niet alleen naar de liefde, maar ook op het permanente aspect van de tatoeage. Lang nadat deze vrouwen nooit meer in zijn zeemansarmen liggen, staan hun namen nog wel in het heden vermeld.

Traumatische tatoeage

Dit is het gevolg van (meestal) per ongeluk in de huid terecht komen van partikels zoals koolpartikels, kruit, stof en ijzer. Dit moet meteen verwijderd worden door borstelen met een fysiologische zoutoplossing, eventueel onder lokale anesthesie.

LITERATUUR

1. Wikipedia op Caravaggio en Giovanni Battista Caracciolo.
2. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Braun-Falco's Dermatology*. Springer, Heidelberg 2009.
3. Bent SAS van der, Wolkerstorfer A., Rustemeyer Th. *Huidafwijkingen bij tatoeages*. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2016;160:A9808.

ANTWOORDEN
DERMATOPATHOLOGIE

Antwoorden

1b, 2b, 3b, 4d, 5a, 6f

Histopathologische beschrijving (figuur 2)

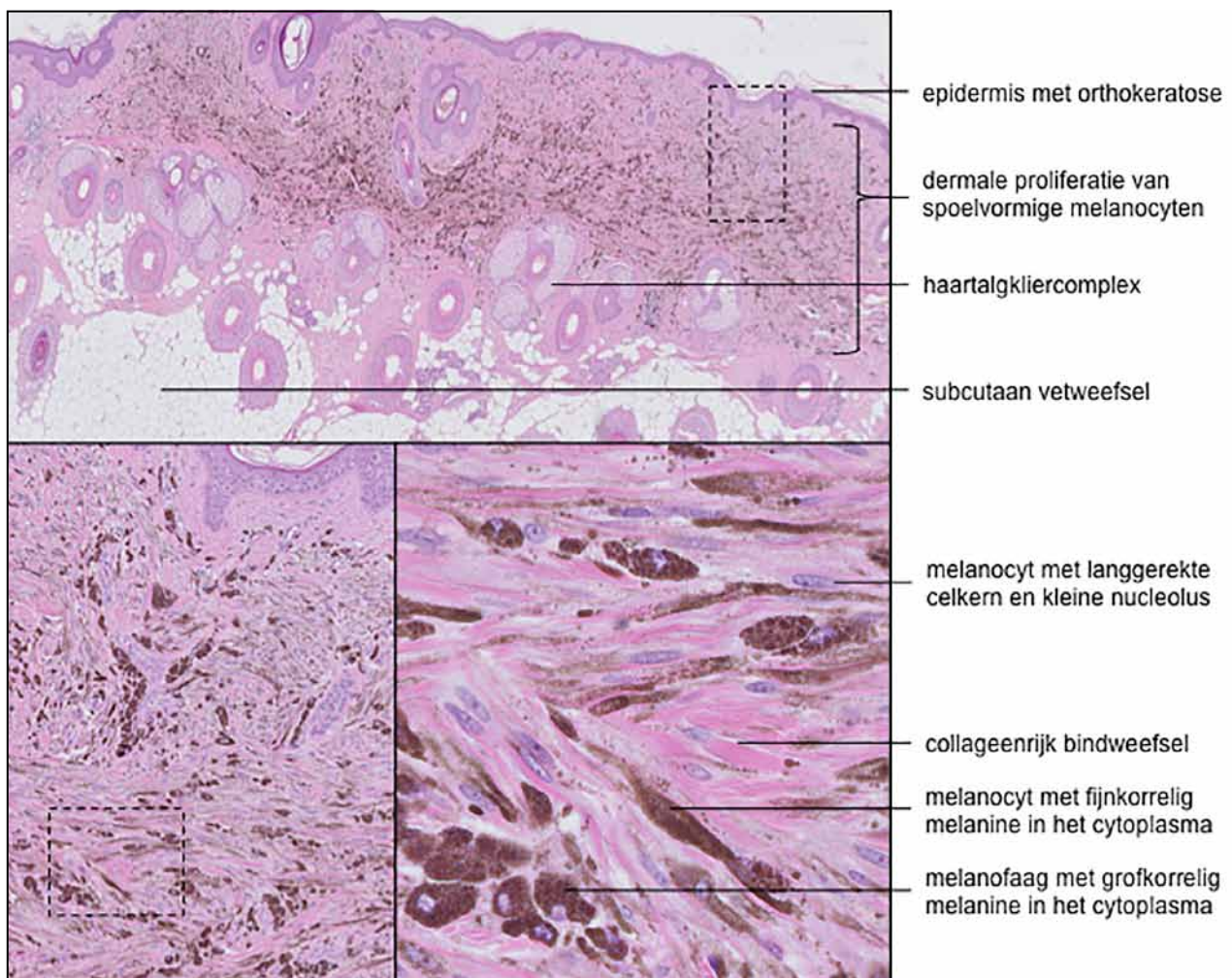
Het betreft een huidexcisie die ten minste reikt tot in het subcutane vetweefsel. De epidermis toont een normale opbouw en uitrijping van de keratinocyten met orthokeratotische verhoorning. Er is geen toename van melanocyten in de epidermis. Er zijn talrijke haartalgkliercomplexen aanwezig met een organoïde ligging. In de dermis wordt een sterk gepigmenteerde laesie waargenomen die is opgebouwd uit bundels spoelvormige cellen, dit betreffen dendritische melanocyten. De celkernen van de melanocyten zijn langgerekt en tonen nagenoeg geen variatie in kernvorm en -grootte met aanwezigheid van kleine nucleoli. Delingsfiguren worden niet aangetroffen. In het cytoplasma wordt ophoping gezien van fijnkorrelig, donkerbruin melaninepigment. Er is geen duidelijke uitrijping van de melanocyten. Tussen de melanocyten liggen veel melanofagen met grofkorrelig pigment in het cytoplasma. De laesie breidt zich uit door de volledige breedte van de dermis maar reikt niet tot in de subcutis. Pre-existente structuren, zoals huidadnexen, worden niet aangetast.

Diagnose

Blauwe naevus (naevus van Jadassohn-Tièche)

Bespreking

Zoals de naam suggereert, bestaat het klinische beeld van een blauwe naevus uit een blauw gekleurde papel, meestal kleiner dan 1 cm, die overwegend voorkomt aan de dorsale zijde van de extremiteiten en in het hoofd-halsgebied van overwegend jonge vrouwen met een donker huidtype.



Figuur 2.

Histologisch toont een blauwe naevus een dermaal gelegen proliferatie van gepigmenteerde, spoelvormige melanocyten. Een epidermale component is niet aanwezig. De spoelvormige melanocyten zijn in de oppervlakkige dermis vaak parallel aan de epidermis gerangschikt, terwijl ze in de diepere dermis juist parallel aan haartalgkliercomplexen liggen. Ook kan de laesie zich in de diepte uitbreiden via de huidadnexen. In tegenstelling tot de meeste andere benigne melanocytair naevi toont een blauwe naevus geen uitrijping van melanocyten. De cellen in de oppervlakkige dermis zien er dus net zo uit als de cellen in de diepe reticulair dermis. Er is nagenoeg geen cytonucleaire atypie en delingsfiguren komen vrijwel niet voor. In langer bestaande laesies kan involutie van de melanocyten optreden waarbij het pigment los tussen de collageenvezels komt te liggen of wordt opgenomen door melanofagen. Het pigment in de melanofagen is grofkorrelig, terwijl het pigment in de melanocyten juist fijnkorrelig is. In de latere sclerotische fase treedt proliferatie van fibroblasten op en wordt de blauwe naevus klinisch vlakker en lichter van kleur.

De klinisch waarneembare blauwe kleur van blauwe naevi ontstaat door de diepe ligging van het pigment in de dermis en het ontbreken van een epidermale component. Naarmate het melaninepigment dieper gelegen is, heeft het gereflecteerde licht een langere weg af te leggen dan wanneer het pigment meer aan de oppervlakte ligt. Aangezien blauw licht, met een korte golflengte, sterker verstrooid wordt dan licht met langere golflengte komt er dus meer blauw licht aan het huidoppervlak vanaf waar het ons oog bereikt. Dit is een fysisch verschijnsel, genaamd het tyndalleffect, hetgeen ook verklaart waarom de hemel overdag blauw is.

Naast de gewone blauwe naevus, zoals in deze casus, bestaat de hieraan gerelateerde celrijke blauwe naevus. Celrijke blauwe naevi tonen gebieden met een zeer hoge celrijkdom en diepe infiltratie, soms tot in het subcutane vetweefsel. Deze laesies komen vooral voor in de bilregio en zijn meestal vanaf de geboorte aanwezig. Daarnaast zijn er verschillende andere soorten, zoals de amelanotische en epithelioïde varianten, waarvan de laatste, vaak in meervoud, typisch voorkomt bij patiënten met het carneycomplex (ook wel *LAMB*- of *NAME*-syndroom genaamd).

In tegenstelling tot dermale melanocytair naevi, waarvan de theorie is dat deze ontstaan in het epidermale-dermale grensvlak en vervolgens 'afdruppelen' in de dermis, wordt er bij blauwe naevi van uitgegaan dat deze ontstaan uit melanocyten of premelanocyten die in de dermis achterblijven bij de opwaartse migratie vanuit de neurale lijst tijdens de embryonale ontwikkeling. Ditzelfde geldt voor de dermale melanocytosen waartoe de naevi van Ota en Ito en de mongolenvlek behoren. In het geval van zeer celarme blauwe naevi kunnen deze laesies in de histologische differentiële diagnose staan, maar klinisch kan het onderscheid goed gemaakt worden. Wanneer het een amelanotische variant van een blauwe naevus betreft, kunnen ook niet-melanocytair laesies worden overwogen, zoals een neurofibroom, dermatofibroom of litteken. Door de soms hoge celrijkdom, het ontbreken van uitrijping en de diepe infiltratie kan histologisch eveneens aan een melanoom worden gedacht. Met name het blauwenaevustype melanoom (voorheen maligne blauwe naevus genoemd), gemetastaseerde (oog)melanomen en het desmoplastische melanoom kunnen histologisch lastig te onderscheiden zijn. Een clou voor een blauwe naevus is het ontbreken van de volgende kenmerken: cytonucleaire atypie, delingsactiviteit, ulceratie en necrose.

Het grootste gedeelte van de blauwe naevi bevat activerende mutaties in de *GNAQ*- of *GNA11*-genen die coderen voor eiwitten betrokken bij signalering via G-eiwitgekoppelde receptoren. Deze mutaties komen ook voor in circa de helft van de oogmelanomen en blauwenaevustype melanomen. Mutaties die kenmerkend zijn voor melanocytair naevi en melanomen, zoals *BRAF*, *NRAS* en *c-KIT*, worden vrijwel nooit aangetroffen in blauwe naevi.

Tabel 1. Blauwe naevus, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Papel	Dermale proliferatie van spoelvormige melanocyten
Blauwe kleur	Ophoping van melaninepigment in de dermis zonder epidermale component (tyndalleffect)
Dermatoscopie: homogeen staalblauwe kleur en ontbreken van pigmentnetwerken, globules en dots	Zie bovenstaande punten

LITERATUUR

- Massi & LeBoit. *Histological diagnosis of nevi and melanoma*, 2nd edition, Springer 2014.
- Mooi & Krausz. *Pathology of melanocytic disorders*, 2nd edition, Taylor & Francis Ltd 2007.

ANTWOORDEN
DERMATOSCOPIE

1. Bij lichamelijk onderzoek werd op de top van digitus V rechts, subunguaal, een oranjebruine, hard aanvoelende hyperkeratotische plaque van 10 x 15 mm gezien met centraal een bruinzwarte pit. De teen was erythemateus, iets gezwollen, met desquamatie rondom de laesie. Er was geen inguinale lymfadenopathie. Bij dermatoscopie werden er geen melanocytair kenmerken gezien. Centraal werd een oranjebruine orificium gezien met daaromheen een licht- en donkerbruine rand. Dit correspondeert zeer waarschijnlijk met het abdomen en het achterste abdominale segment van de zandvlo dat door een opening in het stratum corneum verbinding houdt met de buitenwereld zodat de vlo kan blijven ademen en rijpe eieren kan uitstoten.



Figuur 1. Macroscopische opname.

2. Op basis van het typische klinische en dermatoscopische beeld (figuur 1 en 2) in combinatie met de reisanamnese werd de diagnose 'tungiasis stadium IV' gesteld. De diagnose werd bevestigd door middel van histopathologisch onderzoek (figuur 3). Tungiasis is een parasitaire huidziekte veroorzaakt door infestatie met de vrouwelijke zandvlo (*Tunga penetrans*). Het werd voor het eerst gerapporteerd onder de bemanning van Columbus in 1492 op Haïti en is vermoedelijk via handelsroutes van de Nieuwe naar de Oude Wereld verspreid. Tungiasis is tegenwoordig endemisch in Zuid en Midden-Amerika, het Caraïbisch gebied, sub-Sahara Afrika, Pakistan en India, met name in minder ontwikkelde gebieden. De zandvlo is onder verschillende namen bekend waaronder 'jiggers', 'sika' in het Surinaams en 'bicho de pe' in het Portugees. In Nederland wordt tungiasis vaak als importdermatose gezien onder terugkerende reizigers uit de (sub)tropen of onder immigranten. De zandvlo is een bloedzuigende, vleugelloze ectoparasiet en heeft monddelen om te bijten en krachtige poten om te springen. Honden, katten, varkens en ratten zijn de belangrijkste reservoirs. De vlo leeft bij voorkeur op een warme, droge, schaduwrijke en zanderige bodem (hutten, veestallen). De prevalentie van tungiasis is het hoogst in het droge seizoen.



Figuur 2. Dermatoscopisch beeld.

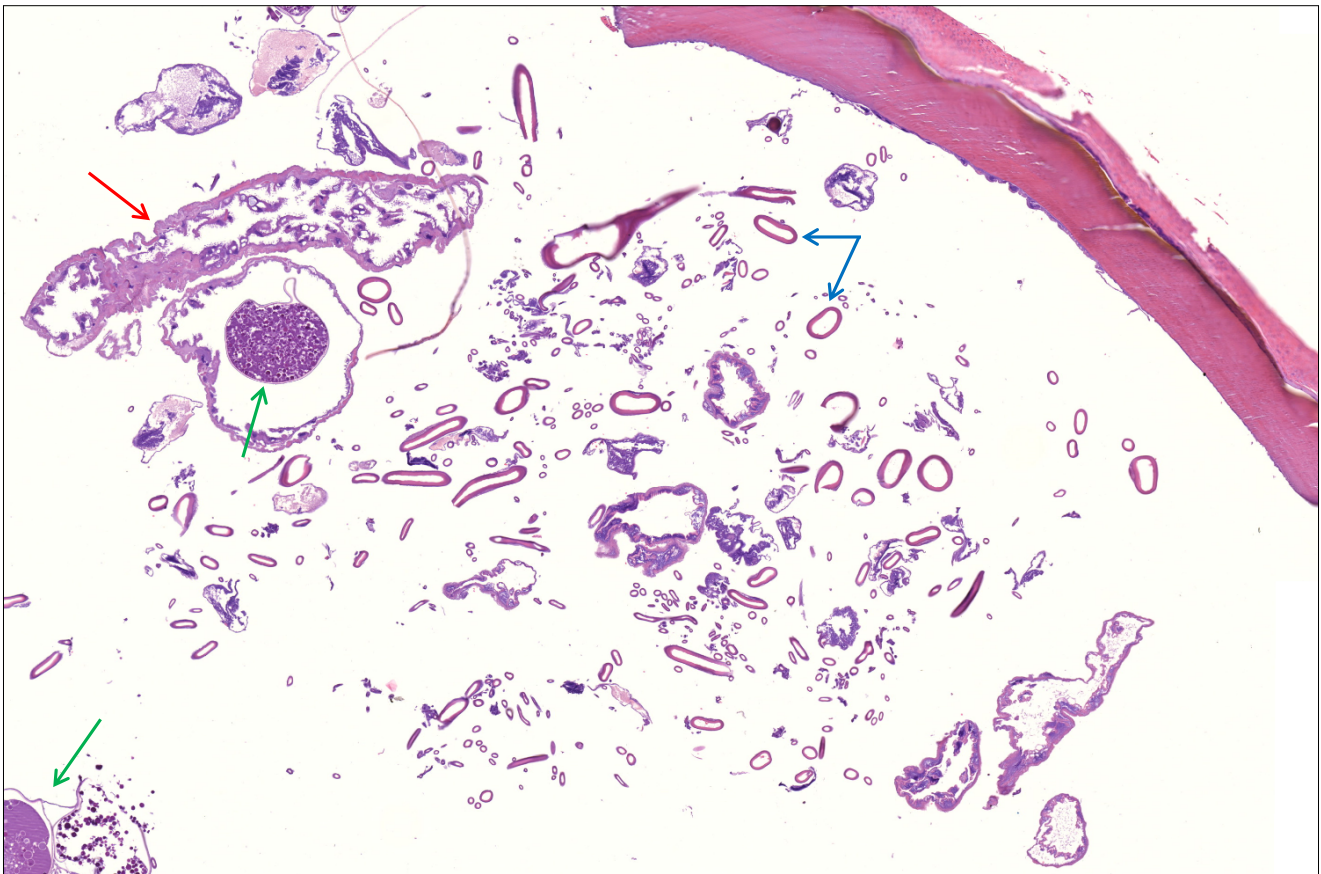
De ontwikkeling van ei tot volwassen zandvlo duurt circa 3-4 weken. Na bevruchting sterft de mannelijke vlo. Het bevruchte vrouwtje penetreert de huid van een zoogdier (< 5min) en graaft zich in met de kop in de dermis. Dit zorgt voor lokale inflammatie. Er ontstaat een erythemateuze papel met centraal een zwarte opening (stadium 1, meestal asymptomatisch). Eenmaal binnengekomen, vergroot zij zich door het opzuigen van bloed en zich ontwikkelende eieren (circa 150-200 stuks). Dit resulteert in een witte jeukende en soms pijnlijke nodulus met centraal een zwarte pit en omringend erytheem (stadium 2, 1-2 dagen na penetratie). Als haar abdomen zwelt (neosoem), kan ze een afmeting tot 1 cm aannemen. Er wordt dan een pijnlijke, witte nodus gezien met hyperkeratose en schilfering (stadium 3, 2 dagen-3 weken). De achterste abdominale segmenten blijven door een gat in het stratum corneum verbinding houden met de buitenwereld zodat de vlo kan blijven ademen en haar rijpe eieren kan

uitstoten. Nadat de eieren naar buiten gebracht zijn, sterft de vlo in situ, en desintegreert (stadium 4, 3-5 weken na penetratie). Hierna treedt littekenvorming op (stadium 5). De eitjes kunnen in gunstige omgevingsomstandigheden weer uitgroeien tot zandvlooiën. De voorkeurslokalisaties zijn de voeten, tussen de tenen, onder de teennagels, onder de teennagelriem en op de hielen, aangezien de zandvlo tot 3 cm hoog kan springen. Armen en billen kunnen ook zijn aangedaan.

- Behandeling bestaat uit het chirurgisch verwijderen van de zandvlo. Bij onze patiënt werd de insteekopening gebiopteerd om het verwijderen van de resten van de zandvlo, die reeds gedesintegreerd was, te vergemakkelijken. De restafwijking werd antiseptisch behandeld, er werd gestart met oraal flucloxacilline 4 dd 500 mg gedurende zeven dagen en patiënt kreeg een tetanusbooster. Na twee weken was de laesie zonder restafwijking genezen. Complicaties zijn secundaire bacteriële infecties, onder andere cellulitis en tetanus, en (chronische) ulceraties. Profylaxe bestaat uit voetbescherming door het preventief dragen van dicht schoeisel in endemische gebieden.

LITERATUUR

- Tungiasis*. In: *Imported skin diseases*. 1st edition. Faber WR, Hay RJ, Naafs B. Elsevier, Maarssen 2006;233-41.
- de Bree R, van Vloten WA. *Tungiasis*. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1992;136:1359-62.
- Matono T, Kato Y, Yotsu R, Ohmagari N. *Tungiasis: diagnosis at a glance*. *Lancet* 2016;388:275.
- Criado PR, Landman G, Silva dos Reis VM, Belta Junior W. *Tungiasis under dermoscopy: in vivo and ex vivo examination of the cutaneous infestation due to *Tunga penetrans**. *An Bras Dermatol* 2013;88:649-51.
- Abarzua A, Cataldo K, Alvarez S. *Dermoscopy in tungiasis*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80:371-3.
- Smith MD, Procop GW. *Typical histologic features of *Tunga penetrans* in skin biopsies*. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:714-6.



Figuur 3. Naast compacte hyperkeratose wordt een exoskelet (rode pijl) van de parasiet gezien, resten van de trachea (blauwe pijlen) en eieren (groene pijlen) in verschillende stadia (hoe meer structuur erin, hoe rijper het ei).