

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

embase Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 geïndiceerd 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

ARTIKELEN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, prof. dr. A.P. Oranje, dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

A.M. van Rengen, dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stooft

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, dr. J.V. Smit

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID OP DOEK EN BOEK

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > leden (inloggen) > Tijdschrift dermatologie > richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie
Laura Fritschy
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2013 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 205,- per jaar. Studenten € 165,- per jaar.
Buitenland € 325,- per jaar. Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december). Schriftelijk opzeggen uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum.
Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd, 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 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

TEN GELEIDE

Geneesmiddelenreacties 194

PROGRAMMA

197

ARTIKELEN SNNDV NASCHOLING

Allergie of niet? 201
Immunologische mechanismen van overgevoelighedsreacties op geneesmiddelen 206
Perioperatieve anafylaxis 210
Allergie voor NSAID 217
Role of skin tests in reactions to contrast media and severe cutaneous adverse drug reactions 223
Reacties van de huid bij chemotherapie 225
Nieuwe antikankergeneesmiddelen die de huid treffen 229
Huidreacties op biologicals 235
Controversen bij medicijnen in de dermatologie 237

INTERVIEW

“De Padbergkliniek maakt onze maatschap echt uniek” 239

DERMATOSCOPIE

242

VERENIGING

Een jaarlijks kwaliteitsdebat in plaats van een kwaliteitsraad 244
Molecular aspects of cutaneous T-cell lymphoma: genetic alterations underlying clinical behavior 245

PRAKTIJKVOERING

SCEN-arts en dermatoloog; een verrijkende combinatie 249

AFBEELDING OMSLAG

Robert Blanken. Opname met een Nikon D7000 + balg + AF Nikkor 50mm 1:1.8D-lens.

Dermatologie is een kijkvak. De afbeelding op de voorkant toont de fascinerende ogen van een daas of paardenvlieg. Het zijn facet-ogen. Deze zijn opgebouwd uit afzonderlijke kegelvormige lensjes die een mozaïkachtig beeld vormen. Veel insecten hebben het zien tot kunst verheven, goed zien is voor hen van levensbelang.

Thema voor 2013: kunstwerken door dermatologen.

Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden? Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar hans.groen@dchg.nl

TEN GELEIDE

Geneesmiddelenreacties

De themadagcommissie van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u zeer hartelijk welkom op de themadag Geneesmiddelenreacties.

De themadag 2013 staat in het licht van de brede waaier reacties die kunnen optreden op geneesmiddelen. De onderliggende mechanismen en de uiteenlopende klinische presentatie van geneesmiddelenreacties komen aan bod. Er wordt dieper ingegaan op medicatie die in specifieke omstandigheden toegediend wordt. In het laatste deel van de themadag komen bijwerkingen aan bod van meer recent geïntroduceerde medicijnen. Tot slot wordt medicatie besproken die in de dermatologie af en toe controverserig uitlokt. Ervaren experts zullen ons loodsen door dit steeds evoluerend en boeiend landschap.

We hopen u talrijk te mogen ontmoeten in de Kinopolis te Hasselt op zaterdag 20 april 2013.

De themadagcommissie

Dr. Catherine van Montfrans, dr. Hilde Lapeere, prof. dr. Katia Ongenae en dr. Marcel Bekkenk

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie
Website: www.snnbv.eu

LOCATIE

Kinopolis
Via media 1
3500 Hasselt
België
Telefoon: 00 32 (0)11 29 86 00

BESTUUR

Voorzitter
Dr. Marcel Bekkenk

Secretaris
Prof. dr. Katia Ongenae

Penningmeester
Dr. Daniëlle Kuijpers

Algemene leden
Prof. dr. Petra de haes
Dr. Stefan Kerre
Dr. Annemie Candries
Dr. Nicole Kelleners
Dr. Remco van Doorn

SECRETARIAAT

Prof. dr. Katia Ongenae
UZ gent
De Pintelaan 185
9000 gent
België
E-mail: katia.ongenae@ugent.be

CONGRESBUREAU

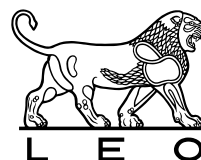
Congresbureau Mediscon
Organisation of medical congresses
Postbus 113
5660 AC Geldrop
Nederland
Telefoon: 0031-40-2852212
Fax: 0031-40-2851966
E-mail: tonne@mediscon.nl

HOOFDSPONSORS

Abbvie, Galderma, Leo, Pfizer

abbvie

GALDERMA
Committed to the future
of dermatology



PROGRAMMA

ZATERDAG 20 APRIL 2013

09.00 - 09.25 uur	Ontvangst en Inschrijving
09.25 - 09.30 uur	Opening
Voorzitters	<i>Dr. Catherine van Montfrans en prof. dr. Katia Ongenae</i>
09.30 - 10.00 uur	Allergie of niet? <i>Dr. Hilde Lapeere</i>
10.00 - 10.30 uur	Immunologische mechanismen van overgevoelighedsreacties op geneesmiddelen <i>Prof. dr. Jan Ceuppens</i>
10.30 - 11.00 uur	Perioperatieve anafylaxis <i>Prof. dr. Didier Ebo</i>
11.00 - 11.30 uur	Pauze
Voorzitters	<i>Dr. Hilde Lapeere en dr. Marcel Bekkenk</i>
11.30 - 12.00 uur	Allergie voor NSAID <i>Dr. Stefan Kerre</i>
12.00 - 12.45 uur	Grand lecture Role of skin tests in reactions to contrast media and severe cutaneous adverse drug reactions <i>Prof. dr. Annick Barbaud</i>
12.45 - 14.00 uur	Lunch
Voorzitters	<i>Dr. Nicole Kelleners en prof. dr. Petra de Haes</i>
14.00 - 14.30 uur	Nieuwe middelen tegen gemetastaseerd melanoom <i>Dr. Catherine van Montfrans</i>
14.30 - 15.00 uur	Nieuwe antikankergeneesmiddelen die de huid treffen <i>Prof. dr. Siegfried Segaert</i>
15.00 - 15.30 uur	Pauze
Voorzitters	<i>Dr. Annemie Candries en dr. Remco van Doorn</i>
15.30 - 16.00 uur	Huidreacties op biologicals <i>Prof. dr. Jo Lambert</i>
16.00 - 16.30 uur	Controversen bij medicijnen in de dermatologie <i>Prof. dr. Tamar Nijsten</i>
16.30 uur	Slotbeschouwing en borrel

SPREKERS, VOORZITTERS EN THEMADAGCOMMISSIELEDEN

Prof. dr. Annick Barbaud

Centre hospitalier Universitaire de Nancy
Av. Mal de Lattre de Tassigny
Fr-54035 Nancy, Frankrijk
E-mail: a.barbaud@chu-nancy.fr

Dr. Marcel Bekkenk

Dermatologie
Mohs Klinieken Amsterdam
Claude debussylaan 263
1082 MC Amsterdam, Nederland
E-mail: bekkenk@gmail.com

Dr. Annemie Candries

Dermatologie
Blakebergen 5
1861 Wolvertem, België
E-mail: annemie-candries1@telenet.be

Prof. dr. Jan Ceuppens

Allergie en Klinische Immunologie
UZ Leuven
Herestraat 49
3000 Leuven, België
E-mail: jan.ceuppens@uzleuven.be

Prof. dr. Petra De Haes

Dermatologie
UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven, België
E-mail: petra.dehaes-clement@med.kuleuven.be

Dr. Remco van Doorn

Dermatologie
LUMC
Postbus 9600
2300 RC Leiden, Nederland
E-mail: rvandoorn@lumc.nl

Prof. dr. Didier Ebo

Immunologie en allergologie
UZ antwerpen
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem, België
E-mail: didier.ebo@ua.ac.be

Dr. Nicole Kelleners-Smeets

Dermatologie
MUMC
P. Debyelaan 25
6229 HX Maastricht, Nederland
E-mail: n.kelleners.smeets@mumc.nl

Dr. Stefan Kerre

Dermatologie
Imeldaziekenhuis
Imeldalaan 9
2820 Bonheiden, België
E-mail: stefan@kerre.com

Dr. Danielle Kuijpers

Dermatologie
Amphia Ziekenhuis
Molengracht 21
4818 CK Breda, Nederland
E-mail: dkuijpers@amphia.nl

Prof. dr. Jo Lambert

Dermatologie
UZ gent
De Pintelaan 185
9000 Gent, België
E-mail: jo.lambert@ugent.be

Dr. Hilde Lapeere

Dermatologie
UZ gent
De Pintelaan 185
9000 Gent, België
E-mail: hilde.lapeere@ugent.be

Dr. Catherine van Montfrans

VU medisch centrum
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam, Nederland
E-mail: c.vanmontfrans@vumc.nl

Prof. dr. Tamar Nijsten

Dermatologie
Erasmus MC
's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam, Nederland
E-mail: t.nijsten@erasmusmc.nl

Prof. dr. Katia Ongenae

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent, België
E-mail: katia.ongenae@uzgent.be

Prof. dr. Siegfried Segaert

Dermatologie
UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven, België
E-mail: siegfried.segaert@med.kuleuven.be

ARTIKELN SNNDV NASCHOLING

Allergie of niet?

H. Lapeere

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UZ Gent

Correspondentieadres:

Dr. H. Lapeere

UZ Gent

Afdeling Dermatologie

De Pintelaan 185

9000 Gent

Telefoon: 09/3322298

Fax: 09/3324996

E-mail: hilde.lapeere@ugent.be

INDELING VAN GENEESMIDDELENREACTIES

De term *adverse drug reaction* wordt gedefinieerd als een onbedoeld en schadelijk effect van een medicijn dat voorkomt bij inname van het medicijn in een dosering gangbaar bij humaan gebruik. Deze term wordt ook soms omschreven als onaantvaardbare of ongewenste neveneffecten. Deze worden onderverdeeld in verschillende type's van A tot F waarbij vooral A en B het meest besproken worden in de literatuur.¹⁻³ Een type A-effect is gerelateerd aan de farmacologische eigenschappen van het medicijn. Voorbeelden hiervan zijn constipatie bij morfinepreparaten en sedatie bij gebruik van slaapmiddelen. Deze bijwerkingen komen frequent voor, zijn dosisafhankelijk, reproduceerbaar en er is een suggestieve tijdsrelatie tussen de inname van het medicijn en het ontstaan van de bijwerking. Het tijdsverband kan afgeleid worden uit de farmacodynamische eigenschappen van het product. Dit type bijwerkingen wordt gedetecteerd via klinische studies, spontane rapportering, monitoring studies et cetera. Toch zijn er verschillende redenen waarom deze bijwerkingen soms pas laattijdig aan het licht komen, bijvoorbeeld omdat er een niet-specifieke reactie optreedt, er een hoge achtergrondfrequentie is, of ook omdat het klinisch effect pas ontstaat na lange toediening.^{2,3} Veel van deze bijwerkingen komen vooral voor in speciale situaties of bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid. Bijzondere groepen zijn zwangeren, kinderen en ouderen; bijzondere omstandigheden zijn de lactatieperiode, verminderde nierfunctie en dialyse. Deze patiënten hebben kenmerken die ervoor kunnen zorgen dat medicatie effecten uitlokt die bij 'gezonden' niet voorkomen.³

Groep B-neveneffecten zijn onvoorspelbare reacties. Het kan gaan om idiosyncratische reacties ten gevol-

ge van een individuele predispositie (bijvoorbeeld een enzymdefect) of een overgevoeligheidsreactie. De reacties komen zelden voor, zijn onverwacht, ernstig, er is een duidelijk oorzakelijk verband en suggestieve chronologie. De reacties hebben een lage achtergrondfrequentie en zijn zeer typisch.³

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen immunologische en niet-immunologische reacties. Bij dit laatste type wordt de reactie veroorzaakt doordat de medicatie een vrijstelling van mediators veroorzaakt, zonder tussenkomst van het immuunsysteem. Typische voorbeelden zijn astma door inname van aspirine en urticaria na gebruik van morfine. Onder immunologische reacties worden de allergische reacties verstaan. De klinische symptomen zijn zeer heterogeen maar vaak zijn er huidletsels. Echter, longen, lever, nieren en hart kunnen ook aangetast zijn.³ De pathomechanismen van deze allergische reacties zijn niet altijd duidelijk maar zullen door prof. Ceuppens worden besproken (zie pagina 206).

KLINISCH BEELD VAN DE ALLERGISCHE GENEESMIDDELENREACTIES

De classificatie van Gell and Coombs wordt nog steeds gebruikt om de verschillende allergische geneesmiddelenreacties onder te verdelen.

Type I

Anafylaxis is typisch een IgE-gemedieerde reactie die start binnen een paar minuten tot hoogstens een paar uur na blootstelling aan de verantwoordelijke medicatie. Anafylaxis start vaak met cutane symptomen zoals erytheem ter hoogte van gelaat en thorax en/of jeuk palmar, plantair, genitaal en axillair. Dit kan na tien tot twintig minuten evolueren tot uitgebreide urticaria en angio-oedeem. Andere symptomen kunnen zich manifesteren ter hoogte van het respiratoir (rhinoconjunctivitis, wheezing, dyspnoe, stridor), cardiovasculair (hypotensie, syncope, collapse) en gastro-intestinaal stelsel (nausea, braken, buikpijn, diarree). Belangrijk is ook dat de patiënt een gevoel heeft van naderend onheil.¹

Type II

Deze vorm van allergie wordt ook cytotoxische reactie genoemd. De medicatie hecht zich aan lichaamseigen cellen waardoor de eiwitsamenstelling van het membraan verandert en een allergische reactie met tussen-

komst van IgG uitgelokt wordt. Voorbeelden hiervan zijn hemolytische anemie en trombocytopenie.¹

Type III

Een type III allergische reactie ontstaat wanneer antigenantistofcomplexen neerslaan. Deze trekken neutrofielen aan en activeren het complementsysteem waardoor weefselschade ontstaat. Klinisch kan dit leiden tot serumziekte (koorts, maculopapuleuze exanthenen, lymfadenopathie, artralgie en perifere oedemen) en vasculitis.¹

Type IV

Dit zijn typisch vertraagde reacties die T-celgemedieerd zijn. De klinische beelden kunnen zijn: maculopapuleus exantheem (MPE), fixed-drug eruption (FDE), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), *symmetrical drug related intertriginous flexural exanthema* (SDRIFE), *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), stevens-johnsonsyndroom (SJS) en *toxic epidermal necrolysis* (TEN).¹

MPE manifesteert zich in de vorm van erythematueuze maculae en papels, vooral op de romp en proximale extremiteiten. De letsels kunnen confluëren en leiden tot erythrodermie. Bij een eerste blootstelling is er een sensibilisatiefase die 7-10 dagen duurt. Soms ontstaat de reactie zelfs nadat de medicatie gestopt is. Bij individuen die reeds gesensitiseerd zijn start de eruptie 24 tot 48 uur na blootstelling aan de medicatie. Er is typisch een uitgesproken desquamatie na

het wegtrekken van het erytheem. Dergelijke erupties kunnen niet alleen door medicatie uitgelokt worden maar ook door virale en bacteriële infecties.^{4,5}

Een FDE wordt gekenmerkt door scherp begrensde roodpaarse tot bruine maculae die bij voorkeur voorkomen op lippen, gelaat, handen, voeten en genitaliën. Centraal kan er een blaas of erosie ontstaan. Vaak is er na genezing een bruine hyperpigmentatie. Bij hernieuwde blootstelling aan de uitlokkende medicatie ontstaan de letsels op precies dezelfde plaats, er kunnen wel nieuwe letsels bijkomen.⁵ Wanneer er veel letsels verspreid over het lichaam voorkomen, spreekt men van GBFDE. Hierbij kan het moeilijk zijn te differentiëren met SJS of TEN. Echter, patiënten met GBFDE voelen zich niet ziek, hebben geen koorts, zijn in betere algemene toestand en hebben een veel betere prognose.⁶

SDRIFE werd in de oudere literatuur ook nog baboonsyndroom genoemd, omwille van het maculopapuleus exantheem dat symmetrisch voorkomt in de plooiën en vooral perigenitaal en periaanaal voorkomt. Er zijn zelden ook pustels of vesikels aanwezig. Bij het verdwijnen van de reactie kan er een uitgesproken desquamatie optreden. Patiënten hebben geen systemische klachten.⁵

Typisch voor een AGEP is het voorkomen van talrijke niet-folliculair gelegen pustels op een achtergrond van diffuus erytheem. De letsels komen preferentieel voor in de lichaamsplooiën maar kunnen

Tabel 1. Klinische kenmerken van het vertraagd type overgevoelighedsreacties.

	MPE	SDRIFE	GBFDE	AGEP	DRESS	EEMM	SJS/TEN
Start reactie	24-48 uur tot 7 dagen	Tot 48 uur	1 week	24-48 uur	2-6 weken	1 week	1-3 weken
Huidletsels	Erytheem, papels	Erytheem, papels,	Rood-paarse maculae, blaren	Erytheem, pustels, faciaal oedeem	Erytheem, maculopapuleuze letsels Faciaal/periorbitaal oedeem	Typische target lesions, verheven atypische target lesions	Erytheem, vlakke atypische target lesions, blaren, erosies
Lokalisatie	Gegeneraliseerd	Flexuraal, intertrigineus	Gegeneraliseerd	Flexuraal, intertrigineus tot gegeneraliseerd	Gegeneraliseerd	Ledematen	Romp of gegeneraliseerd
Mucosa	Nee	Nee	Zelden	Zelden	Zelden	Ja	Ja
Koorts	Nee	Nee	Zelden	Ja	Ja	Mogelijk	Ja
Systemisch	Nee	Nee	Zelden	Lever	Lever, long, nieren Lymfadenopathie	Gestoorde leverfunctie mogelijk, overige aantasting zelden	Lever, long, nieraantasting
Bloed-onderzoek	-	-	Neutropenie	Neutrofilie, Gestoorde levertesten	Eosinofilie, atypische lymfocyten Gestoorde levertesten, nierfunctie,...		Neutropenie

zich over het hele lichaam verspreiden, de mucosa is zelden aangetast. Andere diagnostische kenmerken zijn onder meer neutrofilie in het perifere bloed, koorts $> 38^{\circ}\text{C}$ en genezing binnen veertien dagen met karakteristieke desquamatie. De differentiële diagnose stelt zich vooral met andere pustulaire dermatosen zoals bacteriële folliculitis, impetigo, pustuleus contacteczeem of zelfs pustulaire psoriasis type von Zumbusch.^{5,6}

DRESS is een geneesmiddelenovergevoeligheid waarbij niet alleen huidletsels voorkomen maar waarbij er vaak ook aantasting van hart, longen, lever of nieren is. Ter hoogte van de huid manifesteert DRESS zich als een exantheem dat kan evolueren in erythrodermie. Naarmate de ziekte vordert neemt de infiltratie toe en ontstaan oedemateuze, folliculaire en purpurische letsels. Kenmerkend is een faciaal oedeem dat periorbitaal het meest uitgesproken is. Systemische kenmerken zijn vergrote lymfeknopen, verhoging van leverenzymen, eosinofilie, interstitiële nefritis, pneumonie of carditis.⁶ Zowel voor DRESS als AGEP zijn er scoresystemen om op basis van de symptomen een indicatie te geven van hoe waarschijnlijk de diagnose is.

SJS en TEN zijn de meest gevreesde overgevoelighedsreacties omdat ze gepaard gaan met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Klassiek ziet men deze reacties als een spectrum met erythema exsudativum multiforme majus (EEMM) enerzijds over SJS naar TEN aan de andere zijde van het spectrum.⁶ Echter, de recente literatuur toont aan dat er belangrijke verschillen zijn tussen EEMM en SJS/TEN en dat het mogelijk toch om verschillende ziekte-entiteiten gaat.

Bij EEMM ziet men typische *target lesions* of atypische verheven *target lesions* ter hoogte van de extremiteiten. De typische *target lesions* zijn scherp begrensd en bestaan uit twee concentrische ringen rond een erythemateus centrum. Atypische verheven *target lesions* zijn minder scherp omschreven maar wel palpabel. Er zijn mucosale letsels mogelijk

maar deze komen minder frequent voor dan bij SJS of TEN. Een EEMM wordt vooral uitgelokt door infecties zoals herpes simplex of mycoplasma pneumoniae of een bovenste luchtwegeninfectie en in mindere mate door medicatie.

Bij SJS ziet men erytheem en eerder atypische vlakke *target lesions* die minder scherp begrensd zijn, niet palpabel maar met centraal een blaar. Er zijn tevens blaren, epidermale loslating en erosies. De letsels komen vooral voor op de romp en per definitie is minder dan 10% van het lichaamsoppervlak aangetast. Als de aantasting meer dan 30% is, spreekt men over TEN.⁶ Vaak zijn mond, lippen conjunctiva en genitaliën aangetast. De diagnose wordt vooral gesteld op basis van de kliniek waarbij het nikolskyfenomeen (een blaar of epidermis in de lesionale zone kan verschoven worden door lichte zijdelingse druk) een belangrijk klinisch teken is. De voornaamste differentiële diagnose is *stafylococcal scalded skin syndrome* (SSSS). Om een onderscheid te maken is een biopsie met vriescoupe belangrijk omdat bij SSSS het blaardak een subcorneale split toont terwijl bij SJS/TEN de split dieper ligt ter hoogte van het stratum spinosum. Daarnaast moet ook aan auto-immune blaarziekten gedacht worden.⁶

De voornaamste kenmerken van de verschillende reacties zijn samengevat in de tabel 1.

PRAKTISCHE KLINISCHE AANPAK

Bij een type I-reactie moet de toediening van de verdachte medicatie onmiddellijk gestopt worden. In geval van anafylaxis moet adrenaline intramusculair toegediend worden (0,5 ml van 1/1000 oplossing). Dit kan zo nodig om de vijf minuten herhaald worden. Verder worden antihistaminica en corticoiden toegediend en is intensieve monitoring en ondersteuning van de patiënt vereist.

Essentieel voor een correcte diagnose van een type IV-hypersensitiviteitsreactie is een grondige anamnese. Het is belangrijk na te vragen welke medicatie de patiënt nam op het moment van de

Tabel 2. Meest frequente oorzakelijke medicatie bij AGEP, DRESS en SJS/TEN.

AGEP	allopurinol
pristinamycine	thalidomide
aminopenicillines	Sulfonamiden
quinolones	SJS en TEN
(hydroxy)chloroquines	nevirapine
sulfonamiden	cotrimoxazole
terbinafine	sulfonamide
diltiazem	allopurinol
DRESS	carbamazepine
phenytoïne	phenytoïne
carbamazepine	phenobarbital
phenobarbital	lamotrigine
minocycline	oxicam NSAID

Tabel 3. Alarmsymptomen die wijzen op een ernstige reactie.

Koorts, malaise, pijn
Aanslepend klinische symptomen na stop van de uitlokkende medicatie
Lymfadenopathie
Bulleuze letsels, epidermale loslating (Nikolsky teken)
Mucosale aantasting
Faciaal oedeem of diffuse erythemateuze zwelling
Confluerende letsels op uitgebreid lichaamsoppervlak
Eosinofilie
Systemische aantasting (lever, nier,...)

eerste symptomen en wanneer de medicatie gestart werd. Hierbij moet niet alleen gedacht worden aan parenteraal of peroraal toegediende medicatie maar ook aan oogdruppels, transdermale pleisters, sprays enzovoort. Op basis van de literatuur is duidelijk dat sommige medicatie vaker gerelateerd is aan hypersensitiviteitsreacties dan andere (tabel 2). Met deze informatie kan een diagram opgesteld worden om de meest verdachte medicatie te identificeren. Verder is het ook belangrijk de medische voorgeschiedenis van de patiënt te weten en of er zich in het verleden reeds gelijkwaardige reacties hebben voorgedaan. Bij het klinisch onderzoek is een nauwkeurige inspectie van de huid en mucosa van essentieel belang, verder moet ook koorts gemeten worden en moet gepalpeerd worden voor lymfadenopathieën. Er zijn een aantal alarmsymptomen die wijzen op een ernstige reactie (tabel 3).⁴

In de acute fase zijn de diagnostische middelen eerder beperkt. Bij atypische huidletsels is het aangewezen om een biopsie te nemen (eventueel met vriescouples) om de diagnose te bevestigen. Indien een biopsie niet genomen kan worden kan ook een vriescoupe van een blaardak informatief zijn om het onderscheid te maken tussen SSSS en SJS/TEN. Een kweek van de letsels is nuttig om een infectieuze dermatose uit te sluiten. Verder is het ook aangewezen een bloedonderzoek uit te voeren, zeker bij vermoeden van AGEP of DRESS.^{4,6}

Bij vermoeden van een hypersensitiviteitsreactie wordt aangeraden om zoveel mogelijk medicatie te stoppen, enkel levensnoodzakelijke medicatie kan doorgegeven worden op voorwaarde dat deze niet verdacht is.

Indien de patiënt een voorafbestaande aandoening heeft die verdere behandeling vraagt, wordt aangeraden een alternatief te geven dat niet kruisreageert. Enkel in geval van een maculopapuleus exantheem kan overwogen worden om toch met het uitlokken-de medicijn verder te behandelen indien het product onvervangbaar of meest effectief is. In dat geval moet de patiënt nauwkeurig opgevolgd worden, klinische parameters en bloedonderzoek moeten dagelijks geëvalueerd worden. Bij alarmsymptomen moet de medicatie onmiddellijk gestopt worden.⁴

OORZAKELIJKE UITWERKING

Bij uitwerking naar de uitlokkende factor zijn er verschillende onderzoeken mogelijk, waarbij een onderscheid moet worden gemaakt tussen type I- en type IV-reacties. Allergologisch onderzoek is zeker aangewezen bij IgE-gemedieerde reacties, bij ernstige T-celgemedieerde reacties, als het medicijn moeilijk vermeden of vervangen kan worden, of om een veilig alternatief te zoeken.

Omdat de sensitiviteit van de testen daalt naarmate de reactie langer geleden is, wordt aangeraden de uitwerking te doen tussen één en zes maanden na de reactie. Positieve testen bevestigen doorgaans de diagnose, een negatieve test echter sluit niets uit.⁴

Bij type I-reacties wordt door middel van de allergietesten IgE opgespoord. Dit kan door middel van immunocaptasten, basofielen activatietesten (BAT) of huidtesten (huidpriktest en intradermale test) met aflezing na vijftien minuten. Het sluitstuk is de provocatietest waarbij de medicatie weer wordt toegediend. Een provocatietest is aangewezen wanneer het gaat om belangrijke medicatie die de patiënt in de toekomst waarschijnlijk nog nodig zal hebben (dit zijn beta-lactamantibiotica, NSAID, lokale anesthetica, chemotherapeutica en paracetamol) of bij medicatie waarvoor geen goed alternatief is. Provocatietesten zijn ook nuttig bij het zoeken naar een veilig alternatief. Er wordt pas overgegaan tot een provocatietest als alle andere beschikbare onderzoeken geen resultaat opleveren.

Bij type IV-reacties zijn enkel de huidtesten met lat-tijdige aflezing (patchtesten en eventueel intradermale testen) zinvol. Als in-vitrotesten wordt de lymfocyten transformatietest en Elispot beschreven, echter deze testen zijn enkel in gespecialiseerde centra beschikbaar, vaak als research tool.⁴ Provocatietesten zijn formeel gecontra-indiceerd bij de ernstige reacties zoals AGEP, SJS, TEN en DRESS.

LITERATUUR

1. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, et al. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin N Am* 2010; 94:645-64.

2. Edwards R, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-59.
3. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of Drug-Related Problems. *Drug Safety* 2000; 22(6):415-23.
4. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Med Clin N Am* 2010;94:665-79.
5. Bircher AJ. Approach to the patient with a drug hypersensitivity reaction- clinical perspective. In: Pichler WJ, red. *Drug Hypersensitivity*, 1e ed. Basel: Karger, 2007:352-65.
6. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:142-162.

SAMENVATTING

De term 'geneesmiddelenreactie' is de overkoepelende benaming voor een heel uitgebreide waaier van reacties die kunnen optreden na inname of toediening van medicatie. Dit blijft een complex domein binnen de geneeskunde omdat zowat elk medicijn een reactie kan uitlokken. Bovendien kunnen deze reacties zich uiten in de vorm van zeer uiteenlopende klinische beelden waarvan het pathomechanisme niet altijd volledig gekend is. Elke arts wordt tijdens zijn loopbaan geconfronteerd met reacties op medicatie maar toch zijn er weinig artsen gespecialiseerd in dit onderwerp. Met dit overzicht hopen we de clinicus een praktische leidraad aan te bieden die kan worden toegepast wanneer een geneesmiddelenreactie vermoed wordt.

TREFWOORDEN

overgevoeligheidsreactie – geneesmiddelenallergie – toxic epidermal necrolysis – acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

SUMMARY

Adverse drug reaction is a general term for a wide range of reactions that can occur after the intake or administration of a drug. This is a complex problem in medicine because almost every drug can elicit a reaction. Furthermore, the clinical symptoms and signs of these reactions are very heterogeneous and the pathomechanism is often not completely clear. Every physician will encounter patients with an adverse drug reaction but there are little experts in this field. With this review we try to offer the clinician a guideline to use when faced with a suspected adverse drug reaction.

KEYWORDS

hypersensitivity – drug allergy – toxic epidermal necrolysis – acute generalised exanthematous pustulosis.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

Immunologische mechanismen van overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen

J. Ceuppens

Allergie Klinische Immunologie, UZ Leuven, KU Leuven

Correspondentieadres:

Prof. J. Ceuppens

E-mail: Jan.Ceuppens@med.kuleuven.be

Allergie is per definitie een reactie van het adaptieve immuunsysteem (deze term verwijst naar de activiteit van B- en T-lymfocyten) tegen een vreemd maar op zich onschadelijk molecuul, waarbij de reactie (en niet het vreemde molecuul) ziekmakend is. Bij allergische reacties op een geneesmiddel reageert dus het immuunsysteem van de patiënt

op dit geneesmiddel met een afweermechanisme dat ziekmakend is. Meestal gaat het daarbij om een ontstekingsreactie die in gang gezet wordt door geactiveerde T-lymfocyten, door antistof/geneesmiddelcomplexen, of door vrijzetting van mediators uit mastcellen en/of basofielen (na binding van het geneesmiddel aan IgE-antistoffen). Indien deze effector mechanismen actief worden zonder tussenkomst van het adaptieve immuunsysteem spreken we van een pseudoallergie (bijvoorbeeld reacties op aspirine).

Om ons immuunsysteem in staat te stellen om te reageren op een vreemd molecuul is er voorafgaand een sensibilisatie nodig. Hiermee bedoelt men de fase waarin lymfocyten voor het eerst contact heb-

ben met het vreemde molecule, dit als vreemd herkennen, en geactiveerd worden, waarna er differentiatie optreedt tot effectorcellen, of tot geheugencellen. Deze laatste zullen bij een nieuw contact met hetzelfde molecule sneller reageren en dus sneller een allergische reactie opbouwen. Toch is er een aantal situaties onderkend waarbij deze sensibilisatiefase schijnbaar werd overgeslagen. In de volgende tekst worden de mechanismen van sensibilisatie en van de effectorfase verder uiteengezet, en wordt ingegaan op de mogelijke mechanismen van allergische reacties zonder sensibilisatie.

SENSIBILISATIE

Geneesmiddelen zijn in de overgrote meerderheid kleine organische moleculen met een molecuulgewicht lager dan 1000 dalton. Het immuunsysteem is zelden in staat dergelijke kleine moleculen te herkennen en/of er een reactie tegen op te bouwen.

Het hapteenconcept

Een eerste mogelijkheid om toch een herkenning te induceren is door zich als hapteen covalent te binden aan een dragereiwit. Haptene zijn gedefinieerd als onvolledige antigenen die wel volop antigenisch worden door covalente binding aan de drager. Hoe sterker het vermogen van een geneesmiddelmolecule om te binden aan een eiwit, hoe groter daarom het allergiserend vermogen is. Een typisch voorbeeld zijn de bèta-lactamantibiotica. De bèta-lactamring opent spontaan met vorming van reactieve groepen die een covalente binding met lysineresiduen aangaan. Door deze binding van het hapteen worden op het autologe eiwitmolecule (bijvoorbeeld albumine) repetitieve antigene determinanten gecreëerd. Dit heeft twee belangrijke consequenties. Enerzijds kunnen deze repetitieve determinanten nu receptoren op B-lymfocyten (indien de receptor het bèta-lactammolecule herkent) overbruggen en zo de cel activeren tot antistofproductie. Anderzijds kan dit complex nu opgenomen worden door een antigeenpresenterende cel, meestal een dendritische cel in de huid, in een ander weefsel of in een lymfeknoop, afhankelijk van de plaats waar het geneesmiddel zich vooral bevindt. Het is bekend dat de huid een sterk sensibiliserend orgaan is en de lever een weinig sensibiliserend orgaan. De dendritische cel migreert naar een lymfeknoop en presenteert het hapteen (gebonden op een peptide) op een MHC-molecule op zijn membraan, waar het eventueel herkend wordt door een naïeve T-lymfocyt. Deze wordt geactiveerd, prolifereert en differentieert tot een effectorcel. In de eerste plaats zal de naïeve CD4(+)-T-cel kunnen differentieren (in de B-celzone van de lymfepollikels) tot een folliculaire T-helpercel die (via cel-celinteractie en via gesecreteerde cytokines) de aanmaak van antistoffen door B-lymfocyten bevordert. Naargelang het cytokinemilieu waarin de activatie en differentiatie plaats heeft, en mede beïnvloed door genetische factoren, wordt de geactiveerde T-cel verder een gespecialiseerde effectorcel.

Welke antistofklasse gemaakt wordt (IgG of IgE) zal dan afhangen van het cytokinemilieu waarin de sensibilisatie optreedt, in het bijzonder dus van de cytokinesecretie door helpercellen.

Het prohapteneprincipe

Een tweede mechanisme om de sensibilisatie te verklaren steunt op het prohapteneprincipe. In dit geval is het geneesmiddel niet in staat om een covalente binding aan te gaan, maar is een metaboliet hier wel toe in staat. Het bestuderen van dergelijke reacties is natuurlijk veel moeilijker. Een type voorbeeld is sulfamethoxazole, dat eerst in de lever omgezet wordt in sulfamethoxazole hydroxylamine en vervolgens door auto-oxydatie tot een zeer reactief nitroso-intermediair. Het is deze metaboliet die de sensibilisatie uitlokt.

Het P-i-concept

Een derde mechanisme werd voorgesteld door W. Pichler. Sommige geneesmiddelen zouden kunnen binden aan een MHC-molecule of aan een T-celreceptor (TCR)-molecule op een niet-covalente manier, maar toch sterk genoeg om tot een activatie te leiden. De farmacologische activiteit van veel geneesmiddelen is immers gesteund op binding aan een eiwit (vaak een receptormolecule) en binding aan bepaalde conformaties op de TCR-of MHC-molecules is daarom plausibel. Vandaar dat Pichler dit mechanisme *pharmacologic interaction with immune receptors* noemde, afgekort het P-i-concept.

- Door binding aan een MHC-peptidcomplex kan een nieuw epitoom gecreëerd worden dat herkenbaar is voor T-lymfocyten. Rechtstreekse binding aan een MHC-molecule zal eventueel beperkt zijn tot bepaalde HLA-types, wat dan de associatie kan verklaren voor sommige geneesmiddelreacties met welbepaalde HLA-types (bijvoorbeeld carbamazepineallergie en HLA-B*5701).
- De rechtstreekse binding aan een TCR kan verklaren dat een groot aantal T-cellen geactiveerd wordt (bijvoorbeeld al deze met een welbepaald V α - of V β -type van TCR). Vermoedelijk is een sterk bijkomend signaal nodig om de T-cel tot activatie te brengen, bijvoorbeeld door een aan de gang zijnde infectie waarbij heel wat cytokines gesecreteerd worden. Het gaat dus ook niet om priming van naïeve T-cellen, maar om triggering van effector- of memorycellen. Dit kan ook verklaren waarom heel wat maculopapulaire rashes op geneesmiddelen typisch ontstaan wanneer er ook een virale infectie is. Dit mechanisme zou vooral verantwoordelijk zijn voor T-celgemedieerde reacties op geneesmiddelen, maar is onvoldoende om ook antistofproductie te induceren. Het is ook nog onduidelijk of via dit mechanisme geheugencellen geïnduceerd worden, dan wel of het vooral belangrijk is voor transiente sensibilisaties.

Een aantal geneesmiddelen heeft een structuur die herkenning door het immuunsysteem mogelijk maakt zonder binding aan een ander eiwit. Dit geldt in het bijzonder voor de curariserende producten, die verschillende quaternaire ammoniumiongroepen dragen.

DE ALLERGISCHE REACTIE

Tijdens de effectorfase, bij hernieuwd (of verlengd) contact dus met het geneesmiddel, treedt de allergische reactie op. Het is nu dat de klinische verschijnselen optreden (terwijl de sensibilisatiefase subklinisch verloopt). Deze fase kan berusten op verschillende mechanismen:

De IgE-gemedieerde reactie of Type I onmiddellijke overgevoelheidsreactie

Deze reactie is het gevolg van de aanmaak van IgE-antistoffen tegen het geneesmiddel tijdens de sensibilisatiefase. Deze IgE-antistoffen zetten zich vast op Fc-receptoren op mestcellen en basofielen. Het geneesmiddel kan nu, wanneer opnieuw ingenomen, binden aan deze IgE-antistoffen, deze overbruggen (hiervoor is opnieuw binding nodig aan een dragereiwit indien het om kleine moleculen gaat) en zo de mestcel/basofiel activeren tot vrijzetting van mediators. De vrijkomende mediators veroorzaken de klinische reactie. Het gaat daarbij vooral om histamine en arachidonzuurderivaten. De reactie is acuut, snel optredend na inname van het geneesmiddel (in de regel minder dan een uur). Meestal gaat het om een geneesmiddel dat na een onderbrekingsfase voor het eerst weer wordt toegediend (bijvoorbeeld antibiotica). De klinische reactie gaat van urticaria tot anafylaxie.

Type-II- en -III-reacties

Deze reacties worden veroorzaakt door IgG-antistoffen tegen het geneesmiddel.

- Wanneer het geneesmiddel gebonden is aan cellen of bloedplaatjes kunnen de IgG-antistoffen indirect deze dragercellen binden en beschadigen door complementactivatie of FcR-binding (bijvoorbeeld geneesmiddelgeïnduceerde trombopenie, hemolytische anemie of granulocytopenie).
- De IgG-antistoffen kunnen ook complexen vormen met het geneesmiddel dat zelf al gebonden is aan een dragereiwit. Deze complexen kunnen complement activeren. Complement is sterk inflammatie-inducerend en kan ook mestcellen/basofielen activeren (met urticaria als gevolg). Wanneer ze in circulatie ontstaan en complement activeren kunnen ze zelfs een allergische shock veroorzaken (bijvoorbeeld op dextranen).
- Wanneer er een trage vorming is van immuuncomplexen (bijvoorbeeld bij een chronisch ingenomen geneesmiddel) kunnen deze neerslaan in de bloedvatwand en daar vasculitis veroorzaken; of ze kunnen in de weefsels gevormd worden en daar een ontstekingsreactie induceren met artritis. Omdat de pathogenese en verschijnselen gelijk zijn aan wat er gebeurt bij serumziekte wordt hier ook wel van een serumziekteachtig beeld gesproken (typisch beschreven op cefaclor bij kinderen).

Uitgestelde "Type IV" overgevoelheidsreacties

De reacties worden veroorzaakt door de activatie van T-lymfocyten, zowel CD4- als CD8-lymfocyten. CD4-lymfocyten zijn producenten van cytokines en

chemokines. Deze boodschappermoleculen kunnen cellen van het inflammatoire systeem aantrekken (vooral neutrofielen of eosinofielen) en activeren. Het zijn dan deze inflammatoire cellen die de klinische reactie veroorzaken. Ook CD8-lymfocyten kunnen geactiveerd worden. Zij zullen dan een cytotoxische werking hebben en weefselcellen die het geneesmiddel op hun membraan dragen, beschadigen en apoptose (onder andere van keratinocyten) induceren. Voorbeelden zijn:

- Contactdermatitis op topisch gebruikte geneesmiddelen; eventueel ook veralgemeende dermatitis wanneer deze geneesmiddelen systemisch worden ingenomen. De T-cellen in de huid zijn van het Th1-type en maken cytokines zoals interferon-gamma en TNF die de macrofagen activeren.
- De maculopapulaire rash op antibiotica, waarschijnlijk de meest frequente uiting van een geneesmiddelenallergie. Het ontstekingsinfiltraat bestaat vooral uit CD3(+)-T-lymfocyten met een predominantie van CD4(+)-over CD8(+)-cellen. Ongeveer 20% van de cellen exprimeren perforine en/of granzyme, moleculen die targetcelapoptose kunnen veroorzaken. Meestal is de eosinofilie verhoogd (omdat de CD4-cellen in de huid interleukine-5 aanmaken).
- Bij AGEF maken de T-cellen in de huid chemokines die granulocyten aantrekken (onder andere CXCL-8 en GM-CSF)
- Het *drug induced hypersensitivity syndrome* is ook een gevolg van de activatie van T-lymfocyten, maar de reactie is nu niet beperkt tot de huid. Er treedt ook koorts op en lymfeklierzwelling. Er wordt daarbij een reactivatie van herpesgroepvirussen vastgesteld (herpes-6, CMV, EBV). Het is niet bekend of deze reactivatie van virussen secundair is, dan wel zelf de oorzaak is van de sterke T-celactivatie op het geneesmiddel.
- Ook erythema exsudativum multiforme, stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse worden als T-celgemedieerde syndromen beschouwd, waarbij er een belangrijke vrijzetting is van stoffen die apoptose van keratinocyten veroorzaken (granulysine).

ALLERGISCHE REACTIES ZONDER SENSIBILISATIE?

Het principe dat voor elke reactie van het adaptieve immuunsysteem een sensibilisatiefase nodig is, wordt in twijfel getrokken door enkele klinische observaties.

- Ongeveer 30% van de zware allergische reacties op myoplegica treden op tijdens een eerste anesthesie. Deze patiënten hadden dus geen voorafgaand contact met dit myoplegicum. Hier wordt verondersteld dat het om een kruisreactie gaat, met andere woorden een ander molecuul induceert de sensibilisatie, doch de gevormde IgE-antistoffen kruisreageren met myoplegica. De onderbouwing van deze theorie blijft preliminair. Een goede kandidaat voor de inductie van de kruisreagerende antistoffen is het hoestremmend

product pholcodine (waarvan de verkoop in ons land nog steeds niet verboden is).

- Een typische maculopapulaire rash op bèta-lactamantibiotica kan ontstaan bij eerste toediening ervan, vooral bij kinderen. In een studie bleek bovendien dat slechts 7% van de kinderen weer rash ontwikkelen bij rechallenging. Heel typisch is ook de rash op amoxicilline tijdens een primaire EBV-infectie, die meestal niet recidiveert wanneer later amoxicilline opnieuw wordt gegeven. Meestal ontstaan dergelijke rashes na enkele dagen therapie, of soms zelfs juist na stoppen ervan. Het is dus mogelijk dat er wel degelijk tijd was voor de sensibilisatie en dat deze fase dan overging in de effectorfase. Ook het P-i-concept van Pichler kan hier een verklaring bieden (zie hoger). Deze theorie stelt voor dat T-lymfocyten met een bepaald V-subtype van TCR rechtstreeks geactiveerd kunnen worden door binding van het geneesmiddel op de TCR. Het gaat dan om een activatie, niet van naïeve maar van geheugen- of effectorcellen, die bovendien gefaciliteerd wordt door een gelijktijdige infectie (en de daarbij optredende activatie van het inflammatoire systeem). Aangezien er daarbij geen specifieke sensibilisatie is, is er vermoedelijk ook geen geheugenopbouw en dus vaak ook geen recidief wanneer hetzelfde antibioticum later opnieuw wordt genomen.

PSEUDOALLERGIE

Bij pseudoallergie treden analoge ontstekingsreacties op, net als bij de klassieke allergie, maar nu zonder tussenkomst van het adaptieve immuunsysteem. Dit impliceert dus ook dat er geen sensibilisatiefase is én dat er geen antistoffen of specifiek gesensibiliseerde T-lymfocyten aantoonbaar zijn. Een typisch voorbeeld zijn de reacties op niet-steroidale antiflogistica. Hoewel nog niet volledig opgehelderd neemt men aan dat deze reacties het gevolg zijn van COX-1-inhibitie. COX-1 is een cyclooxygenase dat de vorming van prostaglandines uit arachidonzuur bewerkstelligt. COX-1-activiteit is niet inflammatie gebonden maar is constitutioneel. Door de remming van dit enzym zal arachidonzuur meer via de leukotriëne *pathway* verwerkt worden en de gevormde leukotriënen kunnen mestcelactivatie en gladde spierelcontractie veroorzaken. Deze patiënten zullen daarom meestal wel de COX-2-selectieve NSAID verdragen en ook niet reageren op paracetamol (tenzij het in een hoge dosis gegeven wordt waarbij ook COX-1-inhibitie optreedt).

Een tweede voorbeeld zijn de pseudoallergische reacties op radiografische contrastmedia. Ook hier is het mechanisme van mestcel/basofielactivatie niet volledig duidelijk. Het effect zou deels kunnen berusten op complementactivatie, waarbij de gevormde splitproducten anafylatoxineactiviteit hebben. De hoge osmolariteit van de oudere producten zou direct mestcelactiverend werken. (NB IgE-antistoffen tegen contraststof zijn beschreven maar deze zijn slechts zelden oorzaak van de reactie!).

DE DIAGNOSE

Het stellen van een diagnose van geneesmiddelen-allergie blijft een moeilijke opgave. Het is belangrijk dat men bij het opzetten van de testen rekening houdt met het onderliggende mechanisme, dat zelf gesuggereerd wordt door de aard van de klinische reactie.

- IgE-gemedieerde reacties zijn typisch acuut, optredend na de eerste toediening van een (nieuwe) behandelingsepisode. De meest typische uitlokkers zijn antibiotica en myoplegica. Doch ook andere geneesmiddelen die intermitterend genomen worden kunnen een dergelijke reactie uitlokken. Huidtesten (prik en intradermaal) zijn zinvol en van grote diagnostische waarde, op voorwaarde dat het geneesmiddel geen aspecifieke histamine vrijzetting uitlokt (bijvoorbeeld codeïne of morfine doen dat wel). Voor penicilline, amoxicilline en myoplegica zijn deze testen ook gevalideerd. Er is een commercieel preparaat beschikbaar met penicilloyl-polylysine en met een minder belangrijke determinantenmengeling. De beschikbaarheid van in-vitrotesten is erg beperkt. Er bestaan ImmunoCaps met lage gevoeligheid voor penicilline, amoxicilline en suxamethonium. De gevoeligheid van de test met chloorhexidine is wel goed. De basofielen activatietest is een potentieel belangrijk alternatief, maar is als test nu nog in de experimentele fase.
- Reacties die door T-celactivatie gemedieerd zijn, kunnen ook uitgelokt worden door een geneesmiddel dat reeds zeer lang ingenomen wordt. Het principe van diagnostiek is dat men de activiteit van specifieke T-lymfocyten tracht aan te tonen. Plaktesten worden veel gebruikt en zijn zeker nuttig bij contactdermatitis. Bij andere klinische uitingen van type IV-allergie is de waarde eerder beperkt wegens het grote aantal fout-negatieve reacties. Intradermaal testen met laattijdige aflesing (na 24 en 48 uur) zouden gevoeliger zijn. Ook de waarde van de in-vitrotesten (lymfocytenstimulaties) is gering. Bovendien kunnen veel geneesmiddelen niet gebruikt worden voor een in-vitrotest omdat ze toxisch zijn voor levende cellen. Bij negatieve testen is het dan ook niet mogelijk te stellen dat er **geen** allergie is voor het verdachte geneesmiddel. Eventueel kan dan nog een provocatietest worden uitgevoerd, maar hiertoe kan enkel worden overgegaan als het niet om een levensbedreigende reactie gaat **en** het zeer belangrijk is om het oorzakelijk geneesmiddel te identificeren (bijvoorbeeld lyellsyndroom, stevens-johnsonsyndroom zijn absolute contra-indicaties).
- Het aantonen van IgG-antistoffen tegen geneesmiddelen is zo goed als onmogelijk met de huidige technieken. Er zijn dus geen diagnostische testen voor de IgG-gemedieerde geneesmiddelreacties. Aangezien urticaria zowel door IgE- als IgG-antistoffen kan worden uitgelokt, mag men bij negatieve huidtesten van het onmiddellijke type bij een patiënt die urticaria kreeg tijdens een therapie met bijvoorbeeld amoxicilline, nog niet besluiten dat er geen allergie is.

- Bij pseudoallergie zijn immunologische testen per definitie onmogelijk. De enige manier om een reactie op NSAID te bevestigen is de provocatietest. Bij een duidelijke relatie tussen geneesmiddelinname en reactie (vooral wanneer dit herhaaldelijk gebeurde of wanneer de reactie door verschillende geneesmiddelen van de NSAID-groep werd uitgelokt) is provocatie overbodig. Ook indien het om een zeer ernstige reactie gaat (bijvoorbeeld ademnood bij een APA-patiënt) wordt GEEN provocatie uitgevoerd.

LITERATUUR

1. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001;144:1231-4.
2. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:404-10.
3. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens – structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* 1999;29:744-9.
4. Batchelor FR, Dewdney JM, Gazzard D. Penicillin allergy: the formation of the penicilloyl determinant. *Nature* 1965;206:362-4.
5. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Side-chain-specific reactions to betalactams: 14 years later. *Clin Exp Allergy* 2002;32:192-7.
6. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
7. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
8. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153:241-53.
9. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343-50.
10. Descamps V, Mahe E, Houhou N, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol* 2003;148:1032-4.
11. Didier A, Cador D, Bongrand P, et al. Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:578-84.
12. Florvaag E, Johansson SGO. Pholcodine in cough medicines and IgE sensitisation in the EU: an urgent task. *Allergy* 2012;67(5):581-2.
13. Fernandez TD, Canto G, Blanca M. Molecular mechanisms of maculopapular exanthema. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:272-8.
14. Jappe U. Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation? *Allergy* 2007;62:1474-5.
15. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anti-convulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004;140:183-8.

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

Perioperatieve anafylaxis

D.G. Ebo, J. Leysen, C.H. Bridts, V. Sabato

Correspondentieadres:
D.G. Ebo
Universiteit Antwerpen
Dienst Immunologie – Allergologie – Reumatologie
Universiteitsplein 1
B 2610 Wilrijk
Telefoon: 03/265.25.95
Fax: 03/265.26.55
E-mail: immuno@ua.ac.be

Tijdens een algemene narcose dienen verschillende medicijnen te worden toegediend daar geen van hen alle noodzakelijke farmacologische eigen-

schappen (spierontspanning, narcose, pijnstilling) bundelt. Bovendien worden tijdens een algemene narcose ook vaak andere producten zoals natuurlijke rubber latex (NRL) en medicijnen gebruikt, zoals antibiotica (vooral beta-lactams), plasmaexpanders en ontstekingsremmers. De vrijwel simultane toediening van al deze medicijnen bevordert daarbij ongetwijfeld het optreden van zowel geneesmiddeleninteracties als ongewenste farmacologische effecten. Daarbij komt de noodzaak van intraveneuze toediening waardoor deze producten als het ware rechtstreeks aan de effectorcellen (basofielen en mastcellen) aangeboden worden. Effectorcellen die na stimulatie talrijke mediators vrijzetten zoals

Tabel 1. Oorzaken van allergie tijdens algemene narcose.

Plaats	Jaar	N ¹	N ^{o1}	N ^{o2}	N ^{o3}	Ref
Denemarken	1998-2001	68	Chloorhexidine (19%)	Antibiotica (14%)	NRL (2%)	32
Frankrijk	1989-2001	682	Spierrelaxantia (60%)	NRL (27%)	Colloïden (7%)	33
Noorwegen	1996-2001	83	Spierrelaxantia (93%)	NRL (5%)	Colloïden (2%)	34
Spanje	1998-2002	48	Antibiotica (44%)	Spierrelaxantia (37%)	Pyrazolones (7%) NRL (7%)	35
Frankrijk	Tot 2004	2516	Spierrelaxantia (58%)	NRL (20%)	Antibiotica (13%)	25
VS	1992-2010	38	Antibiotica (50%)	Spierrelaxantia (11%)	/	36
Frankrijk	2005-07	786	Spierrelaxantia (47,4%)	NRL (20%)	Antibiotica (18,1%)	26
Vlaanderen	2000-12	459	Spierrelaxantia (36,7%)	NRL (23,5%)	Antibiotica (11,4%) Chloorhexidine (8,7%)	

¹ Totaal aantal ingesloten.

² Deze studie omvat enkel kinderen.

N^{o1}-N^{o3}: top drie van belangrijkste oorzaken van IgE-gemedieerde allergie tijdens algemene anesthesie.

Bemerk de geografische verschillen.

Tabel 2. Diagnostische procedures georganiseerd volgens de meest belangrijke oorzaken.

	Spierrelaxantia	Antibiotica	Latex	Narcotica	Hypnotica	Lokale anesthetica
Anamnese	S	S	S	S	S	S
sIgE	Suxamethonium Rocuronium Atracurium Morfine Folcodine	Penicilloyl V Penicilloyl G Amoxicilloyl Ampicilloyl Cefaclor	S (CGD)	Morfine Papaver	NB	NB
PT	S ¹	S ₁	S	S ^{1,2}	S ¹	S ¹
IDT	S ¹	S ₁	Neen	S ¹	S ¹	S ¹
SCT	Neen	Neen	Neen	Neen	Neen	S ¹
BAT	S	S	Neen	S ³	Neen	Neen
Provocatie	Neen	Oraal met alternatief	A	Neen	Neen	S ⁴

S: standaard uit te voeren procedure. NB: niet beschikbaar.

CGD: component georiënteerde diagnostiek bij twijfel.

A: aanvullend bij discrepantie tussen anamnese en IgE en/of priktest

¹ Aangepaste verdunningsreeks, startend met priktest. Aanvullende intradermale en/of subcutane tests wanneer relevant en priktest negatief is.

² Meestal betreft het fentanyl, sufentanil en remifentanyl. Geen betrouwbare resultaten met morfine en codeïne.

³ Meestal morfine en codeïne omdat huidtests voor deze opiaten niet betrouwbaar zijn.

⁴ Alternatief preparaat dat negatief scoorde in de priktest en de intradermale test.

vasoactieve amines, leukotrienes en cytokines die de basis vormen van de allergische reactie.

De kliniek van een overgevoeligheidsreactie tijdens algemene narcose kan zeer verschillend zijn, doch veelal betreft het een onmiddellijke veralgemeende reactie met bronchospasmen en hypotensie van wisselende ernst. Dergelijke reacties werden vroeger doorgaans omschreven als 'anafylactoid' tenzij op basis van in-vitro- of in-vivotests bewijs geleverd wordt voor een IgE-gemedieerde reactie. In onze eigen reeks van 459 patiënten werd in 332 gevallen (72,3%) een IgE-gemedieerde allergie weerhouden, terwijl bij 13 (2,8%) een verhoogd basaal serum trypt-

tase met of zonder histologische evidentie voor een mastocytose bestond.

Uit tabel 1 blijkt dat allergie tijdens anesthesie duidelijke geografische verschillen in oorzaak kent. In de (hoofdzakelijk Franse) literatuur wordt tot twee derde van de overgevoeligheidsreacties tijdens algemene anesthesie toegeschreven aan de toediening van spierrelaxantia met gesubstitueerde (tertiaire en quaternaire) ammoniumepitopen, terwijl ongeveer 15% van de reacties wordt opgeëist door NRL. Andere boosdoeners zijn antibiotica, plasma-expanders, hypnotica, analgetica, ontstekingsremmers, kleurstoffen en contrastmedia. Merkwaardig is dat

in de Franse literatuur nog geen enkel geval van chloorhexidineallergie werd gerapporteerd. In onze patiëntenpopulatie blijken de belangrijkste oorzaken van een IgE-gemedieerde allergie: curariserende spierrelaxantia (36,7%), NRL (23,5%), antibiotica (hoofdzakelijk β -lactams) (11,4%) en chloorhexidine (8,7%). Bij ruimschoots 27 patiënten (8%) werd een dubbele sensibilisatie aangetroffen.

DIAGNOSE

De differentiële diagnose van een overgevoelighedsreactie tijdens een algemene narcose vormt een echte uitdaging. Enerzijds omdat de patiënt op bijzonder korte tijdspanne aan diverse geneesmiddelen en aanverwante producten blootgesteld wordt. Anderzijds omdat het mechanisme van deze overgevoelighedsreacties niet steeds duidelijk is en vaak niets van doen heeft met een IgE-gemedieerde reactie. Identificatie van alle verantwoordelijke producten en potentieel kruisreactieve structuren, evenals het bepalen van veilige alternatieven, vormen de basis van een correcte en noodzakelijke secundaire preventie. Tabel 2 bundelt de bij ons beschikbare diagnostische tests en is georganiseerd op basis van de meest belangrijke oorzaken; spierrelaxantia, NRL, antibiotica, narcotica (ook natuurlijke opiaten), hypnotica en lokale anesthetica.

De differentiële diagnostiek begint doorgaans met een grondige controle van het anesthesierapport dat opgevraagd dient te worden. Dit verslag dient alle toegediende premedicatie evenals inductiemedicatie te vermelden en een nauwkeurige beschrijving van optreden, verloop en symptomatologie van de reactie te geven. Uiteraard is het gericht navragen naar andere allergieën en vroeger doorgemaakte overgevoelighedsreacties essentieel. Bijzondere aandacht verdienen het bestaan van atopia, geneesmiddelenovergevoeligheid en eventuele reacties tijdens voorafgaand heelkundig en medisch technisch ingrijpen.

Spierrelaxantia

De diagnostische aanpak van een mogelijke overgevoeligheid voor spierrelaxantia start doorgaans, na grondige controle van het anesthesieverslag, met gerichte priktests en eventueel intradermale tests die het best op zijn vroegst vier tot zes weken na de acute reactie worden verricht. Dergelijke huidtests met de vermeende boosdoener(s) evenals potentieel veilige alternatieven worden uitgevoerd op de binnenzijde van de voorarm. Voor de praktische uitvoering (techniek en testconcentraties) en interpretatie van huidtests verwijzen wij u graag naar één van onze overzichtsartikelen.¹ Globaal wordt aangenomen dat de specificiteit en sensitiviteit van dergelijke huidtests met spierrelaxantia ruimschoots 95% bedraagt met een reproduceerbaarheid van 88%.² Recent is er echter controverse gerezen betreffende sommige van de eindconcentraties aangewend tijdens deze huidtests en werd gesteld dat intradermale tests met rocuronium in lagere concentraties dienen te geschieden ten einde fout-positieve resultaten

door specifieke activatie van de huidmastcellen te vermijden.³ Eigen onderzoek toont aan dat de huidtest voor rocuronium met de nieuwe vooropgestelde concentraties⁴ een negatieve en positieve voorspellende waarde heeft van 95%.⁵

Anno 2013 zijn er in België vijf verschillende vastefase-immunoassays beschikbaar die kunnen bijdragen tot de correcte diagnose van een allergie ten opzichte van spierrelaxantia. Het betreft de specifieke tests voor suxamethonium, rocuronium en atracurium evenals het specifiek IgE ten opzichte van morfine en folicodine.⁶ Deze laatste twee kunnen aangewend worden als indicatoren van een sensibilisatie ten opzichte van gesubstitueerde (tertiaire en quaternaire ammoniummoleculen. Onze ervaring met deze tests leert dat een correcte interpretatie van deze tests niet altijd eenvoudig is en dat zij doorgaans een lagere voorspellende waarde vertonen dan aangepaste huidtests.⁷ Belangrijk daarbij is te waarschuwen voor fout-positieve resultaten, vooral wanneer er een hoog totaal serum IgE bestaat.⁶ Anderzijds tonen preliminaire resultaten aan dat een allergie ten opzichte van benzylisoquinolines (atracurium, cisatracurium en mivacurium) niet opgepikt worden door tests die een sensibilisatie ten opzichte van gesubstitueerde ammoniummoleculen opsporen.

Basofielen, na stimulatie door specifiek allergeen via overbrugging van twee celmembraangebonden IgE-antilichamen stellen niet alleen tal van mediators vrij maar vertonen ook duidelijke fenotypische veranderingen ter hoogte van hun celmembraan (waaronder de expressie van CD63). In rustende basofielen bevindt CD63 zich op de membraan van de intracellulaire granulen en komt het slechts zwak tot expressie op de celmembraan. Bij activatie van basofielen, ten gevolge van de fusie tussen de granulen en de celmembraan, treedt er een toename van de CD63-expressie op. Deze toename, die correleert met het vrijzetten van histamine⁷, kan eenvoudig en snel aan de hand van een flowcytometrische techniek worden opgespoord en gekwantificeerd in de basofielen activeringstest (BAT).⁸ Vandaag hebben wij al enkele honderden BAT's met spierrelaxantia uitgevoerd. Daaruit blijkt dat de techniek ongetwijfeld een aanwinst vormt wanneer huidtests onduidelijke of negatieve resultaten opleveren. Verder lijkt BAT complementair aan huidtests bij het opsporen van kruisreactiviteit tussen spierrelaxantia en identificeren van veilige alternatieven voor de toekomst.^{5,9} Voor een recent overzicht betreffende de toepassingen van de BAT bij geneesmiddelenallergie kan de lezer elders terecht.¹⁰

Natuurlijk rubber latex (NRL)

De diagnose van een NRL-allergie kan doorgaans eenvoudig gesteld worden aan de hand van een dosering van specifiek IgE en huidtests.¹¹ Hierbij dient echter te worden opgemerkt dat het aantreffen van fout-positieve sIgE-resultaten niet zeldzaam is en veelal berust op een kruisreactiviteit met gras- en/of onkruidpollen.¹² Bij dergelijke patiënten, bij wie twijfel bestaat betreffende de resultaten van sIgE

en huidtests kan toevlucht genomen worden tot meer recentere diagnostische hulpmiddelen zoals componentgeoriënteerde diagnostiek¹³ en BAT.¹⁴ Provocatietests zijn nog zelden noodzakelijk.

Antibiotica

Antibiotica die meestal worden aangewend tijdens algemene anesthesie behoren veelal tot de β -lactams. Betreffende de diagnose van een IgE-gemedieerde β -lactamallergie zijn specifieke richtlijnen beschikbaar.^{15,16} Doorgaans kan de diagnose gesteld worden aan de hand van dosering van sIgE, huidtests en eventueel BAT. Voor een overzicht zie Leysen et al.¹⁰

Evenals bij spierrelaxantia houdt een correcte diagnose stellen in dat naast identificatie van de boosdoener ook gezocht wordt naar mogelijke alternatieven.

Narcotica en anesthetica

Betreffende narcotica dient vooral gewaarschuwd dat tal van natuurlijke alkaloiden afgeleid van Papaver somniferum zoals morfine en codeïne maar ook sommige (semi)synthetische opioïden huidmastcellen kunnen aanzetten tot het vrijzetten van histamine. Hierdoor wordt aangenomen dat huidtests geen of slechts een beperkte diagnostische waarde hebben.¹⁷ Voor de praktische uitvoering van huidtests met synthetische opioïden zoals fentanyl en sufentanil en anesthetica zoals propofol en midazolam wordt de lezer verwezen naar specifieke literatuur hierover.^{1,18} Zoals aangegeven in de paragraaf betreffende spierrelaxantia bestaat vandaag ook een IgE-morfine. De waarde van deze test in de diagnose van een opiaatallergie staat geenszins vast maar lijkt beperkt.¹⁹ Hetzelfde geldt trouwens voor het specifiek IgE ten opzichte van Papaver somniferum.¹⁹ Wij delen dus geenszins de bevindingen van Armentia et al.²⁰ Het is onze ervaring dat de diagnose van een opiaatallergie het best gesteld wordt aan de hand van BAT, eventueel aangevuld met een specifiek IgE.

Lokale anesthetica

Bij gebrek aan betrouwbare in-vitrodiagnostiek kan de diagnose van een zeldzame allergie ten opzichte van lokale anesthetica enkel gesteld worden aan de hand van huidtests. Daarbij wordt doorgaans gestart met prik- en intradermale tests om uiteinde-

lijk eventueel subcutane provocaties te verrichten.²¹ Belangrijk is op te merken dat dergelijke tests verricht worden met preparaten die vrij zijn van additieven en adrenaline.

EPIDEMIOLOGIE

Vandaag echter worden overgevoelighedsreacties voor anesthetica steeds beter herkend maar goed uitgevoerde prospectieve epidemiologische studies blijven zeldzaam. Tabel 3 bundelt de beschikbare prevalentie en mortaliteitsramingen (tot 3-9%). Deze prevalentieramingen vertonen duidelijke verschillen die, althans gedeeltelijk, toe te schrijven zijn aan geografie, de vergaarde klinische gegevens en de gebruikte diagnostische technieken. Diagnostische technieken die allemaal hun intrinsieke tekortkomingen hebben. Zo kan bijvoorbeeld de diagnose van een NRL-allergie niet alleen gesteld worden door een vragenlijst, omdat deze ongeveer 15% fout-positieve antwoorden oplevert.²² Anderzijds vertonen niet alle individuen die een positieve huidtest of IgE-bepaling hebben voor spierrelaxantia daadwerkelijk symptomen bij toediening van deze geneesmiddelen. Tot ongeveer 10% van de bevolking vertoonde tijdens een preoperatieve evaluatie ofwel een positieve ofwel een twijfelachtige huidtest met spierrelaxantia²³ ofwel een sensibilisatie ten opzichte van gesubstitueerde ammoniumepitopen.²⁴

Uit verschillende studies blijkt een vrouwelijke predominantie te bestaan met betrekking tot overgevoelighedsreacties tijdens algemene narcose waarbij vrouw-manverhoudingen worden aangehaald variërend tussen 2,5:1 tot 8:1. Vermoedelijk weerspiegelt deze vaststelling de hogere dagelijkse blootstelling van vrouwen aan de immunodominante structuur van spierrelaxantia en NRL-bevattende producten. In onze eigen reeks blijkt zowel in de groep van IgE-gemedieerde reacties als de groep waarin geen duidelijke allergie aantoonbaar is een vrouwelijke predominantie te bestaan (ongeveer 68%). In de chloorhexidinegroep valt op dat het veelal oudere mannen betreft (75%).

In tegenstelling tot de oudere studies lijkt atopie volgens meer recente gegevens geen duidelijke risicofactor voor overgevoelighedsreacties tijdens algemene narcose op basis van geneesmiddelen.^{25,26} Dit is ook onze eigen ervaring.

Tabel 3. Prevalentie en mortaliteitsramingen van anafylactische en anafylactoïde reacties tijdens algemene narcose.

Periode	Land/regio	Incidentie	Mortaliteit	Referenties
1975	UK	–	4,3%	37
1981	Australië	1/5.000-1/25.000	3,4%	38
1983	Frankrijk	1/4500	–	39
1985	Nieuw Zeeland	1/1.400	–	40
1991-92	België en Frankrijk*	1/7741	–	41
1993	Australië	1/10.000-1/20.000	–	42
1994-96	Frankrijk	1/13.000	6%	43

* kinderen

KLINISCHE VERSCHIJNSELEN

De symptomen van een overgevoelighedsreactie tijdens algemene narcose kunnen zeer verscheiden zijn. Opvallend is meestal de ernst van de reactie waardoor ze zich toch enigszins onderscheidt van overgevoelighedsreacties die ontstaan buiten een algemene verdoving. Intraoperatieve overgevoelighedsreacties worden doorgaans gekenmerkt door plotselinge respiratoire en cardiovasculaire verschijnselen zoals bronchospasmen, desaturatie, hypotensie en cardiovasculaire collaps zonder prodromi. Overgevoelighedsreacties die hun oorsprong vinden buiten een algemene narcose, worden meestal gekenmerkt door meer geleidelijke reacties met huid en slijmvliezmanifestaties zoals jeuk, urticaria en angio-oedeem als initiële symptomen. Uit onze eigen reeks blijkt dat 32% van de patiënten een milde (meestal cutane) reactie vertoont terwijl ernstige (potentieel levensbedreigende) reacties worden vastgesteld in 51% van de patiënten. In 17% van de patiënten werd geen informatie betreffende de ernst van de reactie verkregen. Belangrijk daarbij is de vaststelling dat het aantonen van een IgE-gemedieerde allergie absoluut niet beperkt is tot de meer ernstige reacties. Zo kon een IgE-gemedieerde allergie aangetoond worden in ongeveer 85% van de patiënten met een ernstige reactie maar ook in bijna 60% van de patiënten met een milde (meestal louter cutane) reactie. Aanvullende diagnostiek mag dus niet voorbehouden zijn voor de meest ernstige reacties. Ten slotte zijn er enkele aanwijzingen die een IgE-gemedieerde NRL- of chloorhexidine-allergie kunnen doen vermoeden. Doordat spierrelaxantia, hypnotica en analgetica intraveneus toegediend worden, treden reacties op basis van deze geneesmiddelen veelal snel en reeds tijdens inductie op. NTL en chloorhexidine treden, als gevolg van absorptie door huid, slijmvliezen en wekedelenweefsels, doorgaans laatsttijdig op en daarbij verblijft de patiënt niet zelden al in de ontwaakruimte.

ETIOLOGIE

Tabel 1 toont de belangrijkste geneesmiddelen en andere materialen verantwoordelijk voor overgevoelighedsreacties tijdens algemene narcose. Spierrelaxantia voeren in de meeste reeksen de hitlijst der boosdoeners aan en veroorzaken tot soms twee derde van de reacties. Hoewel alle spierrelaxantia al beschreven zijn als oorzaak van een overgevoelighedsreactie tijdens algemene narcose blijkt suxamethonium, ondanks de uitgesproken structuurhomologie met acetylcholine, de belangrijkste boosdoener. Onze eigen ervaring leert dat spierrelaxantia verantwoordelijk zijn voor ongeveer 36,7% van de reacties en dat het leeuwenaandeel (78,3%) van deze reacties opgeëist wordt door het aminosteroid rocuronium op ruime afstand gevolgd door de spierrelaxantia uit de benzyliisoquinolinegroep (15%) en ten slotte suxamethonium (5,8%). 'Allergie' voor spierrelaxantia komt tien keer vaker voor bij volwassenen dan bij kinderen. De

juiste oorzaak voor dit verschil is nog onduidelijk. Aangenomen wordt dat dit verschil, althans ten dele, verklaard wordt door het minder frequente gebruik van spierrelaxantia bij kinderen enerzijds en sensibilisatie voor de quaternaire ammoniumdeterminant aanwezig in cosmetica en detergenten anderzijds. Deze laatste hypothese is echter controversieel, evenals het recent geïntroduceerde model waarbij een kruisreactiviteit geopperd wordt tussen het hoestremend opiaat folcodine en spierrelaxantia.^{27,28} Uit onze eigen ervaring blijkt dat sensibilisatie ook professioneel kan optreden waarbij anesthesisten via onder meer huidblootstelling overgevoelig worden. Kruisreactiviteit tussen verschillende spierrelaxantia wordt frequent waargenomen en berust op de verspreide aanwezigheid van de gesubstitueerde ammoniumgroepen binnen deze medicijnen. In onze eigen reeks hebben we alsnog geen enkele patiënt die gesensibiliseerd is voor aminosteroiden evenals voor benzyloquinolines. NTL-anafylaxie was vrijwel onbekend tot begin jaren tachtig. Ongeveer tien jaar later, in 1996, blijkt NRL verantwoordelijk voor 10-20% van de anafylactische reacties tijdens een algemene narcose (tabel 1). In onze reeks staat NRL op een tweede plaats en lijkt verantwoordelijk voor bijna 25% van de gevallen. Uit preliminaire data lijkt NRL terug te lopen als oorzaak van allergie tijdens algemene narcose, mogelijk als gevolg van meer strikte primaire preventiemaatregelen. Op de derde plaats van oorzaken van allergie tijdens algemene anesthesie staan de β -lactamantibiotica, in het bijzonder cefazoline. De diagnose van dergelijke cefazoline-allergie berust, bij gebrek aan een specifieke IgE-test, doorgaans op huidtests en/of BAT's. Hoewel amoxicilline en cefuroxime meestal veilige alternatieven blijken²⁹, wordt toch aanbevolen hierover aanvullende diagnostiek te verrichten. Een allergeen dat vaak over het hoofd gezien wordt, is chloorhexidine. Zo blijkt er vandaag in de grote Franse reeksen (samen ongeveer vierduizend patiënten) nog geen enkele casus gerapporteerd. In onze reeks is chloorhexidine verantwoordelijk voor ongeveer 8% van de gevallen. Bovendien is chloorhexidine alsnog het enige allergeen dat bij herhaling een allergie bij dezelfde patiënte veroorzaakte.³⁰ De diagnose van een chloorhexidine-allergie kan gesteld worden aan de hand van sIgE, huidtests en BAT.³¹

LITERATUUR

1. Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007;62(5):471-87.
2. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Anaphylaxis to muscle relaxants: rational for skin tests. *Allerg Immunol (Paris)* 2002;34(7):233-40.
3. Levy JH, Gottge M, Szlam F, Zaffer R, McCall C. Weal and flare responses to intradermal rocuronium and cisatracurium in humans. *Br J Anaesth* 2000;85(6):844-9.
4. Mertes PM, Moneret-Vautrin DA, Leynadier F, Laxenaire MC. Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections: a randomized multicenter trial in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007;107(2):245-52.

5. Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS, Vercauteren M, Lambert J, Weyler JJ, et al. Allergy to rocuronium: from clinical suspicion to correct diagnosis. *Allergy* 2011;66(8):1014-9.
6. Ebo DG, Venemalm L, Bridts CH, Degerbeck F, Hagberg H, De Clerck LS, et al. Immunoglobulin E antibodies to rocuronium: a new diagnostic tool. *Anesthesiology* 2007;107(2):253-9.
7. Ebo DG, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Stevens WJ, De Clerck LS. Analyzing histamine release by flow cytometry (HistaFlow): a novel instrument to study the degranulation patterns of basophils. *J Immunol Methods* 2012;375(1-2):30-8.
8. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, De Clerck LS, Stevens WJ. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry B Clin Cytom* 2008;74(4):201-10.
9. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Mertens CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow-assisted diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide. *Allergy* 2006;61(8):935-9.
10. Leysen J, Sabato V, Verweij MM, De Knop KJ, Bridts CH, De Clerck LS et al. The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7(3):349-55.
11. Cabanes N, Igea JM, Hoz B de la, Agustin P, Blanco C, Dominguez J et al. Latex allergy: Position Paper. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(5):313-30.
12. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 2004;34(1):137-44.
13. Ebo DG, Hagendorens MM, De Knop KJ, Verweij MM, Bridts CH, De Clerck LS et al. Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray. *Clin Exp Allergy* 2010;40(2):348-58.
14. Ebo DG, Lechkar B, Schuerwegh AJ, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Validation of a two-color flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of IgE-mediated natural rubber latex allergy. *Allergy* 2002;57(8):706-12.
15. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58(10):961-72.

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

SUMMARY

This paper summarizes the epidemiology and diagnostic management of anaesthesia-related anaphylaxis 2000-2012.

SAMENVATTING

De voorbije decennia is er een gestage toenemende rapportering geweest van overgevoelighedsreacties voor anesthetica en daaraan geassocieerde producten. De frequentie van levensbedreigende overgevoelighedsreacties tijdens algemene narcose wordt geraamd op 1/1.000 tot 1/25.000 ingrepen met een mortaliteit van 3-9%. Ruim de helft van deze reacties wordt veroorzaakt door spierrelaxantia. Daarnaast wordt een aanzienlijk aantal reacties uitgelokt door natuurlijke rubber latex (NRL) en in mindere mate ook door antibiotica, ontsmettingsmiddelen, plasmaexpanders, kleurstoffen en contrastmedia. De kliniek laat niet toe om een IgE-gemedieerde allergie te onderscheiden van een reactie ten gevolge van directe niet-specifieke vrijstelling van mediators. Bovendien

kunnen ook farmacologische bijwerkingen, waarbij het immuunsysteem niet betrokken is, optreden. Correcte aanpak van deze patiënten geschiedt multidisciplinair en vereist naast behandeling van het acute gebeuren een juiste identificatie van de boosdoener en eventueel kruisreactieve structuren aan de hand van een grondige controle van het anesthesieverslag evenals aangepaste in-vivo- en in-vitrodiagnostiek. Twaalf jaar geleden startte onze onderzoekseenheid met een systematische diagnostische benadering van perioperatieve overgevoelighedsreacties. Dit artikel schetst onze huidige aanpak en de meest relevante bevindingen in 459 patiënten. Daaruit blijkt dat een diagnose stellen niet louter voorbehouden mag zijn aan patiënten met ernstige reacties, ook bij milde reacties bestaat een reële kans om een IgE-gemedieerde aan te tonen. Verder valt op dat de nodige voorzichtigheid geboden is bij de interpretatie van de testresultaten. Ten slotte moet men bedacht zijn op dubbele sensibilisaties evenals een onderliggende mastocytose of verhoging van het basaal serum tryptase.

Allergie voor NSAID

S. Kerre

Correspondentieadres:
Stefan Kerre
E-mail: stefan@kerre.com

NSAID: DEFINITIE EN CLASSIFICATIE

NSAID's zijn geneesmiddelen die voorgeschreven worden bij de behandeling van inflammatio (koorts, pijn en zwelling) en kennen dan ook een breed verspreid gebruik. Meestal worden ze systemisch gebruikt (oraal, suppo's, im, iv) maar er bestaan ook topische vormen (voor sportletsels maar ook in de behandeling van actinische keratosen).

Hun werking berust in hoofdzaak op de acetylering van het cyclo-oxygenase (COX-enzymes) dat tromboxaan en prostaglandines genereert vanuit arachidonzuur. Deze prostaglandines spelen een rol bij het ontstaan van pijn en koorts in een ontstekingsreactie.¹

Daarnaast zijn er ook effecten ten gevolge van onderdrukking van IκB kinase activiteit resulterend in verminderde transcriptie van pro-inflammatoire cytokines.²

Er bestaan minstens twee isovormen van COX-enzymes, namelijk een COX-1 dat constitutief aanwezig is met een bepaalde basisactiviteit, die nog verder gestimuleerd kan worden door inflammatoire stimuli, en een COX-2 dat alleen tot expressie komt na stimulatie. Cox-2-remmers inhiberen enkel de induceerbare vorm van cyclo-oxygenasen en niet de fysiologische vormen zodat ze over het algemeen minder neveneffecten veroorzaken (bijvoorbeeld gastro-intestinale klachten).¹

Het al dan niet selectief inhiberen van COX-2 is een eerste basis voor classificatie van de verschillende NSAID's.

Andere classificaties berusten op hun chemische structuur (tabel 1).

OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES EN NSAID

De prevalentie van overgevoeligheidsreacties voor NSAID wordt geschat op 0,5 tot 2%.³

NSAID'S zijn verantwoordelijk voor ongeveer een kwart van de overgevoeligheidsreacties voor medicatie en behoren tot de belangrijkste oorzaken voor anafylaxie.⁴

Risicofactoren voor het ontwikkelen van overgevoeligheidsreacties zijn chronische urticaria, atopie, vrouwelijk geslacht, jeugdige leeftijd en intermitterend gebruik.^{5,6}

Overgevoeligheidsreacties kunnen op verschillende manieren ingedeeld worden, vanuit klinisch en pathofysiologisch standpunt is een indeling in acute (binnen een paar uren) en laattijdige reacties het meest nuttig.

Acute reacties

Acute reacties: kliniek

Acute reacties treden op binnen een paar uur en manifesteren zich onder de vorm van respiratoire reacties (acute exacerbatie van astma), urticaria, angio-oedeem en anafylaxis.

Men onderscheidt hierbij vier klinische presentatievormen.⁷

- Patiënten met chronisch respiratoir lijden (chronisch astma, chronische sinusitis al dan niet met nasale polyposis) die een acute astma-aanval ontwikkelen na inname van aspirine of NSAID.
- Patiënten met chronische urticaria, die een opstoot van urticaria en/of angio-oedeem ontwikkelen na inname van aspirine of COX-1-

Tabel 1. Classificatie van NSAID'S.

Niet-selectieve COX-inhibitoren	
Acetaten	Diclofenac, indomethacin, sulindac
Fenamaten	Mefenamic acid
Oxicams	Piroxicam
Propionaten	Ibuprofen, ketoprofen, naproxen
Pyrazolones	Phenylbutazone
Salicylaten	Aspirin, diflunisal
Selectieve COX-2-inhibitoren	
Relatief selectief	Meloxicam, nimesulid
Sterk selectief: Coxibs	Eerste generatie: celecoxib tweede generatie: etorcoxib, valdecoxib

inhibitoren (van verschillende chemische groepen). Sommige patiënten presenteren zich met een overgevoeligheid voor NSAID om pas in een latere fase chronische urticaria te ontwikkelen.

- Patiënten zonder een voorgeschiedenis van chronische urticaria die plots urticaria of angio-oedeem ontwikkelen bij inname van aspirine of COX-1-inhibitoren (van verschillende chemische groepen). Atopie blijkt hier een voorbeschikkende factor te zijn.

Naast een meer klassieke presentatie van urticaria en/of, angio-oedeem kunnen deze patiënten zich presenteren met een vrij karakteristiek geïsoleerd faciaal oedeem.

Hoewel ook bij deze patiënten een gelijkwaardige pathogenese met inhibitie van het COX-1 vermoed wordt, blijkt er toch soms tolerantie te bestaan voor bepaalde NSAID's.

In deze drie groepen gaat het dus om multireactors die op verschillende niet chemisch verwante NSAID's reageren, wat een farmacologisch effect doet vermoeden.

- Groep vier behelst single-reactors. Dit zijn patiënten die slechts op één (chemisch) type NSAID reageren (30% van de gevallen van overgevoeligheid voor NSAID). In dat geval behoort een IGE-gemedieerde reactie tot de mogelijkheden. Pyrazolones, diclofenac en proprionzuurderivaten zijn hiervoor de meest gerapporteerde NSAID's.⁸ Uiteraard kan men slechts van een echte single-reactor spreken indien een eerste reactie bij een multireactor uitgesloten werd, wat implicaties heeft bij de investigatie en de therapeutische aanpak (verbod voor 1 specifieke versus totaalverbod voor alle COX-1-inhibitoren).

De classificatie in deze vier groepen dient in feite nog aangevuld te worden met twee andere groepen, namelijk patiënten waarbij de inname van aspirine of NSAID een acute reactie op voeding of bij inspanning faciliteert (voeding- en inspanninggerelateerde anafylaxis), en patiënten met een systeem-mastocytosis.⁹

Acute reacties: pathofysiologie

Activatie van mastcellen ligt aan de basis van deze acute reacties.

- Dit kan via de immunologische *pathway* met specifieke IGE-antistoffen. Hier dient vooral aan gedacht te worden bij geïsoleerde reacties (of reacties beperkt tot 1 chemische groep) die vooral voorkomen bij pyrazolones, diclofenac en proprionzuurderivaten maar die in principe kunnen optreden bij alle NSAID's en zelfs paracetamol.¹⁰
- Dit kan via een farmacologisch effect, met name een verstoring van het evenwicht tussen remmende en anderzijds stimulerende factoren leidend tot mastcelactivatie. Dit verklaart meteen ook de reactie voor meerdere chemisch niet, maar farmacologisch wel verwante substanties.

Het farmacologische aangrijppingspunt voor NSAID is het arachidonzuurmetabolisme waarin vooral de cyclo-oxygenase-*pathway*, leidend tot productie van prostaatglandines en anderzijds de lipooxygenase-*pathway* leidend tot productie van cysteinyl leukotriënen een hoofdrol spelen.

Inname van NSAID leidt tot een verminderde productie van prostaglandines, in het bijzonder van PGE₂ dat een remmend effect heeft op de activatie van de mastcel en op de productie van cysteinyl leukotriënen.

Cysteinyl leukotriënen (LCT) zijn zeer krachtige inflammatoire mediators die geproduceerd worden door mastcellen, basofielen, eosinofielen en macrofagen.¹¹

Dit kan echter niet verklaren waarom dit farmacologische effect zich niet bij iedereen manifesteert, doch enkel bij voorbeschikte personen en waarom er ook binnen de groep van de multireactorpatiënten verschillende fenotypes (respiratoire versus cutane symptomen, opstoten bij chronische urticaria versus acute urticaria) bestaan.

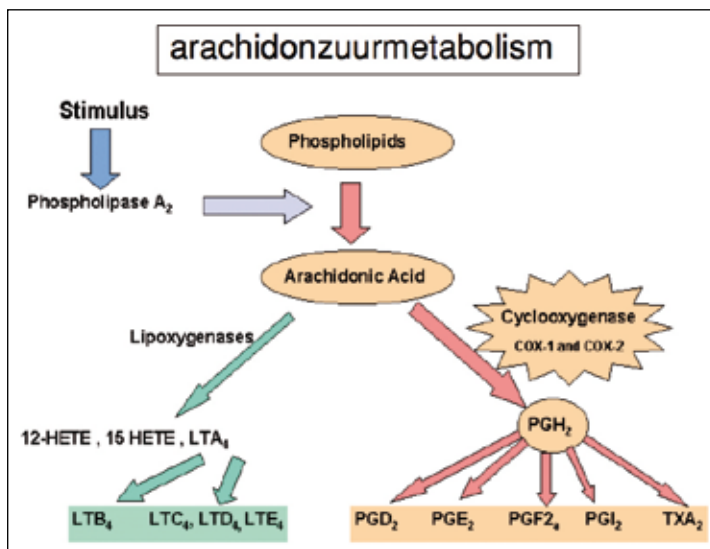
Een mogelijke verklaring hiervoor kan gevonden worden in kleine (genetisch bepaalde) verschillen die bestaan in de talrijke enzymen (meer dan vijftig) en de receptoren die deel uitmaken van de complexe arachidonzuur-*pathway*.¹²

Zo wordt een verhoogde 5-leukotriënen-C₄-synthetaseactiviteit vastgesteld bij patiënten uit de drie groepen van multireactors.¹³

Ook omgevingsfactoren (bijvoorbeeld chronische inflammatie, virale of bacteriële infecties en auto-immuniteit) kunnen een stimulerende invloed op mastcelactivatie uitoefenen en bieden mogelijk een verklaring waarom patiënten bijvoorbeeld eerder respiratoire dan wel cutane symptomen ontwikkelen.¹⁴

Acute reacties: diagnostiek

De diagnostiek moet er op gericht zijn het pathofysiologisch mechanisme te achterhalen omdat het voor de patiënt van wezenlijk belang is of hij in de



Figuur 1. Arachidonzuurmetabolisme met productie van prostaglandines en leukotriënen.

toekomst één (of één chemische) groep dan wel alle COX-1-inhibitoren dient te vermijden.

Een immunologische versus een farmacologische oorzaak kan achterhaald worden door middel van:

- De anamnese waarbij men probeert aanwijzingen te vinden voor een farmacologisch effect (bijvoorbeeld onderliggend chronische urticaria of de geschiedenis van reacties op meerdere chemisch niet-verwante NSAID's)
- Pricktesten, intradermo's zijn in principe alleen zinvol bij IGE-gemedieerde reacties. Aangezien ze weinig gestandaardiseerd zijn en er praktische problemen zijn bij het bereiden ervan riskeren ze negatief te blijven; wat een vals-negatieve immunologische test dan wel een farmacologisch effect zou kunnen betekenen.
- Rasten zijn niet gestandaardiseerd of onbestaande.
- De basofiele activatietest (BAT), gebaseerd op flow cytometrische quantificatie van de mastcel activatiemarker CD63 gemeten na incubatie van witte bloedcellen met een medicament, lijkt veelbelovend en nuttig in bepaalde omstandigheden, doch bij overgevoeligheid voor NSAID weinig zinvol.¹⁵
- Metingen van LTC₄ in de urine. De waarde hiervan kan basaal verhoogd zijn en stijgen bij provocatie met aspirine of NSAID bij patiënten met NSAID-uitgelokte chronische urticaria of bronchospasmen.¹¹
- Provocatietesten zijn in feite de enige betrouwbare testen. Naast de klassieke bezwaren tegen provocatietesten zoals het gevaar op zeer hevige reacties, stellen zich bij NSAID enkele specifieke problemen.
De klassieke provocatietest met het verdachte geneesmiddel is hier weinig zinvol omdat deze niet differentieert tussen een farmacologische en een immunologische oorzaak.

Vanuit praktisch oogpunt kan de volgende benadering zinvol zijn:

1. Bij patiënten met een onderliggend lijden (zoals chronische urticaria) of bij een duidelijk verhaal van een reactie op meerdere niet verwante NSAID'S zou men in principe onmiddellijk het gebruik van paracetamol of een selectieve COX-2-inhibitor kunnen aanraden (eventueel toch voorafgegaan door een provocatietest omdat patiënten, alhoewel zeer uitzonderlijk, hier toch nog op kunnen reageren).
2. Het grootste probleem stellen patiënten zonder chronische urticaria met een verhaal van een geïsoleerde reactie. Het kan hier immers gaan om hetzij een immunologische single-reactor of een eerste reactie bij een farmacologische multireactor. In dat geval kan men provoceren met een andere niet selectieve COX-inhibitor om het onderscheid tussen de 2 te maken.¹⁶

Acute reacties: behandeling

Behandeling van een geneesmiddeleneruptie berust op de eerste plaats op het vermijden van het oorzakelijke medicament en het aanbieden van een alternatief.

Bij NSAID dient hetzij een specifiek (chemisch verwante groep bij singlereactors) hetzij een volledig (farmacologisch, bij multireactors) verbod voor NSAID opgelegd te worden. Alternatieven voor deze patiënten zijn paracetamol of selectieve COX-2-inhibitoren.

Bij absolute nood aan aspirine of NSAID kan desensibilisatie overwogen worden.

Ook hier weer blijkt dat de klinische indeling van belang is; desensibilisatie werkt vooral bij patiënten met respiratoire klachten en blijkt minder effectief bij patiënten met chronische urticaria.¹⁷

Laattijdige reacties

Laattijdige reacties: kliniek

Reacties worden als laattijdig beschouwd indien ze optreden 24 uur na expositie. De belangrijkste huidmanifestaties hiervan zijn: de maculopapuleuze rash, veralgemeend eczeem, de *fixed* drugruptie, erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom, TEN, DRESS en AGEP.

- Maculopapuleuze rash werden reeds beschreven voor pyrazolones, diclofenac, ibuprofen en ook de COX-2 selectieve inhibitoren zoals celecoxib.¹⁸⁻²⁰
- Veralgemeend eczeem kan optreden na systeemexpositie bij een gesensibiliseerde persoon. Voorafgaandelijke sensibilisatie kan het gevolg zijn van topisch gebruik van NSAID zoals met ketoprofen of door kruisreactie zoals die bestaat tussen thiomersal en piroxicam.
- Fixed drug: NSAID'S zijn de frequentste veroorzakers hiervan.^{21,22}
- AGEP: hoewel antibiotica de voornaamste veroorzakers zijn van een AGEP, zijn er meldingen hierover op celecoxib, nimesulide, ibuprofen en paracetamol.²³⁻²⁵
- EEM, SJ, TEN worden slechts uitzonderlijk uitgelokt door NSAID. Het risico bij oxicams ligt hoger. Deze reacties treden meestal op bij oudere patiënten, vrouwen en binnen de eerste maand na het opstarten van de medicatie.^{26,27}
- DRESS werd reeds beschreven voor aspirine, phenylbutazones en celecoxib.²⁸⁻³⁰
- Daarnaast werden ook associaties beschreven met lineaire IGA, erythema nodosum, lichenoïde drugruptiesserumziekte, sweetsyndroom, vasculitis, drug induced lupus en psoriasis alopecia, pseudoporfyria (naproxen en rofecoxib) en foto-overgevoeligheid (naproxen of ketoprofen bij voorafgaandelijke cutane sensibilisatie).³¹⁻³³

Laattijdige reacties: pathofysiologie

Laattijdige reacties zijn T-celgemedieerde type 4-reacties waarbij de finale klinische presentatie afhangt van de belangrijkste effectorcellen (monocyten, eosinofielen, CD4- en CD8-lymfocyten en neutrofielen).³⁴

Recente literatuur toont aan dat bij een DRESS reactivatie van herpesinfecties van belang is in de pathogenese.³⁵

Laattijdige reacties: diagnostiek

- Herkenning van de kliniek en een goede anamnese liggen zoals steeds aan de basis van een correcte diagnostiek.
- Aangezien het om laattijdige reacties gaat is de patchtest de aangewezen tool in in-vivodiagnostiek. De betrouwbaarheid van patchtesten hangt af van praktische aspecten (het tijdstip van uitvoeren, de bereiding van de patchtest, ...), het oorzakelijke medicament en het type reactie.

De praktische aspecten van patchtesten bij medicamenteuze erupties werden uitvoerig beschreven door Barbaud.³⁶

In het geval van fixed drugeruptions is het belangrijk de patchtest uit te voeren op de plaats van de eruptie.

Bij NSAID blijkt de patchtest betrouwbaar in het geval van nimesulide, piroxicam en etoricoxib. Publicaties over irritatieve patchtestreacties op celecoxib wijzen op het gevaar van vals positieve testen.³⁸

Uiteraard dient er ook rekening gehouden te worden met vals-negatieve reacties.³⁹

Het risico op het uitlokken van reacties blijkt zelfs bij de meest hevige drugeruptions eerder klein te zijn, waardoor patchtesten als veilig kunnen worden beschouwd.³⁹

- Provocatietesten kunnen gepaard gaan met een hoog risico op hevige reacties en dienen slechts bij uitzondering gebruikt te worden.
- Hoewel de lymfocytentransformatietest de aangewezen test is voor in-vitrodiagnostiek in het geval van laattijdige reacties, en reeds succesvol gebruikt bij reacties op celecoxib, blijft de praktische uitvoering moeilijk en controversieel.⁴⁰

Laattijdige reacties: behandeling

Vermijden van het oorzakelijke medicament is de voornaamste conclusie bij drugeruptions.

Hoewel theoretisch kruisreacties mogelijk zijn binnen dezelfde chemische groep, blijkt dit in de praktijk niet steeds het geval.⁴¹

Voor de coxibs zijn er tegenstrijdige resultaten in verband met potentiële kruisreacties met sulfonamides.⁴²

LITERATUUR

1. Rijkers GT, Kroese FGM. *Immunologie*. Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
2. Mortaz E, Redegeld FA, Nijkamp FP, Engels F. Dual effects of acetylsalicylic acid on mast cell degranulation, expression of cyclooxygenase-2 and release of pro-inflammatory cytokines. *Biochem Pharmacol* 2005;69(7):1049-57.
3. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34(10):1591.
4. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33(8):1033-40.
5. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(1):101-6.
6. Strom BL, Carson JL, Morse ML, West SL, Soper KA. The effect of indication on hypersensitivity reactions associated with zomepirac sodium and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1987;30(10):1142-8.
7. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy* 2011;66(7):818-29.
8. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(4):293-7.
9. Nakamura K, Inomata N, Ikezawa Z. Dramatic augmentation of wheat allergy by aspirin in a dose-dependent manner. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(5):712-3.
10. Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159(1):60-4.
11. Schäfer D, Maune S. Pathogenic Mechanisms and In Vitro Diagnosis of AERD. *J Allergy* 2012;1-18.
12. Cornejo-García JA, Jagemann LR, Blanca-López N, et al. Genetic variants of the arachidonic acid pathway in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute urticaria. *Clin Exp Allergy* 2012;42(12):1772-81.
13. Sánchez-Borges M, Acevedo N, Vergara C, et al. The A-444C polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene is associated with aspirin-induced urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19(5):375-82.
14. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome: a multicenter study. II. Basophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its impact on pathogenesis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20(1):39-57.
15. Leysen J, Sabato V, Verweij MM, De Knop KJ, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol* 2011 May;7(3):349-55.

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

Role of skin tests in reactions to contrast media and severe cutaneous adverse drug reactions

A. Barbaud

Dermatology Department, University Hospital of Nancy, Pole des spécialités médicales, Université de Lorraine, Brabois Hospital, Vandoeuvre les Nancy, France

Correspondence:

*Prof. Annick Barbaud MD, PhD
University Hospital of Nancy
Dermatology Department, Pole des spécialités médicales
Université de Lorraine
Brabois Hospital
6 rue du Morvan
Vandoeuvre les Nancy- 54500-
France
E-mail: a.barbaud@chu-nancy.fr*

SKIN TEST AND SEVERE ADVERSE DRUG REACTIONS

Drug patch tests (PTs) can reproduce delayed hypersensitivity to drugs and entail a moderate re-exposure of patients to offending drugs. Recently, a French multicenter study has been done in order to determine the value of PTs for identifying the responsible drug in severe cutaneous adverse drug reactions (SCAR) such as acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN). Patch tests were conducted on patients referred for DRESS, AGEP, or SJS/TEN within 1 year following their SCAR. All drugs administered in the 2 months prior and the week following the onset of the SCAR, were tested. Among 134 included patients (48 males, 86 females, mean age: 51.7 years) positive drug PTs were obtained to 24 different drugs, in 64% (46/72) of patients with DRESS, 57.8% (26/45) of those with AGEP, and 23.5% (4/17) of those with SJS/TEN, with only one relapse of AGEP. The value of PTs depended on the type of drug and the

type of SCAR (e.g., carbamazepine was positive in 11/13 DRESS cases but 0/5 SJS/TEN cases). PTs were frequently positive for betalactams (22 cases), pristinamycin (11 cases) and in DRESS with pump proton inhibitors (5 cases), but usually negative for allopurinol and salazopyrin. In 18 DRESS patients, 8 patients had virus reactivation and positive PTs. In DRESS multiple drug reactivity was frequent (18% of the cases), with patients remaining sensitized many years later. In non severe cutaneous adverse drug reactions, multiple drug reactivity was found in only 7 of 1925 (0.3%) cases PTs are useful and safe for identifying agents inducing SCAR.

For AGEP, drug PTs seem to be of value, as they were positive in 26/45 (58%) cases in the french study and 7/14 cases in Wolkenstein et al.¹ PT seem to be safe as they re-induced a rash in only one of our cases and in one previously reported similar case possibly due to paracetamol.

In DRESS, drugs can enhance reactivations of the herpes virus family but drug sensitization can also occur. Hypersensitivity does exist in DRESS and drug PTs are of value in DRESS as they were positive in 64% of cases, a higher percentage than that reported in Portugal (32%) among 56 patients with DRESS tested using the same method as ours but mainly with antiepileptic drugs or allopurinol.² The value of patch testing varies according to the implicated drug. PT appeared to be unhelpful in cases of SCAR due to salazopyrin and allopurinol, not yielding any positive results. We recommend performing patch tests at least 6 months after the onset of DRESS.

PTs do not appear to be very sensitive for SJS/TEN since only 2 of 22 patients tested by Wolkenstein et al.³ and 4 of 17 French patients tested had positive drug PT. Lin et al. obtained 10 positive PTs in 16 SJS/TEN patients for carbamazepine.⁴ Klein et al. obtained positive PTs when cotrimoxazole was tested on cutaneous sites previously affected by necrolysis whereas drug PTs performed on other,

less affected skin sites remained negative, but in the French study we did not observe any differences in testing skin areas that were or were not previously involved.⁵

In severe drug reactions prick tests can be done because they can rarely, have delayed positive results with infiltrated and erythematous reactions as reported in patients with DRESS.

IDTs in SJS, TEN, leucocytoclastic vasculitis or DRESS are normally not recommended. Patients with DRESS are sensitive to IDT that have been reported to induce immediate or delayed relapses of the CADR. Absolutely forbidden in case of SJS/TEN they have been done in some case in DRESS only for drugs that had a low imputability and were necessary for the patient.

In the French multicenter study IDTs with delayed readings were useful for determining the responsible drug in patients with AGEP and negative PTs, as 5 of 6 cases had delayed positive results. A European standardization for IDT is in process with the European network for Drug allergy and it will be recommended to perform IDT in injecting 0.02 ml.

IODINATED CONTRAST MEDIAS

Even the newer generation iodinated contrast medias (ICM) cause immediate and nonimmediate reactions in about 1–3% of applications. A history of allergy is observed in 62% or 49% of respectively immediate or delayed reactions. In immediate hypersensitivity reactions urticaria, angioedema or collapse can occur. Delayed (time to onset between one hour to one week) hypersensitivity reactions to ICM are reported in 1 to 3% of the patients. Their clinical features are mainly macular or maculopapular exanthema, generalized erythema and less frequently pruritus, pompholyx, palmar scaling with or without erythema, exfoliative dermatitis and acute generalized exanthematous pustulosis. From contrast media-specific T cell clones, 2 different mechanisms have been recognized for recognition of ICM by specific human T cells: processing-dependent and -independent pathways.⁶ Dendritic cells are involved in the recognition and cell presentation of ICM in sensitized patients.⁷

The epitopes involved in hypersensitivity to ICM are unknown and are believed to be a reaction generated against the ICA molecule itself, not iodine. In order to determine if there is any hypersensitivity to iodine in patients with a history of reactions to ICM, iodine was given in 19 cases with a good tolerance in 16 patients.⁸ In most cases, more likely the ICM molecules and not iodine are the eliciting compounds.

Skin tests (PTs, pt and IDT) seems to be specific with ICM (96% to 100%). From a European multicenter study, in immediate reactors positive skin tests were observed in 32 of 122 patients (26%; 95%CI: 18–34%) and in delayed reactors in 37/98 patients (38%; IC95 : 28–47%).⁹ Positive skin tests

were observed in 32 of 122 patients with immediate reaction (26%; 95%CI: 18–34%). Only 4 of the 122 patients had positive prick tests. Intradermal tests were positive in 30/121 patients (25%) when read after 20 min and in 3/121 patients (2.5%) when read after 10–24 h. In delayed reactions patch tests were positive in 22+/79 patients tested (28%), prick tests (with delayed positive results) in 3 cases and delayed positive reactions were observed on Day 1 or 2 in 31/98 IDT (32%).

Patch tests and prick tests can be done with the usual concentration. IDT can be done with a 300 to 320 mg Iode/ml.

The negative predictive value of skin tests remains to be determined. In 2004, we reported 5/12 cases with negative skin tests but positive reintroduction.¹⁰ Among 30 patients the negative value of skin tests was 89.6 (IC 95% 79.3–100).¹¹ Among 69 patients with negative skin tests and negative readministration at 1/10 of the use concentration the long term negative value could be evaluated in 22 cases and was 91%.¹² In patients with negative skin tests the relapse, when occurring, was never severe. In another study among twenty-nine patients re-exposed to ICM after negative skin tests, only two patients presented a mild reaction during ICM re-injection: one immediate (generalized urticaria lasting for 3 days) and one non-immediate maculo-papular reaction.¹³

Chemical structures lead to subclassify ICM in 4 groups:¹⁴ ionic tri-iodinated ICM (or ionic monomer *e.g.* sodium and meglumine ioxitalamate); non ionic tri-iodinated ICM (or nonionic monomer *e.g.* imeprol, iopamidol, iohexol, iobitridol), ionic hexa-iodinated ICM (or ionic dimer *e.g.* sodium et méglumine ioxaglate) and non ionic hexa-iodinated ICM (nonionic dimer *e.g.* Nonionic dimer iodixanol). Cross-reactivity to ionic and/or non ionic ICM is not rare and was observed in 11/22 patients with delayed reactions (MPE in 20 cases and face edema in 2 cases) with positive patch tests or IDT with iodixanol.¹⁵ Iobitridol could be a safe alternative in iodixanol allergic patients, but skin tests followed by provocation tests are still needed as in the same study 1 had delayed positive IDT and 2 positive readministration.

We will also report our recent results.¹⁶ Among 340 patients tested with ICM, 90 (26%) had positive skin tests or readministration (with 1/10 of the usual dose). Six patients (3 with immediate and 3 with delayed reactions) had a positive readministration, the negative predictive was 94%. Cross reactions between ICM groups were observed in 54 % of patients without any link with chemical structures.

REFERENCES

Opvraagbaar bij auteur (bij het ter perse gaan van dit nummer nog niet aangeleverd).

SUMMARY

Patch tests are safe and useful for identifying agents in acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and DRESS but not in toxic epidermal necrolysis. Their value seems low with salazopyrine or allopurinol but good with betalactams, pristinamycin, carbamazepine or proton pump inhibitors. Multiple drug reactivity is frequent in DRESS. Patch tests and IDT with iodinated contrast

medias are positive in 31% of the cases and their negative predictive value is 90%.

KEYWORDS

acute generalized exanthematous pustulosis – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – iodinated contrast medias

Reacties van de huid bij chemotherapie

C. van Montfrans¹, H.M.W. Verheul²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Internist-Oncoloog, Afdeling medische oncologie, VU medisch centrum CCA, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. Catherine van Montfrans

E-mail: c.vanmontfrans@vumc.nl

Bij de behandeling van kanker met chemotherapie zijn snel delende cellen het doelwit. De huid, haarfollikels en nagelmatrix worden vanwege hun snel delende cellen echter ook vaak beïnvloed door chemotherapie. De meest voorkomende reacties zijn minder ernstige, maar voor patiënten soms vervelende bijwerkingen zoals alopecia en hyperpigmentatie, maar ook ernstige bijwerkingen zoals het hand-voetsyndroom, bestralingsreacties, fotosensitiviteit en nagelveranderingen. In het algemeen begeleiden internist-oncologen patiënten zelf voor deze bijwerkingen. Soms moet de chemotherapie echter vanwege de ernst van de bijwerkingen van de huid worden aangepast. Om deze bijwerkingen optimaal te behandelen is het in deze situaties belangrijk om een dermatoloog te consulteren. In dit beknopte overzicht bespreken wij bovengenoemde huidreacties en hun mogelijke behandeling. Voor een beschrijving van de huidafwijkingen bij doelgerichte medicijnen tegen kanker (onder andere gemetastaseerd melanoom) verwijs ik naar ons recente artikel in dit tijdschrift¹ en naar het artikel van S. Segaert in dit nummer (zie pagina 229).

ALOPECIA

Alopecia is de meest voorkomende bijwerking van de huid bij chemotherapie. De snel delende kera-

tinocyten van de haarfollikels worden geremd. Dit resulteert in dunne en kwetsbare haren of haarverlies. Omdat de terminale haarfollikels op de scalp het snelste haren vormen zijn zij meer aangedaan dan de langzamer groeiende haren van de wenkbrauwen, wimpers, oksels en pubisregio. Deze alopecia is meestal reversibel na staken van de chemotherapie, echter permanente alopecia komt voor.² Vaak is er wel een verandering van kleur of textuur, bijvoorbeeld van steil naar krullend haar. Ondanks de impact van haarverlies op patiënten krijgen zij vaak niet meer counseling dan het advies om van tevoren een pruik of andere hoofdbedekking aan te schaffen. Via de stichting 'Goed verzorgd beter gevoel' (<http://www.lookgoodfeelbetter.nl>) kan allerlei informatie en advies worden ingewonnen. In het verleden is getracht de alopecia te voorkomen met onder andere scalptourniquets en lokaal vitamine D. Hypothermie met ijspacks ter preventie van haarverlies lijkt het meest veelbelovend en werd aanbevolen in een systematische review uit 2008.³ Hypothermie zou kunnen werken door vertraging van het celmetabolisme in de scalp of door vermindering van de bloedperfusie en dus chemotherapie-afgifte. Het is nog onduidelijk of deze behandeling werkelijk bijdraagt tegen haarverlies en men kan zich zelfs afvragen of het de gunstige werking van chemotherapie lokaal tegengaat. Om teruggroei van haar te stimuleren lijkt vooral lokaal minoxidil 2% effectief. Dit moet tweemaal daags tijdens en tot vier maanden na de chemotherapie gebruikt worden.⁴ De dermatoloog wordt over deze bekende bijwerking zelden tot nooit geconsulteerd. De noodzaak voor onderzoek naar een betere behandeling van alopecia is echter duidelijk aanwezig. Zeker met de komst van Hedge-Hog-inhibitoren voor uitgebreide basaalcelcarcinomen die ook alopecia geven, wordt deze bijwerking voor dermatologen nog relevanter.

HYPERPIGMENTATIE

Hyperpigmentatie wordt door enkele chemotherapeutica veroorzaakt, zoals bleomycine en capecitabine. Dit zou kunnen ontstaan door een toegenomen productie van melanine, door een verminderde epidermale turn-over met een verlengd contact tussen melanocyten en keratinocyten of secundair door een postinflammatoire pigmentincontinentie. De hyperpigmentatie kan lokaal aanwezig zijn op de plaats van het infuus, op de handpalmen, voetzolen maar ook meer diffuus zoals bij behandeling met bisulfan (de 'bisulfan-tan').⁵ Ook de mucosa of de nagels kunnen aangedaan zijn met longitudinale of transversale strepen. Bij fluorouracil kunnen donkere strepen ontstaan op de huid boven het verloop van de ader waar de chemotherapie is toegediend, zonder dat er sprake was van extravasatie of een flebitis. Een bijzondere vorm van hyperpigmentatie is de flagellaat dermatitis bij bleomycinebehandeling. De hyperpigmentatie is vaak niet reversibel, heeft geen lichamelijke consequenties, maar kan als erg stressvol worden ervaren door patiënten. Incidenteel kan men afhankelijk van de ernst en de wens van de patiënt overwegen de behandeling aan te passen, maar alleen in uitzonderlijke situaties. Verder dient het spontane beloop afgewacht te worden, kan camouflage toegepast worden via een huidtherapeute en moet de patiënt voorzichtig zijn met zonexpositie.

HAND-VOETSYNDROOM

Het hand-voetsyndroom (HFS), ook bekend als palmar-plantair erythrodysesthesie, bestaat uit een pijnlijk erytheem van de gehele handpalmen en voetzolen.⁶ Ook intertrigineuze gebieden kunnen zijn aangedaan. Het begint vaak met gevoeligheid bij aanraking of paresthesie met erytheem en oedeem. Later kan er vervelling optreden met veel pijn, waardoor het gebruik van voeten en handen ernstig belemmerd kan worden. Doxorubicine, cytarabine, docetaxel en fluorouracil kunnen dit syndroom veroorzaken. Het pathomechanisme berust op een toxische werking met histologisch necrose van keratinocyten: het HFS is afhankelijk van de dosis chemotherapie en de duur van expositie. Mogelijk wordt het chemotherapeutikum uitgescheiden door de zweetklieren. Meestal is het HFS snel reversibel na het staken van de behandeling. Een persisterende dysesthesia of erytheem kan blijven bestaan. Het HFS dat gezien wordt bij de doelgerichte tyrosinekinaseremmers zoals sunitinib en sorafenib onderscheidt zich van het 'klassieke' HFS doordat het met name op drukplaatsen ontstaat, niet op de dorsale zijde, gepaard gaat met eeltvorming en minder paresthesie geeft. Ter preventie wordt patiënten geadviseerd om mechanische stress te voorkomen zoals druk (lange wandeling), frictie (te strakke schoenen) en hitte. Voor het starten dienen de handen en voeten geïnspiceerd te worden om predisponerende factoren zoals hyperkeratose, mycose, eczeem en drukplaatsen te identificeren en te behandelen.

De volgende behandelingen van het HFS zijn beschreven: koelen 3-4xdd; lokale corticosteroiden min. klasse III; lokaal DMSO bij doxorubicine; vitamine E (300 mg oraal/dag) bij docetaxel of capecitabine en pyridoxine (vitamine B6) 50-300 mg/dag zou preventief werken.⁷ Doordat het HFS de kwaliteit van leven aanzienlijk kan verslechteren is een verlaging van de dosis en onderbreking van de behandeling soms noodzakelijk.

BESTRALINGSSENSITIVITEIT EN RECALL

Sommige chemotherapeutica kunnen de huid gevoeliger maken voor bestraling. Hierover spreekt men als een huidreactie < 7 dagen na het staken van de bestraling ontstaat. Daarnaast kan ook een zeldzamer reactie optreden, het zogenaamde recallfenomeen.⁸ Weken tot jaren na een bestraling (in ieder geval > 7 dagen erna) ontwikkelt zich tijdens de toediening van chemotherapie een acute radiatiedermatitis. Ter plaatse van het eerder bestraalde gebied treedt een maculopapuleus erytheem op met vesikels en vervelling/desquamatie. Het is niet mogelijk te voorspellen welke patiënt op welk chemotherapeutikum gaat reageren. Een tweede behandeling geeft niet altijd opnieuw een reactie. Andere medicijnen zoals sommige antibiotica, tuberculostatica en de nieuwe doelgerichte medicijnen kunnen ook een recallfenomeen geven.⁹ Over het pathomechanisme zijn diverse hypothesen geformuleerd. Mogelijk ontstaat het door bestralingseffecten op de microvasculatuur of veranderde immunologische reacties van de huid. Behandeling bestaat uit het staken van het veroorzakende geneesmiddel, met daarnaast zo nodig symptomatische (wond)behandeling, infectiepreventie, koelen en/of lokale corticosteroiden. Fibrose, atrofie en teleangiëctasieën kunnen overblijven als restverschijnsel. Het risico op een recallreactie kan beperkt worden door de laagst mogelijke stralingsdosis te geven en het interval tussen het einde van de bestraling en het starten van de chemotherapie zo groot mogelijk te laten zijn.

FOTOSENSITIVITEIT

Ultraviolet (UV) licht kan in combinatie met chemotherapie soms leiden tot fotosensitiviteit. Dit geldt vooral voor medicijnen die niet fotostabiel zijn, zoals dacarbazine.¹⁰ Ook een zogenaamde fotorecallreactie is beschreven voor methotrexaat. Preventie bestaat uit beperking van zonexpositie en het dragen van beschermende kleding. Tevens wordt geadviseerd om fysische zonnebrandmiddelen (zinkoxide, titaniumdioxide) met een *sun protection factor* (SPF) van minimaal 30+ te gebruiken. Deze dienen bij voorkeur een half uur voor zonexpositie aangebracht te worden en nadien elke twee uur (zie ook de folder *Zonlicht en de huid: verstandig omgaan met de zon*: <http://www.huidarts.info>). Het veroorzakende geneesmiddel dient gestaakt te worden indien de reactie ernstig is. De symptomatische behandeling is als bij de bestralingsdermatitis.

NAGELVERANDERINGEN

Nagelveranderingen komen vaak voor bij de behandeling met chemotherapie: het meest frequent wordt pigmentatie gezien drie tot acht weken na het starten van de chemotherapie (vooral bij combinatietherapie).¹⁰ De oorzaak ligt waarschijnlijk in de stimulatie van melanocyten in de nagelmatrix onafhankelijk van ACTH, MSH en UV-licht. Daarnaast komen transversale groeven regelmatig voor, door cyclische schade aan de nagelmatrix tijdens de chemotherapiebehandeling, met daarna weer herstel. Deze groeven, zachtere nagels en loslaten van de gehele nagel wordt eigenlijk alleen gezien bij patiënten die wekelijks met docetaxel behandeld worden (tot bij 30-40%). De nagelafwijkingen zijn over het algemeen reversibel binnen enkele maanden na het staken van de chemotherapie. Er zijn geen goede opties ter preventie of behandeling. Bij pijn kan de dosis verlaagd worden.

CONCLUSIE

De behandeling met chemotherapie geeft vaak reacties van de huid, haren en nagels. De dermatoloog moet deze herkennen en kunnen onderscheiden van reacties op andere geneesmiddelen zoals antibiotica en analgetica en van andere dermatologische aandoeningen. Hij moet adviezen over preventie en behandeling kunnen geven, rekening houdend met de psychologische en fysieke belasting van de huidafwijking voor de patiënt. Aan de dermatoloog kan gevraagd worden of een chemotherapeuticum al dan niet gestaakt moet worden. Voor elke individuele patiënt dient de dermatoloog samen met de internist-oncoloog de risico's van dosisverlaging of staken van de behandeling af te wegen.

LITERATUUR

1. Dalen E van, Galimont-Collen A, Koldenhof JJ, et al. Behandeling van huidafwijkingen bij doelgerichte medicijnen in de oncologie *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2012;22(05):289-98.
2. Yeager CE, Olsen EA. Treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Dermatol Ther* 2011;24:432-42.
3. Lofti-Jam K, Carey M, Jefford M, et al. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5618-29.
4. Duvic M, Lemak NA, Valero V, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *JAAD* 1996;35(1):74-8.
5. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Current Opinion in Oncology* 2002;14:212-6.
6. Degen A, Alter M, Schenck F, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management. *JDDG* 2010;8:652-61.
7. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Anti-neoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:225-34.
8. Burris HA, Hurtig J. Radiation Recall with Anticancer Agents. *The Oncologist* 2010;15:1227-37.
9. Levy A, Hollebecque A, Bourcier C, et al. Targeted therapy-induced radiation recall. *Eur J Cancer* 2013; Jan 8. Epub ahead of print.
10. Ulrich J, Hartmann JT, Dörr W, Ugurel S. Skin toxicity of anti-cancer therapy *JDDG* 2008;959-75.

TREFWOORDEN

chemotherapie – bijwerkingen huid – huidtoxiciteit

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Nieuwe antikankergeneesmiddelen die de huid treffen

S. Segaert

Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ Leuven, België.

Correspondentieadres:

Siegfried Segaert

UZ KUL – St Rafaël

Dienst Dermatologie

Kapucijnenvoer 33

B3000 Leuven

België

E-mail: Siegfried.Segaert@med.kuleuven.be

Het laatste decennium hebben talrijke nieuwe antikankergeneesmiddelen hun intrede gemaakt in de oncologie. Meestal gaat het om zogenoemde *targeted therapies*. Enerzijds betreft dit parenteraal toegediende eiwitgeneesmiddelen of biologics die gebruikmaken van de specificiteit van een antistof of een receptor ten aanzien van één welbepaald extracellulair doelwit. Anderzijds is er een aantal kleine perorale moleculen die op een specifieke manier het ATP-bindingsdomein van een specifiek kinase remmen als onderdeel van een intracellulaire signaaltransductiecascade. Met de accuratesse van een telegeleide bom schakelt een *targeted therapy* één welbepaald eiwit uit zonder *collateral damage*. Het logische gevolg is dat niet alleen de werking van het geneesmiddel maar ook de nevenwerkingen mechanismegebaseerde of *on-target* effecten zijn. Als het betreffende doelwit ook een belangrijke functie vervult in de huid zal het remmen ervan resulteren in huidafwijkingen. Dit manuscript spitst zich toe op een aantal nieuwe antikankergeneesmid-

delen die de huid treffen: EGFR-inhibitoren, multi-kinase-inhibitoren en mTOR-inhibitoren.

Nieuwe geneesmiddelen voor gemetastaseerd melanoom worden buiten beschouwing gelaten omdat deze aan bod komen in een ander manuscript in dit themanummer (zie pagina 225).

EGFR-INHIBITOREN

EGFR-inhibitoren bestaan zowel in de vorm van parenteraal toegediende monoklonale antistoffen (bijvoorbeeld Cetuximab [Erbix[®]], panitumumab [Vectibix[®]] als orale tyrosine kinase-inhibitoren specifiek voor EGFR [bijvoorbeeld gefitinib [Iressa[®]], erlotinib [Tarceva[®]] of niet-specifiek voor EGFR [bijvoorbeeld lapatinib [Tyverb[®]], vandetanib].¹ Hoewel EGFR-inhibitoren niet de ernstige systemische neveneffecten van klassieke chemotherapie met zich meebrengen, veroorzaken ze bijna steeds een karakteristieke classespecifieke huidtoxiciteit.²⁻⁵ Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor diverse vaste kankers zoals coloncarcinoom, hoofd- en halskanker, longkanker en borstkanker.

Kliniek

Binnen de eerste twee weken na de start van de behandeling treedt er een acneïforme eruptie op, bestaande uit folliculaire papels en pustels zonder voorafgaande comedonen/meeëters, in de huidgebieden die rijk zijn aan talgklieren, vooral in het gelaat (neus, wangen, voorhoofd), de nek, de scalp, de schouders, de borst en de bovenrug (figuur 1).²⁻³ Soms is de uitslag jeukend maar gevoeligheid en



Figuur 1. Ernstige acneïforme eruptie bij een colorectale kankerpatiënt na twee weken panitumumab.

Tabel 1. Therapeutische aanbevelingen voor de belangrijkste huideffecten van EGFR-inhibitoren.¹⁸

Huidverandering	Therapeutische aanbeveling
	Algemene maatregelen: - zonprotectie - gebruik bad/doucheolie, lauw water - emollientia voor armen, benen, handen
Acneïforme eruptie	Mild: metronidazolcrème 2/d Matig: metronidazolcrème 2/d minocycline 100 mg/d Ernstig: kompressen met zoutoplossing 2/d metronidazolcrème tot 5/d minocycline 200 mg/d eventueel dosisaanpassing of onderbreking van de EGFR-inhibitor cetirizine 10 mg/d bij jeuk cefuroxim axetil 500 mg 2/d bij <i>Staph. aureus</i> surinfectie
Xerosis Eczeem Kloven	Emollientia Zwakke tot matig sterke lokale steroïden Propyleenglycol 50% in water 30 minuten onder occlusie 1/d Salicylzuur 10% in vaseline 1/d
Nagelwalontsteking	Antiseptisch badje 2/d Pasta met krachtig steroïd, antisepticum en antimycoticum 2/d

branderigheid van de gelaatshuid komen ook vaak naar voren. De uitslag ontstaat al enkele dagen na de start van de behandeling, bereikt een maximum na drie weken en dooft dan zeer geleidelijk uit met soms mildere opstoten bij elk infuus. De uitslag is aanwezig bij meer dan 80% van de patiënten en neemt een ernstige vorm (graad III) aan bij ongeveer 10%. De letsels zijn doorgaans steriel (geen infectie met bacteriën, schimmels of virussen) alhoewel surinfectie met *Staphylococcus aureus* een vaak voorkomende complicatie is.²

Xerosis of droogte van de huid is een ander kenmerk van patiënten onder behandeling met EGFR-inhibitoren, gewoonlijk optredend 1 à 2 maand na de start van de behandeling. Vooral de ledematen en de huid die tevoren aangetast was door acneïforme uitslag, zijn hiervoor gevoelig. De xerosis kan niet alleen uitmonden in eczeem maar ook in pijnlijke huidkloven.²

Een aantal patiënten ontwikkelt nagelwalontsteking na één of meerdere maanden behandeling. In ernstige gevallen ontstaan hierbij pyogene granulomen met een klinisch beeld dat erg lijkt op een ingegroeide teennagel (figuur 2). Ook deze ontsteking is in wezen steriel maar vaak zal bacteriële surinfectie optreden.²

Bij langdurige therapie merken we ook karakteristieke veranderingen van de haren: lange, gekrulde wimpers (figuur 3), stugge wenkbrauwen, ietwat haarverlies op de scalp, traag groeien van de baard.^{2,4,5}

Minder gekende effecten op de huid zijn hyperpigmentatie – vooral op zonblootgestelde en tevoren aangetaste huid – en teleangiëctasieën, gedilateerde bloedvaatjes van de huid die vooral samen met de acneïforme eruptie ontstaan.²



Figuur 2. Nagelwalontsteking met pyogeen granuloomvorming na vier maanden cetuximab.



Figuur 3. Lange, gekrulde wimpers na acht maanden cetuximab.

De slijmvliezen van mond, neus, vagina en ogen voelen droog aan. Orale aftosis en conjunctivitis komen soms voor.^{3,6}

Pathofysiologie

Het onderliggende mechanisme van de huidveranderingen uitgelokt door EGFR-inhibitoren is slecht gekend maar lijkt mechanismegebaseerd en geassocieerd aan de inhibitie van EGFR in de huid en haar aanhangsels.^{2,7} Hiervoor zijn verschillende argumenten:

1. Alle geneesmiddelen die EGFR remmen, veroorzaken gelijkwaardige huidafwijkingen, of het nu gaat om antistoffen of tyrosinekinase-inhibitoren, specifieke EGFR-inhibitoren of multispecifieke tyrosinekinase-inhibitoren zoals lapatinib of vandetanib. Trastuzumab, een monoklonale antistof die de verwante HER-2-receptor maar niet EGFR als doelwit heeft, veroorzaakt echter geen huidafwijkingen.^{2,7}
2. De huideffecten zijn dosisgebonden.^{2,7}
3. De intensiteit van de acneïforme eruptie is gecorreleerd met het antitumor effect. De ernst van de huiduitslag kan dus als een soort surrogaat farmacodynamische merker fungeren.^{2,7}
4. Transgene muizen waarbij de EGFR in de huid wordt uitgeschakeld, vertonen gelijkwaardige symptomen met name folliculitis, droogte van de huid en lange snorharen.^{2,7}
5. Lokaal vitamine K₁, een fosfatase-inhibitor, voorkomt inactivatie van de EGFR in de huid en meteen ook de acneïforme eruptie.⁸

Behandeling

Ondanks het feit dat deze huidsymptomen niet levens- of gezondheidsbedreigend zijn, hebben ze vaak een ernstige impact op de levenskwaliteit van de patiënt en brengen de therapietrouw van de oncologische behandeling in gevaar.^{9,10} Daarom is het van belang de patiënt vooraf in te lichten over deze huidafwijkingen, preventieve maatregelen te treffen en te behandelen waar nodig. In tegenstelling tot een klassieke toxicodermie waarbij het oorzakelijk geneesmiddel gestopt wordt, is dermatologische behandeling van een EGFR-inhibitorgerelateerde huidtoxiciteit ondersteunend en erop gericht om het anti-kankermedicijn zo lang mogelijk voort te zetten.¹⁰ Tot op vandaag gebeurt de behandeling van deze huideffecten voornamelijk op empirische basis^{2,4,5,9-12} aangezien gecontroleerde studies zeldzaam blijven.¹³⁻¹⁶

Als algemene maatregelen vermelden we zonprotectie¹⁶ evenals het gebruik van hydraterende crèmes en persoonlijke hygiëne met badolie, overvette zeep en lauw water om uitdroging te voorkomen.¹⁰ Milde gevallen van acneïforme uitslag kunnen behandeld worden met metronidazolcrème of -gel (normaliter een anti-rosaceabehandeling).¹⁰ Topische antiacne-behandelingen zoals erythromycine, clindamycine en benzoylperoxide vormen een alternatief maar zijn agressiever en drogen de huid meer uit.¹⁰ Topische calcineurine-antagonisten (tacrolimus en pimecrolimus) zijn niet werkzaam¹³ en te irriterend voor de

overgevoelige huid van deze patiënten.¹⁰ Lokale retinoiden (adapaleen, tazaroteen) zijn eveneens te irriterend¹⁴ en missen een rationale door de afwezigheid van comedonen.¹⁰ Lokale steroïden zijn dan weer te mijden omdat ze acne en rosacea kunnen uitlokken, ook al zijn ze werkzaam op de korte termijn.¹⁰ Voor de jeuk kan de patiënt mentholcrème aanbrengen of een antihistaminicum innemen (cetirizine, loratadine, hydroxyzine).¹⁰ Vanaf matig ernstige (graad II) reacties bestaat de behandeling bovendien uit orale tetracyclines (minocycline 100 mg/d, doxycycline 100 mg/d of lymecycline 300 mg/d) gedurende drie maanden, gebaseerd op de anti-inflammatoire effecten van deze antibiotica.¹⁰ Voor ernstige (graad III) reacties kan de tetracycline dagdosis tijdelijk verdubbeld worden, naast de behandeling met kompressen met fysiologische zoutoplossing voor het gezicht. Bij surinfectie kan topisch fusidinezuur of oraal cefuroxim axetil of flucloxacilline toegevoegd worden.¹⁰ Het systemisch retinoïd isotretinoïne is weliswaar werkzaam op acneïforme eruptie maar valt af te raden vanwege de overlappende neveneffecten met EGFR-inhibitoren (xerosis, nagelwalontstekingen, pyogenen granulomen, *Staphylococcus aureus*-surinfectie) en onzekerheid over mogelijke interferentie met de werkzaamheid van EGFR-inhibitoren (onderdrukking van EGFR-expressie door retinoiden).¹⁰ Ook systemische corticoïden kunnen de werking van de EGFR-inhibitor mogelijk remmen (door inhibitie van antistofafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit) en zijn bovendien af te raden omwille van indicatie van steroïdacne en -rosacea.¹⁰ Drie studies demonstreerden de werkzaamheid van profylactisch oraal minocycline of tetracycline op de ernst van EGFR-inhibitoruitgelokte acneïforme eruptie.¹⁴⁻¹⁶ Bij een dergelijke profylactische strategie kunnen echter een aantal vraagtekens geplaatst worden: Is er profylaxis nodig als slechts ongeveer 10% van de patiënten een ernstige reactie ontwikkelt? Verliest men bij een dergelijke strategie niet de oncologisch-therapeutisch voorspellende waarde van de huiduitslag?¹⁸ De droge huid en het eczeem antwoorden relatief goed op respectievelijk emollientia en kortdurend topische corticoïden.¹⁰ De nagelwalontsteking is vrij therapieresistent; brede schoenen, antiseptische badjes en een pasta bestaande uit antiseptica en corticoïden kunnen de last wat verzachten. Pyogene granulomen worden aangestipt met zilvernitraat. Partiële nagelbedexcisie is af te raden vanwege het zeer snel optreden van recidief. Storende, lange wimpers kunnen bijgeknipt worden.¹⁰

MULTIKINASE-INHIBITOREN

De multikinase-inhibitoren sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®) en imatinib (Glivec®) worden sinds enkele jaren gebruikt als orale doelwitgerichte behandeling in de oncologie.

Sorafenib is een orale inhibitor van VEGFR, PDGFR, Flt-3 en Raf met hepatocellulair carcinoom en nephrocarcinoom als indicaties. Sunitinib remt VEGFR, PDGFR, RET, Flt-3 en c-kit en is beschikbaar als behandeling voor gastro-intestinale stro-

maltumoren en nefrocarcinoom. Imatinib blokkeert c-kit, PDGFR en Bcr-Abl en wordt gebruikt voor hematologische aandoeningen (bijvoorbeeld chronische myeloïde leukemie en hypereosinofiel syndroom), gastro-intestinale stromale tumoren en dermatofibrosarcoma protuberans.¹⁹ Sorafenib, sunitinib en imatinib zijn verantwoordelijk voor een aantal nevenwerkingen op de huid die vrij regelmatig optreden.⁴

Kliniek

Sorafenib (34%) en sunitinib (19%) kunnen hand-voethuidreactie (HVHR) uitlokken (figuur 4). HVHR dient duidelijk onderscheiden te worden van hand-voetsyndroom in de context van klassieke chemotherapie zoals fluoro-uracil, anthracyclines en taxanen.^{4,19,20} HVHR is dosisafhankelijk en zeer typisch gelokaliseerd in huidzones waar wrijving of druk optreedt (hielen, metatarsaalkoppen, frictieplaatsen door schoenen of handenarbeid). HVHR ontstaat in de eerste twee tot drie behandelingsweken als scherp begrensde, erythemateuze, pijnlijke, oedeemateuze en blaarvormende letsels die evolueren naar extreem gevoelige, ontstoken eeltzones (figuur 1).^{4,21} Anatomopathologisch onderzoek onthult apoptose van epidermale keratinocyten, vacuolaire degeneratie en dyskeratose met vorming van intra-epidermale blaren gevolgd door zeer uitgesproken acanthose, papillomatose en parakeratotische hyperkeratose.²¹ Asymptomatische subunguale splinterbloedingen treden op in 40-70% van de patiënten onder sorafenib of sunitinib. Door inhibitie van VEGFR is de angiogenese mogelijk verstoord met hierdoor verhoogde gevoeligheid van de subunguale capillairen aan microtrauma.²²

Droogte van de huid en van de mucosae (met soms stomatitis) is aanwezig in ongeveer 25% van de patiënten onder sorafenib/sunitinib.²³

In de eerste behandelingsweken kan sorafenib (en zeldzamer sunitinib) een op seborreïsch eczeem lijkend schilferend erytheem van de scalp en het gezicht veroorzaken met uitsparing van de periorbitale huid. Jeukende letsels in de genitale regio worden occasioneel gezien. Deze seborreïsch eczeemachtige letsels verdwijnen spontaan na enkele weken. Soms ontstaan papulopustulaire laesies in het gezicht, lijkend op een milde vorm van de acneiforme eruptie onder EGFR-inhibitoren.²³ Soms bemerkt men een tijdelijke, diffuse, milde tot matige alopecia van de scalp met sorafenib en in mindere mate met sunitinib.²³

Sorafenib kan eveneens verantwoordelijk zijn voor een transiënte dysesthesie van de scalp met branderigheid en pijn tot gevolg, in afwezigheid van huidletsels.²⁴

Andere cutane neveneffecten van sorafenib omvatten een transiënte maculopapuleuze uitslag in een derde van de patiënten, veranderingen in de haartextuur (droger, krullender haar) en inflammatoire actinische keratosen, milia of cysten.²³

Sunitinib is dan weer vaak de oorzaak van een gele verkleuring van de huid, door opstapeling van deze gele moleculen in de huid. Door zijn inhibitie van



Figuur 4. Hand-voethuidreactie door sorafenib: pijnlijke, ontstoken blaren gelokaliseerd op wrijfplaatsen die evolueren naar gevoelige eelten.

c-kit, kan een reversibele depigmentatie van de haren gezien worden vier tot zes weken na initiatie van sunitinib.⁴ Patiënten onder sunitinib kunnen ten slotte faciaal (vooral periorbitaal) oedeem ontwikkelen.⁴

Diverse huidreacties zijn beschreven met imatinib:^{19,23}

- Een dosisafhankelijk, periorbitaal, faciaal of zelfs veralgemeend oedeem, vergelijkbaar met dat onder sunitinib, dat optreedt twee weken na start van het geneesmiddel met zeer geleidelijke regressie.
- Maculopapuleuze erupties (en zeldzaam zelfs ernstiger huidreacties zoals vasculitis, acute generaliseerde exanthemateuze pustulose of toxische epidermale necrolyse die noodzaken tot permanente stopzetting van het geneesmiddel);
- Depigmentatie van de huid maar zelden ook een paradoxale hyperpigmentatie (vooral van de nagels) of repigmentatie van grijze haren.
- Xerosis cutis en jeuk.

BEHANDELING

Algemene maatregelen zijn van belang bij patiënten onder sorafenib/sunitinib om HVHR tot een minimum te beperken: voorkomen van uitdroging van de huid door niet te lang, te vaak of te heet te douchen; gebruik van bad/doucheolie in plaats van zeep, gel of schuim; overvloedig gebruik van hand- en voetcrèmes; dragen van beschermende handschoenen; vermijden van wrijving en dragen van comfortabele schoenen met drukabsorberende siliconenzooltjes; behandelen van voorafbestaande eelten, hyperkeratosen of milde HVHR met ureum- of salicylzuurhoudende zalf.²³

Matige HVHR wordt behandeld met ultrapotente lokale steroïden en topisch lidocaïne om de pijn te controleren. Orale analgetica kunnen volgens noodzaak toegevoegd worden. Voor ernstige reacties kan de (tijdelijke) worden aangepast of de multikinase-inhibitor worden onderbroken als supportieve dermatologische behandeling onvoldoende symptomatische verlichting geeft. Xerosis cutis wordt aangepakt met de eerder vermelde algemene maatregelen, emollientia en soms orale antihistaminica. De seborreïsche eczeemachtige afwijkingen in

het gezicht reageren goed op lokaal ketoconazole of zwakke steroïden. Voor maculopapuleuze erupties met sorafenib of imatinib, adviseert men topische of systemische steroïden en soms onderbreking van het geneesmiddel.²³

mTOR-INHIBITOREN

Inhibitoren van *mammalian target of rapamycin* (mTOR), in de eerste plaats rapamycine zelf (sirolimus, Rapamune®) werden aanvankelijk gebruikt in de transplantatiegeneeskunde als inhibitoren van interleukine-2-secretie. Naderhand werden andere mTOR-inhibitoren als temsirolimus (Torisel®), everolimus (Certican®, Afinitor®) en deforolimus geïntroduceerd als antikankergeneesmiddelen.²⁵ Dermatologische bijwerkingen treden vrij vaak op bij mTOR-inhibitoren maar zijn slecht beschreven. In niertransplantatiepatiënten onder sirolimus treedt een acneïforme eruptie op in bijna de helft van de patiënten (figuur 5).^{26,27} De meeste transplantatiepatiënten krijgen ook andere gekende uitlokkers van acneïforme eruptie zoals steroïden, azathioprine of cyclosporine.²⁸ Hierdoor werd het verband met sirolimus aanvankelijk niet gelegd maar het verdwijnen en heroptreden van de uitslag bij het stoppen en herstarten van sirolimus tonen het oorzakelijk verband onomstotelijk aan.²⁸ Opvallend genoeg treedt sirolimusgeïnduceerde acneïforme eruptie



Figuur 5. Acneïforme eruptie bij patiënte onder sirolimus.

veel vaker op bij mannen (75%) dan bij vrouwen (6%).²⁷ De uitslag vertoont opvallende gelijkenissen met de huidtoxiciteit door EGFR-inhibitoren, vooral de aantasting van de scalp en de associatie met andere afwijkingen zoals nagelwalontsteking

Tabel 2. Overzicht van de belangrijkste huidafwijkingen bij sommige nieuwe antikankergeneesmiddelen.

Antikankergeneesmiddel	Huidafwijkingen
EGFR-inhibitoren	Acneïforme eruptie Xerosis, eczeem, kloven Haarafwijkingen Nagelafwijkingen Teleangiëctasieën Hyperpigmentatie Mucosale afwijkingen
Sorafenib	Hand-voethuidreactie Subunguale splinterbloedingen Xerosis cutis, eczeem Seborreïsch eczeem Stomatitis Actinische keratose, keratoacanthoom, spinocellulair carcinoom Keratosis pilaris-achtige folliculaire hyperkeratose
Sunitinib	Hand-voethuidreactie Subunguale splinterbloedingen Xerosis cutis, eczeem Seborreïsch eczeem Stomatitis Gele verkleuring van de huid Haardepigmentatie Faciaal oedeem
mTOR-inhibitoren	Acneïforme eruptie Paronychia Hypertrichose Afteuze stomatitis Epistaxis Oedeem van de onderbenen Nagelafwijkingen

en hypertrichosis.²⁶ Mogelijk interfereert inhibitie van de mTOR-pathway met EGF-afhankelijke signaaltransductie.²⁷ Toch zijn er ook verschillen: zo worden ook afteuze stomatitis (60%), epistaxis (60%), chronisch oedeem van de onderste ledematen (53%), ridging van de nagels (33%), onycholyse (31%), chronische gingivitis (20%), angio-oedeem (15%) en hidradenitis suppurativa (12%) vaak gezien als nevenwerkingen van sirolimus maar niet van EGFR-inhibitoren.²⁶

Andere mTOR-inhibitoren als temsirolimus, everolimus en deforolimus worden gebruikt als antikankergeneesmiddelen.²⁵ Er zijn nauwelijks dermatologische rapporten over de cutane nevenwerkingen wat de interpretatie bemoeilijkt. Maar uit de oncologische verslagen van de klinische studies met deze medicijnen blijkt dat huiduitslag geregeld optreedt in een acneïform patroon: temsirolimus (47%)²⁹, everolimus (34%)³⁰ en deforolimus (25%).³¹ Daarnaast komt zeer vaak (41-79%) afteuze stomatitis voor met deze klasse van medicamenten.^{25;29-31} Ten slotte worden ook maculopapuleuze uitslag (50%; miskende acneïforme eruptie?), nagelafwijkingen (46%), droge huid/pruritus/eczem (38%), herpesinfectie (21%) en alopecia (21%) beschreven, in dit geval met temsirolimus.²⁹

Acneïforme eruptie uitgelokt door mTOR-inhibitoren wordt behandeld zoals EGFR-inhibitor-geïnduceerde uitslag.¹⁸

LITERATUUR

1. Johnston JB, et al. Targeting the EGFR pathway for cancer therapy. *Curr Med Chem* 2006;13:3483-92.
2. Segaert S, Cutsem E Van. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
3. Busam KJ, et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144:1169-76.
4. Robert C, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.
5. Galimont-Collin AFS, et al. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43:845-51.
6. Melichar B, Nemcova I. Eye complications of cetuximab therapy. *Eur J Cancer Care* 2007;5:439-43.
7. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6:803-12.
8. Ocvirk J, Rebersek M. Management of cutaneous side effects of cetuximab therapy with vitamin K1 cream. *Radiol Oncol* 2008;42:215-24.
9. Segaert S, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:599-606.
10. Segaert S, Cutsem E Van. Clinical management of EGFR dermatologic toxicities: the European perspective. *Oncology* 2007;11Suppl5:22-6.
11. Perez-Soler R, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10:345-56.
12. Lynch TJ, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12:610-21.
13. Scope A, et al. A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acnelike eruption. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:614-20.
14. Scope A, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25:5390-6.
15. Jatoi et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor-induced skin rashes. Results of a placebo-controlled trial of the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2008;113:847-53.

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

SAMENVATTING

De laatste jaren hebben heel wat nieuwe antikankergeneesmiddelen hun weg gevonden naar de patiënt. Meestal gaat het om gerichte behandelingen die ook de huid kunnen treffen als het doelwit functioneel aanwezig is in de huid. EGFR-inhibitoren zijn verantwoordelijk voor een unieke klasespecifieke constellatie van huidafwijkingen bestaande uit acneïforme eruptie, xerosis, eczeem en kloven, paronychia, haarafwijkingen, teleangiëctasieën en hyperpigmentatie. Metronidazolcrème en perorale tetracycline antibiotica zijn de basis voor de behandeling van de acneïforme eruptie. De multikinase inhibitoren sorafenib en sunitinib kunnen een hand-voethuidreactie uitlokken: pijnlijke blaren en eelten op wrijfplaatsen van handen en voeten. Daarnaast kunnen ze asymptomatische splinterbloedingen van het nagelbed en droogte van huid en mucosae in de hand werken. Patiënten die behandeld worden met sorafenib ontwikkelen soms actinische keratosen, keratoacanthomen of spinocellulaire epitheliomen van de huid. Sunitinib kan depigmentatie van de haren veroorzaken.

SUMMARY

In recent years many new cancer drugs have hit the market. Most of these drugs are targeted therapies that may cause cutaneous symptoms when the target protein is functionally present in the skin. EGFR-inhibitors are responsible for a unique class-specific constellation of skin effects consisting of acneiform eruption, xerosis, eczema and fissures, paronychia, hair problems, telangiectasia and hyperpigmentation. Metronidazole cream and oral tetracycline antibiotics are the mainstay of therapy for acneiform eruption. The multikinase-inhibitors sorafenib and sunitinib sometimes induce hand-foot skin reactions and painful blisters and calluses on frictional areas of hands and feet. In addition these drugs may cause asymptomatic splinter hemorrhages of the nailbed and dryness of the skin and mucosae. Patients receiving sorafenib may develop actinic keratoses, keratoacanthoma or squamous cell carcinoma of the skin. Sunitinib may provoke hair depigmentation.

Huidreacties op biologicals

J.L.W. Lambert

Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent, België

Correspondentieadres:

Jo L.W. Lambert

E-mail: Jo.Lambert@uzgent.be

Er zijn momenteel vier antitumor necrosis factor- (anti-TNF)-alpha-agentia ter beschikking: het chimeer monoclonaal antilichaam infliximab, het humaan monoclonaal antilichaam adalimumab, het gehumaniseerd monoclonaal antilichaam certolizumab pegol en de TNF-alpha-receptorantagonist, etanercept. Meer recent is daar ook ustekinumab bijgekomen, als monoclonaal antilichaam dat interleukine-12 en interleukine-23 blokkeert.

Ze worden voorgeschreven en hebben het verloop van een aantal immuungemedieerde inflammatoire aandoeningen revolutionair veranderd. We noemen daarbij de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, reumatoïde artritis, psoriasis arthritis, ankyloserende spondylitis en psoriasis. Wereldwijd worden meer dan twee miljoen mensen intussen met deze middelen behandeld.

Hoewel deze middelen een indrukwekkende doeltreffendheid aan de dag leggen, bestaat er een reeks van dermatologische complicaties. Er is vooral docu-

mentatie over de complicaties bij de anti-TNF-alpha-inhibitoren, zodat we in de verdere tekst vooral hieraan refereren. In de voordracht zal uitgebreider worden ingegaan op andere meer recente biologische middelen. Om een idee te schetsen van de prevalentie van huidbijwerkingen door deze middelen uitgelokt: twee recente prospectieve studies van respectievelijk 289 en 150 reumatologische patiënten behandeld met TNF-alpha-inhibitoren geven weer dat 23-25% van de patiënten een dermatologische complicatie had.^{1,2}

Het causale verband tussen de huidbijwerking en anti-TNF-alpha-behandeling kan worden vermoed bij het observeren van het ontstaan na een bepaald tijdsverloop van behandeling (bijvoorbeeld: de bijwerking paradoxale psoriasis treedt op na twee à drie tot veertien maanden behandeling), en door het feit dat na het stoppen van de anti-TNF-behandeling de bijwerking na enkele weken verdwijnt. De ultieme test is wanneer na het opnieuw starten van dezelfde anti-TNF-behandeling huidbijwerking opnieuw ontstaat.^{3,4}

De huidbijwerkingen die worden beschreven zijn bijvoorbeeld: injectieplaatsreacties, allergische rashes, infusiereacties, cutane infecties, psoriasis, non-melanoma huidkanker, en meer zeldzaam lupusachtige syndromen, erythema multiforme en cutane vasculitis. Tabel 1 geeft een overzicht van de

Tabel 1. Overzicht van huidbijwerkingen op TNF-alpha-inhibitoren, met de geschatte prevalentie en vermoeden van associatie met de gegeven therapie.

Huidbijwerking op anti-tumor necrosis factor-alfa middelen	Prevalentie	Sterkte associatie
1. Infusioreacties en Injectieplaats reacties	<5% 10%	Sterk
2. Xerosis en Eczeem	9%	Matig
3. Cutane infecties	7-8%	Sterk
4. Psoriasiforme reacties	1,5-5%	Sterk
5. Cutane maligniteiten	0,3%-1,4%	Mild
6. Lupus-like syndroom	<1%	Sterk
7. Vasculitiden	<0,5%	Sterk
8. Lichenoïde drugreactie	Casuïstiek	Matig
9. Granulomateuze reacties	Casuïstiek	Matig
10. Alopecia areata/totalis	Casuïstiek	Matig
11. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, Toxische epidermale necrolyse	Casuïstiek	Sterk
12. Dermatomyositis	Casuïstiek	Sterk ?

geschatte prevalentie van huidbijwerkingen op TNF-alpha-inhibitoren en vermoeden van associatie met de gegeven therapie.^{4,5}

Eén van de meest bizarre huidbijwerkingen is het optreden van, paradoxaal, psoriasiforme reacties. 1,5 tot 5% van de patiënten behandeld met anti-TNF-alpha-inhibitoren ontwikkelt psoriasis. Het zijn vaak de novo psoriasisletsels (antilichamen), maar soms wordt ook een exacerbatie van gekende psoriasis (receptorantagonist) gezien. Er is een disproportioneel hoger percentage (40%) pustulaire letsels op handen en voeten te zien bij patiënten met deze behandeling in vergelijking met de prevalentie van palmoplantaire pustulose (1,7% van de psoriasispatiënten).⁶ Deze psoriasiforme reacties worden nu verklaard als een nieuw type geneesmiddelenreactie veroorzaakt door een overexpressie van type I-interferon door het uitschakelen van TNF-alpha. Deze vorm van immuunfenomeen met het uitlokken van een gekende T-celgemedieerde psoriasiforme reactie wordt ook gezien bij behandeling met rituximab, een B-celdepletor.⁷

In het algemeen zijn de cutane complicaties van TNF-alpha-inhibitoren typisch eerder mild en zelden een reden tot stopzetten van de behandeling van de onderliggende immuunaandoeningen. Zeldzame huidreacties vergen echter soms verder onderzoek (bijvoorbeeld huidbiopsie) en mogelijk wel het stopzetten van therapie. Zo wordt bij een uitgebreide cutane vasculitis gescreeend naar systemische aantasting en wordt naargelang de ernst van de aantasting soms de therapie stopgezet. In het geval van non-melanoma huidkanker wordt een jaarlijkse huidcheck van alle immuungedeprimeerde patiënten aangeraden. Wanneer een non-melanoma huidkanker wordt ontdekt, en behandeld door middel van excisie, is er geen contra-indicatie voor het starten met biologische middelen, tenzij het om een melanoom gaat.⁸ Een rangorde in risico-inductie voor huidkankers is als volgt: hoogste risico met azathioprine, en in dalende lijn verder met cyclosporine en mycophenolaat; anti-TNF alpha-inhibitoren, corticoïden; methotrexaat. Combinaties van immuunsuppressie zijn uiteraard risicovoller.

Als conclusie kunnen we stellen dat cutane bijwerkingen bij anti-TNF-alpha-therapie frequent voorkomen, maar vaak mild zijn. Meestal moet de behandeling niet gestopt worden. Bij twijfel doet men er goed aan een huidbiopsie voor correcte diagnostiek uit te voeren. Het beleid moet streven naar een geïndividualiseerde aanpak, met het afwegen van de onderliggende immunologische aandoening en de ernst van de huidbijwerking, ook op het vlak van levenskwaliteit. Een streven naar goede communicatie en interdisciplinaire samenwerking is cruciaal, zodat een juiste inschatting van een risico en een juiste keuze voor verder therapeutisch handelen wordt gemaakt.

LITERATUUR

1. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, et al. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R666-76.
2. Lee HH, Song IH, Friedrich M, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007;156:486-91.
3. Bremmer M, Deng A, Gaspari AA. A mechanism-based classification of dermatologic reactions to biologic agents used in the treatment of cutaneous disease: Part 2. *Dermatitis* 2009;20: 243-56.
4. Moustou AE, Matekovitz A, Dessinioti C, et al. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:486-504.
5. Klein RS, Rosenbach M, Kim EJ, et al. Tumor necrosis factor-inhibitor associated dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2010;146:780-4.
6. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, et al. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumor necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol* 2009;161:1081-8.
7. Markatseli TE, Kaltsonoudis ES, Voulgari PV, Zioga A, Drosos AA. Induction of psoriatic skin lesions in a patient with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:996-8.
8. Kerbleski JF, Gottlieb A. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Gut* 2009;58:1033-9.

SAMENVATTING

Cutane bijwerkingen bij anti-TNF-alpha-therapie komen frequent voor, maar zijn vaak mild. Meestal moet de behandeling niet gestopt worden. Bij twijfel doet men er goed aan een huidbiopsie uit te voeren voor correcte diagnostiek. Het beleid moet streven naar een geïndividualiseerde aanpak, met het afwegen van de onderliggende immunologische aandoening en de ernst van de huidbijwerking, ook op het vlak van levenskwaliteit. Een streven naar goede communicatie en interdisciplinaire samenwerking is cruciaal, zodat een juiste inschatting van risico en verder therapeutisch handelen wordt gemaakt.

TREFWOORDEN

Huidbijwerkingen – psoriasis – anti-TNF-alpha-therapie

SUMMARY

Cutaneous side effects of anti-TNF-alpha therapy are relatively frequent, but often mild. Interrupting treatment is usually not required. A skin biopsy can help in making a correct diagnosis. It is important to weigh up the effect of the underlying immunologic disease (including quality of life) with the severity of the cutaneous side effect. Patient communication and interdisciplinary collaboration are crucial, so that correct risk analysis and therapeutic decisions can be made.

KEYWORDS

skin side effects – psoriasis – anti-TNF-alpha therapy

Controversen bij medicijnen in de dermatologie

T. Nijsten

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Prof. dr. Tamar Nijsten

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie

Rotterdam E-mail: t.nijsten@erasmusmc.nl

Oorspronkelijk betekende een controverse een godsdienstige twist. De betekenis heeft zijn godsdienstig karakter verloren in de loop der eeuwen, maar de ideologische strijd gaat voort. De geneeskunde, en vooral het kunstige gedeelte, staat bol van controversen. Controversen zijn een clash van inzichten en meningen tussen collega's of verschillende *staekholders* en dat is hoe dan ook te verkiezen boven stilstand. Ze dwingen ons om kritisch te zijn, ze houden ons scherp en maken dat we in beweging blijven. Het is de motor van voortschrijdend inzicht.

DAGELIJKSE PRAKTIJK

Op basis van grote fase III-studies, die het nieuwe geneesmiddel afzetten tegen de gouden standaard, worden nieuwe middelen geregistreerd voor bepaalde aandoeningen. Als het nieuwe geneesmiddel zijn intrede doet in de spreekkamer dan blijkt het meestal minder goed te werken dan in de studies voorgedragen door de medisch vertegenwoordiger. Levert u slechtere zorg of zijn uw patiënten moeilijker te behandelen? Beide. In grote RCT's worden patiënten nauwkeuriger, frequenter en strakker opgevolgd dan in uw normale praktijkvoering. Dit impliceert dat patiënten 'trouwer' zijn aan een RCT-programma inclusief het gebruik van het geneesmiddel dan in normale omstandigheden. Deze gemotiveerde patiënten vertonen een hogere therapietrouw wat de effectiviteit ten goede komt. Bovendien duren de studies relatief kort (meestal niet meer dan 16 of 24 weken) en focussen op de inductie van remissie en niet op de onderhoudsbehandeling. Bij de meeste geneesmiddelen blijkt de effectiviteit na een response te dalen in de tijd (onder andere ten gevolge van tachyfyxie, aangepaste farmacokinetiek- en dynamiek, en antilichaamvorming) en dat zien we niet of zelden in een RCT. Bovendien zijn de inclusie- en exclusiecriteria

voor deelname aan een RCT vaak zeer strikt zodat jonge gezonde personen in de trial belanden en degenen met belangrijke comorbiditeiten, polyfarmacie, oudere leeftijd en therapieresistente ziekte moeten wachten tot het medicijn in de reguliere zorg terechtkomt. Uw patiëntenpopulatie is veel heterogener dan de studiepopulatie in een RCT en daarmee moeilijker te behandelen. Dit zijn allemaal factoren die het verschil tussen de realiteit en de ideale wereld kunnen verklaren. In tegenstelling tot de Engelsen die dit vangen onder *effectiveness* en *efficacy* hebben wij hier geen twee aparte woorden voor die de lading dekken.

LANGETERMIJNVEILIGHEID

Alhoewel de farmaceutische industrie de wettelijke verplichting heeft om in fase IV-postmarketingstudies de langetermijnveiligheid en voor een aantal geneesmiddelen ook de doelmatigheid aan te tonen zijn er slechts spaarzame data beschikbaar over de langetermijnveiligheid van de meeste middelen die wij gebruiken. In de evaluatie van langetermijnveiligheid van geneesmiddelen zijn er verschillende invalshoeken. In de ontwikkeling van een geneesmiddel zijn er de preklinische toxiciteitsscreening-assays eventueel gevolgd door eerste experimenten bij mensen. De klassieke fase III-studies geven een bijwerkingenprofiel dat vooral gericht is op eindorgaan toxiciteit (bijvoorbeeld nier, lever en beenmerg) en in welke mate het wordt getolereerd door de patiënt (onder andere misselijk en hoofdpijn). Deze kortdurende studies zijn niet bedoeld en volstrekt *underpowered* om langetermijneffecten te evalueren. De nationale farmacovigilante instellingen (Lareb in Nederland en CBPH in België), die samenkomen in een wereldwijd netwerk, hebben een signaleringsfunctie. Als meerdere artsen een bepaalde associatie tussen het gebruik van een geneesmiddel en een potentiële bijwerking signaleren dan kan daar op ingezoomd worden. Een mooi dermatologisch voorbeeld hiervan is de relatie tussen efalizumab en progressie multifocale leuco-encaphalopathie. Idealiter worden er goede postmarketingstudies uitgevoerd waarbij cohorten van gebruikers worden opgevolgd in de tijd, maar dat is zelden het geval. Het is eigenlijk onbegrijpelijk dat de vele deelnemers aan fase III-studies niet gedurende een periode van minstens vijf jaar worden opgevolgd om de lan-

getermijnveiligheid te onderzoeken. Daar ligt een gouden kans. Een recente trend is om landelijke of regionale ziektespecifieke registers (met een eventuele focus op een behandeling) op te zetten waarbij artsen elke patiënt met een bepaalde ziekte en/of behandeling prospectief registreren. Momenteel ligt de nadruk op de dure geneesmiddelen (biologics voor psoriasis) omdat daar ook doelmatigheidsdata vereist zijn. Al met al is er enige beweging in het farmacovigilante landschap, maar het blijft een onontgonnen gebied voor de meeste van onze nieuwe behandelingen.

INDICATIESTELLING

Geneesmiddelen worden geregistreerd en vergoed voor een bepaalde indicatie bij hun intrede in de markt. Eenmaal los in de jungle wordt het toegepast en uitgeprobeerd op een heel scala van aandoeningen. Normaliter zijn de indicaties voor een nieuwe behandeling veelvoorkomende ziektes (lees een grote markt) waarna de indicaties uitbreiden naar meer zeldzame aandoeningen waarvoor minder opties zijn. In de dermatologie is dit off-labelgebruik van geneesmiddelen enorm (onder andere azathioprine, hydroxychloroquine, dapsone, maar ook nieuwe medicijnen zoals de biologics). Een recent voorbeeld is de discussie met de Inspectie voor de Gezondheidszorg over de indicatiestelling van finasteride en aanverwante geneesmiddelen in de behandeling van androgenetische alopecia bij vrouwen. Op zich is het off-labelgebruik van geneesmiddelen prima en kan het een uitkomst zijn voor onze patiënten, maar we moeten niet vergeten dat we geen placebo's voorschrijven en dat er wettelijke spelregels voor bestaan. We moeten de reden voor het uitbreiden van het indicatiegebied goed documenteren en er zou overleg moeten zijn met de apotheker. In het geval van methotrexate in de behandeling van psoriasis moeten de Nederlandse dermatologen de indicatie op het recept schrijven om te voorkomen dat het dagelijks wordt toegediend. Er is nu een discussie gaande dat indicatiestelling (en eventueel zelfs belangrijke laboratoriumuitslagen) van een medicijn voor veel meer aandoeningen op het voorschrift moet staan. Is dit een controlesysteem in het adequaat voorschrijven van geneesmiddelen of neemt de apotheker de rol van de arts over?

DURE GENEESMIDDELEN

We kennen allemaal de eed van Hippocrates. In 2003 is deze in Nederland uitgebreid met als belangrijkste toevoegingen: 'open en toetsbaar opstellen', 'verantwoordelijk voor de samenleving' en niet handelen onder 'druk'. Ook in richtlijnen wordt nu rekening gehouden met bijkomende factoren van een geneesmiddel en niet blind gestaard op de effectiviteit. Het aandeel van dure geneesmiddelen in de kosten van de medisch specialistische gezondheidszorg explodeert. De top drie van de geneesmiddelen die de meeste kosten met zich meebrengen zijn in Nederland adalimumab, etanercept en infliximab. Dit zegt genoeg. Alhoewel methyl aminolevulinaat op zich niet eens zo duur is, valt het wel binnen de wet van de dure geneesmiddelen omdat het volume zo groot is in Nederland. De nieuwe middelen (vemurafenib en dabrafenib) in de behandeling van inoperabele stadium III en IV-melanomen spannen de kroon. Alhoewel zij een enorme vooruitgang betekenen in het begrijpen van melanoomontwikkeling en -progressie zit er een duidelijk kostenplaatje aan vast. Voor een periode van zes maanden zijn de directe geneesmiddelenkosten meer dan € 50.000 en de eerste trials laten zien dat de *progression free survival* wordt uitgesteld met vier à vijf maanden. Als je dit omrekent naar de kosten per *quality adjusted life years* (QALY) dan betalen we in dit geval € 120.000 per QALY. Dit is de reden waarom het in het Verenigd Koninkrijk niet wordt vergoed. In Nederland durft de politiek zich niet uit te spreken over een drempel, maar algemeen wordt aanvaard dat het onder de € 50.000 moet liggen en in uitzonderlijke gevallen kan dat opgetrokken worden naar € 80.000 per QALY. Zie hier stuitend gebrek aan "vijf minuten politieke moed" om met de woorden van voormalig premier Yves Leterme te spreken over het oplossen van het Brussel-Halle-Vilvoorde-debacle in België.

CONCLUSIE

Controversen zijn om van te smullen. Ze zijn de kers op de taart. Zolang de loopgraven niet te diep zijn en er enige bereidwilligheid is om deze op gepaste tijden te verlaten. Controversen dienen niet om je gelijk te halen, maar om onze gedachten aan te scherpen. Ze zijn onmisbaar in de geneeskunde en de wetenschap.

INTERVIEW

De maatschap Ede e.o. stelt zich voor “De Padbergkliniek maakt onze maatschap echt uniek”

A. van Kessel

*Wetenschapsjournalist, dchg medische communicatie,
Haarlem*

*Correspondentieadres:
Anne van Kessel, MSc
dchg medische communicatie
Hendrik Figeeweg 3G-20
2031BJ Haarlem
E-mail: anne.vankessel@dchg.nl*

De dermatologen van de maatschap Ede e.o. werken zowel in het Ziekenhuis Gelderse Vallei als in hun Padbergkliniek, een zelfstandig behandelcentrum in Ede. Die combinatie is een groot succes. Peter Arnold en manager van de Padbergkliniek Martijn Kraa vertellen over de bedrijfsvoering en de dermatologische zorg op beide locaties.

De nieuwbouwlocatie van het Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede bestaat sinds 2000 en is ontstaan uit een fusie van vier kleine streekziekenhuizen. Naast de hoofdlocatie zijn er buitenpoli's in Barneveld, Veenendaal en Wageningen. Patiënten kunnen

terecht voor alle soorten huidbehandelingen, van allergologie, flebologie, oncologie en proctologie tot lymfologie. “Het enige wat we niet doen is mohs chirurgie, daar hebben we de mankracht niet voor. Bovendien zijn we erg tevreden met de collega's in de diverse mohs centra waar we onze patiënten naar doorverwijzen”, vertelt Arnold. Daarnaast runnen de dermatologen uit de maatschap samen de Padbergkliniek. Hierin is zowel het Psoriasisdagbehandelingscentrum (PDBC) Midden Nederland als de Kliniek voor Cosmetische Dermatologie (KCD) en huidtherapiepraktijk 2Care4Skin gevestigd. De Padbergkliniek is twaalf jaar geleden omgebouwd tot extramurale kliniek, het PDBC dat daar nu onderdeel van is, viert dit jaar haar 25-jarig bestaan.

KORTE LIJNTJES

Ik start mijn dag in het Ziekenhuis Gelderse Vallei waar Peter Arnold me de afdeling laat zien en vertelt over de maatschap. Aan het begin van de polikliniek Dermatologie hangen foto's van alle artsen die er werkzaam zijn. Er zijn zes dermatologen:



Figuur 1. Van links naar rechts Linda de Jong-Tieben, Marijke Visser-van Andel, Peter Arnold en Andrea Rönnaau.



Figuur 2. Van links naar rechts Sabine Pfeifer en Bertil van 't Veen.

Linda de Jong-Tieben, Marijke Visser-van Anandel, Peter Arnold, Andrea Rönna, Sabine Pfeifer en Bertil van 't Veen (figuur 1, 2). "Patiënten kunnen zien voor welke arts ze in welke wachtruimte plaats moeten nemen. We krijgen vaak positieve reacties van patiënten op de foto's. Als ze de naam van hun arts vergeten zijn, herinneren ze die weer door naar de foto's te kijken." Naast zes dermatologen werken er twee *physician assistants* (PA), twee huidtherapeuten, achttien assistentes en drie secretaresses op de afdeling. "Het werken hier is prettig, afwisselend en dynamisch. De lijntjes zijn kort, ik kan altijd bij een collega terecht en de onderlinge sfeer is goed."

We lopen langs verschillende onderzoek-/behandelunits voor allergie, proctologie, lichttherapie, zalftherapie, de 'openbenenkamer' en de drie 'drie-eenheden' van de dermatologen met steeds een behandelkamer aan weerszijde van de spreekkamer. De huidtherapeute heeft daarnaast ook een eigen spreekkamer. "Zij werkt ook in de Padbergkliniek, net als alle dermatologen." Tevens is er een kamer voor het verpleegkundig (eczeem)spreekuur en een spreek-/behandelkamer voor de PA.

FUSIE

Het is sinds de fusie een groot ziekenhuis en dat heeft zijn voor- en nadelen. "Een voordeel is dat we dure apparatuur nog maar voor één locatie aan hoeven te schaffen. Nadeel is dat je mensen van andere afdelingen niet echt leert kennen. Collega Van 't Veen en ik lopen allebei een ochtend visites in het ziekenhuis. Dan kom je op veel verschillende afdelingen, maar ik spreek bijna iedere keer een andere arts-assistent of verpleegkundige. Een ander nadeel van de schaalvergroting is dat patiënten soms ver moeten reizen. Wij ondervangen dat deels met de buitenpoli's die we opgericht hebben. Die worden enorm gewaardeerd door de patiënten, met name door bejaarden en mensen zonder eigen vervoer. En voor ernstige problematiek kunnen we altijd alsnog doorsturen naar het ziekenhuis."

OPLEIDING

Momenteel heeft de maatschap geen aiOS in dienst. "Dat zouden we wel willen, maar we hebben destijds geen toestemming van het Consilium gekregen. Vrijwel alle andere specialisaties hier hebben wel een B-opleiding. Binnen het ziekenhuis zijn alle faciliteiten en verplichtingen aanwezig om aan de criteria voor een opleidingsplek te voldoen. Wat ons betreft is het een kwestie van inroosteren en beginnen." Wel heeft de afdeling co-assistenten uit Utrecht en soms een keuze-co uit Nijmegen rondlopen.

PADBERGKLINIEK

"Wat ons echt bijzonder maakt is de Padbergkliniek (figuur 3). Onze maatschap heeft het PDBC 25 jaar geleden zelf opgericht in een voormalig schoolgebouw vlakbij station Ede-Wageningen. Onze



Figuur 3. Vooraanzicht Padbergkliniek.



Figuur 4. Zoutbad voorafgaand aan belichtingen.

voorgangers wilden het centrum eerst binnen de muren van het ziekenhuis oprichten, maar daarmee ging de toenmalige Raad van Bestuur niet akkoord. De dermatologen zagen de enorme behoefte aan dagbehandeling en hebben daarom een zelfstandig behandelcentrum opgericht, het eerste ZBC van Nederland. Tot op de dag van vandaag is het een enorm succes, het wordt alleen maar drukker." Regelmatig verwijzen zowel de eigen als regionale dermatologen door naar de kliniek. "In het ziekenhuis kunnen we alleen total body-lichttherapie geven, in het PDBC hebben we ook zoutbaden (figuur 4), deelbelichtingen (figuur 5) en aanvullende *short contact* dithranolcrèmebehandelingen (figuur 6). Een ander groot voordeel aan de kliniek is dat deze van 08.00 uur tot 20.00 uur open is, zes dagen per week. Op de poli in het ziekenhuis kunnen patiënten alleen maandag tot en met vrijdag van 08.15 tot 16.45 uur terecht."

KWALITEITSGEGEL

Vorig jaar ontving het PDBC één van de dertien (ZKN) Kwaliteitszegels Dermatologie. Deze zegel



Figuur 5. UVB-belichtingen van de behaarde hoofdhuid.

werd dat jaar voor het eerst uitgereikt en is een initiatief van patiënten en dermatologen. “Anno 2013 kijken mensen anders naar het ziekenhuis en het functioneren van de arts. Patiënten zijn veel mondiger geworden en bereiden zich met behulp van internet voor op een consult. Ik denk dat je dus niet om zegels als de Kwaliteitszegels heen kan. Wat dat betreft is het mooi dat we er eentje gekregen hebben.”

’s Middags leidt manager Martijn Kraa me rond in de Padbergkliniek. Op de begane grond is het PDBC gevestigd, boven zit de Kliniek voor Cosmetische Dermatologie (KCD) en de behandelruimte van de huidtherapeutes, waar bijvoorbeeld manuele lymf-



Figuur 6. Behandeling met dithranolcrème.

drainage plaatsvindt of mammaprotheses worden aangemeten. In de KCD kunnen overbeharing, pigmentstoornissen, vaatafwijkingen en littekens met laser/IPL worden behandeld, benigne huidtumoren worden verwijderd en axillaire hyperhidrosis met botuline-injecties worden verholpen (figuur 7). “Onlangs hebben we het pand hiernaast gekocht zodat we uit kunnen breiden, we hebben bijvoorbeeld op cosmetisch gebied nog geen rimpelbehandelingen. Daar wordt nu voorzichtig over gesproken”, vertelt Kraa. Gezien de tijd die patiënten in de kliniek doorbrengen is uitbreiding geen overbodige luxe. “Een psoriasispatiënt komt hier drie keer in de week anderhalf à twee uur, gedurende tien weken achter elkaar. In de regio Midden-Nederland zijn we het enige extramurale dagbehandelingscentrum voor psoriasis. Mensen komen van ver buiten de regio naar ons toe.”

Halverwege 2013 zal gestart worden met de verbouwingen om van de twee gebouwen één grote, laagdrempelige kliniek te maken: klaar voor de volgende 25 jaar.



Figuur 7. Behandeling overbeharing.



QUIZ

Dermatoscopie

M.P. Uffen¹, N.A. Kukutsch²

¹. Aios, afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl

In de voorafgaande twee quizseries is vooral nadruk gelegd op het herkennen en plaatsen van dermatoscopische kenmerken, die uiteindelijk samen met het macroscopisch beeld de diagnose vormden. In deze reeks van 10 x 6 casus vragen wij u bij iedere casus de juiste diagnose te kiezen uit onderstaande lijst, volgens het principe van *extended matching*. Iedere serie van casus is gekozen rond een bepaalde klinische presentatie of lokalisatie. De letters, die achter de juiste antwoorden staan, vormen samen een persoon uit de dermatologie.

Naevus naevocellularis (Ü)
(Acrolentigineus) Melanoom (M)
Etnische melanonychia (R)
Beau's lines (N)
Mees' lines (R)
'Wasbord' nagel (L)
Digitale Mucoid Cyste (M)
Onychomatricoma (K)
Onychomycose (V)
Morbus Bowen (M)
Plaveiselcelcarcinoom (F)
Verruca vulgaris (G)
Granuloma pyogenicum (T)
Glomus tumor (L)
Hematoom/Hemorragie (E)

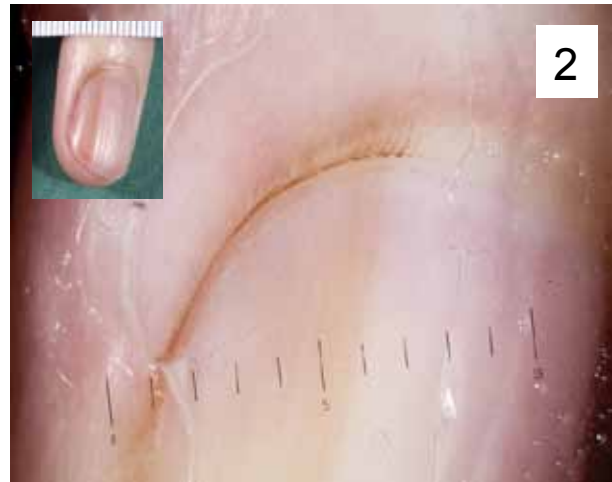
De oplossing met een korte uitleg over de voor de diagnosen belangrijkste dermatoscopische kenmerken vindt u op pagina 252.

Casus	1	2	3	4	5	6
Letter						

Serie 8. Nagelafwijkingen.



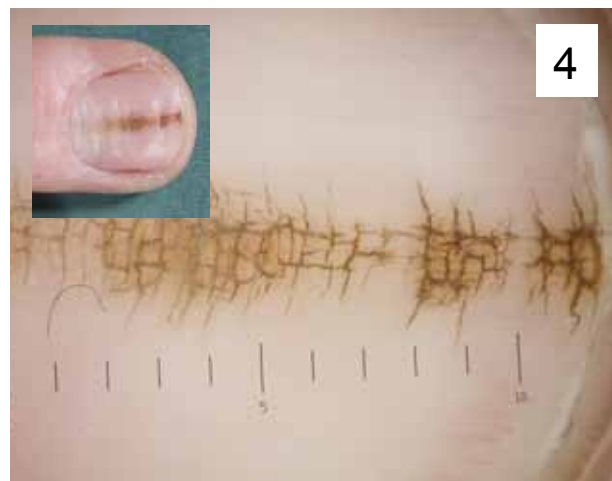
♂, 64 jr. Sinds 4 maanden spontane scheur in nagel met bruine verkleuring.



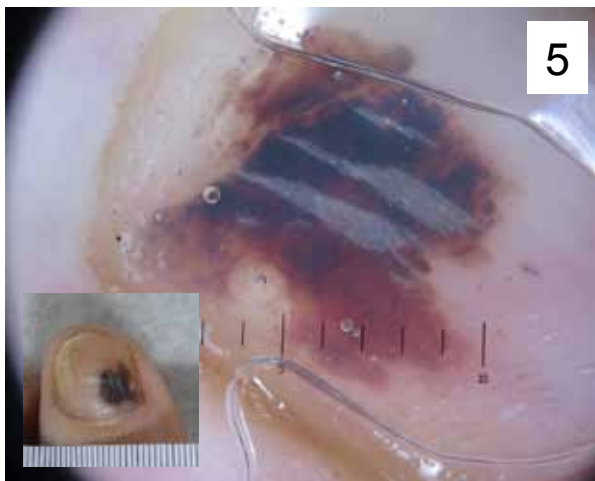
♀, 35 jr. Sinds 20 jaar lichtbruine baan in nagel linkerringvinger, recent verbredening.



♀, 72 jr. Sinds onbekende tijd verkleuring van de nagel van de grote teen.



♂, 61 jr. Sinds onbekende tijd asymptomatische 'groene' verkleuring van nagel dig. 3 rechterhand.



♀, 47 jr. Sinds jaren verkleuring nagel grote teen met sinds een maand toename verkleuring.



♂, 76 jr. Sinds een jaar een bruine streep onder de nagel.



VERENIGING

BESTUUR

Een jaarlijks kwaliteitsdebat in plaats van een kwaliteitsraad

Colette van Hees

Secretaris NVDV

In het najaar van 2012 besloten het bestuur en de Kwaliteitsraad gezamenlijk om de Kwaliteitsraad op te heffen en in plaats daarvan een jaarlijkse kwaliteitsdag te organiseren met onder andere alle voorzitters van domeingroepen en commissies binnen de NVDV. Het voorstel om de Kwaliteitsraad op te heffen werd ingegeven door de gedachte dat de raad als coördinator van kwaliteitsbeleid en initiatiefnemer van richtlijnontwikkeling haar doelstelling grotendeels heeft verwezenlijkt. Het bouwwerk van richtlijnen staat als een huis. Het onderhoud en de implementatie van richtlijnen zal de komende jaren meer tijd en energie vragen dan het ontwikkelen van nieuwe richtlijnen. Ook de afstemming tussen richtlijnen, visitatie, indicatoren, (na)scholing, e-learning, accreditatie en patiënteninformatie heeft min of meer een vaste vorm gekregen en behoeft geen intensief overleg meer binnen de Kwaliteitsraad. Dit zijn de basisinstrumenten geworden van het kwaliteitsbeleid. In de toekomst zal het kwaliteitsbeleid steeds meer gericht zijn op normeren, profileren en registreren. Niet alleen omdat de omgeving daarom vraagt, maar ook omdat we daarmee de dermatologie goed op de kaart kunnen zetten.

Op 25 januari 2013 vond in de besneeuwde duinen van Kijkduin het eerste kwaliteitsdebat plaats. Er werd gediscussieerd over drie thema's: kwaliteit, beroepsbelangen en opleiding in 2x drie groepen van circa zes personen aan de hand van tevoren opgestelde stellingen. Een bloemlezing van wat er besproken werd:

- Richtlijnwerkgroepen schrijven richtlijnen en onderhouden ze ook. Richtlijnen worden meer 'levend' dan voorheen en zullen vaker tussentijds worden aangepast. Autorisatie van herzieningen vindt daarom niet meer plaats door de algemene ledenvergadering, maar door een autorisatiecommissie die haar uitspraken baseert op discussies op de website.
- De *D-page* wordt hopelijk de nieuwe website waar elke dermatoloog 's ochtends zijn computer mee opstart. Een pagina van waaruit gemakkelijk alles wat je als dermatoloog in de dagelijkse praktijk nodig hebt snel en makkelijk bereikt kan worden;

ten behoeve van praktijkvoering (van farmacotherapie tot DBC-onderhoud), productiegegevens, benchmarking, indicatoren, registraties en visitaties, maar ook onderzoek, trials enzovoorts, aan te passen aan ieders eigen wensen.

- De conceptnormen waar de domeingroepen om waren gevraagd door het bestuur gaven aanleiding tot een levendige discussie. Over een soort 90%-drempel voor algemene normen bestaat consensus, maar over de specifieke normen bestaat nog wel verschil van mening.
- De opleiding staat onder vuur van aankomende bezuinigingen en van maatschappelijke en politieke ontwikkelingen: voor verkorten van de opleiding voelt niemand veel, hoogstens met ½ tot 1 jaar. Wel zou de instroom verminderd kunnen worden; liever bezuinigen we op deze manier. En blijft iedereen alles leren of komt er meer differentiatie? Ontstaat er een basisopleiding met daarnaast modules die meer dan nu buiten de UMC's gevolgd worden als de laatste zich steeds meer op complexe zorg richten en intensiever met regionale ziekenhuizen gaan samenwerken? Past de opleiding nog bij alle nieuwe ontwikkelingen? Consilium, domeingroepen en bestuur zoeken het antwoord op deze vragen.
- Wat beroepsbelangen betreft, voelen we allemaal de controle- en registratiedruk vanuit verschillende gremia; VWS, inspectie, zorgverzekeraars, zelfs patiëntenorganisaties... Transparantie, taakherstelling en doelmatigheid zijn de toverwoorden, mooi vervat in het rapport *De medisch specialist 2015*. We moeten hier onze weg in zien te vinden en, vindt het bestuur, proactief zijn. Zelf cijfers verzamelen in plaats van afhankelijk zijn van derden, nadenken over taakherstelling en doelmatigheid, bijvoorbeeld over wat 1½-lijnszorg voor ons betekent (meer naar de huisarts toe, of meer NP's / PA's in de praktijk?), meer in gesprek gaan met ziektekostenverzekeraars en de regie zien te behouden waar het gaat om praktijkvormen.

Al met al was het een zeer geanimeerde dag, waarna iedereen die zich actief bezighoudt met alles wat bloeit en groeit binnen de NVDV, ondanks alle gladheid buiten, met een voldaan gevoel naar huis ging.

PROMOTIE

Molecular aspects of cutaneous T-cell lymphoma: genetic alterations underlying clinical behavior

M.S. van Kester

Aios, afdeling Dermatologie, Leids
Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:
Dr. M.S. van Kester
E-mail: M.S.van_Kester@lumc.nl

Op 20 november 2012 promoveerde Marloes van Kester aan de Universiteit Leiden op het proefschrift, getiteld: *Molecular aspects of cutaneous T-cell lymphoma: genetic alterations underlying clinical behavior*. Haar promotor was prof. dr. R. Willemze en de copromotoren waren dr. C.P. Tensen en dr. R. van Doorn. De studies in dit proefschrift zijn gericht op het in kaart brengen van de moleculaire mechanismen betrokken bij de ontwikkeling en progressie van verschillende cutane T-cellymfomen (CTCL), te weten sézarysyndroom, mycosis fungoides, primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (C-ALCL) en primair cutaan perifere T-cellymfoom, niet anders gespecificeerd (C-PTCL-NOS).

MYCOSIS FUNGOIDES EN SÉZARY-SYNDROOM

Mycosis fungoides is het meest voorkomende type CTCL en heeft doorgaans een gunstig ziektebeloop met langzame progressie van patches en plaques naar huidtumoren met in sommige gevallen betrokkenheid van lymfklieren en interne organen. Sézarysyndroom is een maligne ziekte gekarakteriseerd door een trias van erythrodermie, gegeneraliseerde lymfadenopathie en de aanwezigheid van neoplastische T-cellen in de huid, de lymfklieren en het perifere bloed. Sézarysyndroom wordt vaak beschouwd als een leukemische fase of variant van mycosis fungoides, omdat beide maligniteiten voortkomen uit geactiveerde, naar de huid migre-



rende CD4⁺-T-cellen. Om die reden delen mycosis fungoides en sézarysyndroom dezelfde classificatie en stadiëring, en worden patiënten met deze aandoeningen vaak geïnccludeerd in dezelfde klinische trials. Echter, in de meest recente WHO-EORTC-classificatie en in de WHO-classificatie uit 2008 worden mycosis fungoides en sézarysyndroom als aparte ziektebeelden onderkend, gebaseerd op hun verschillende klinisch beeld en gedrag. Er bestaat discussie of sézarysyndroom zou moeten worden beschouwd als een apart type CTCL of als een leukemische fase van mycosis fungoides. Wij identificeerden met array-CGH de numerieke chromosomale afwijkingen in tumorstadium mycosis fungoides en vergeleken die met de afwijkingen gevonden bij sézarysyndroom. Een aantal chromo-



somale afwijkingen die zeer frequent voorkomen in tumorstadium mycosis fungoides, werden niet of in slechts lage frequentie gevonden in sézarysyndroom. Deze bevinding pleit tegen de hypothese dat sézarysyndroom een gevorderd stadium van mycosis fungoides is. Daarnaast worden drie afwijkingen geïdentificeerd met prognostische significantie in tumorstadium mycosis fungoides. Deletie van 9p21 en amplificatie van 8q24.3 en 1q21-1q22 zijn geassocieerd met een slechte prognose. Voor mycosis fungoides zijn numerieke chromosomale afwijkingen geïntegreerd met genexpressieresultaten om genen te identificeren, die bijdragen aan tumorigenese en mogelijk in de toekomst kunnen dienen als therapeutische targets. Voorbeelden zijn *FASTK* en *SKAP1*, gelokaliseerd in chromosomale regio's met frequente amplificatie en de tumor suppressorgenen *RB1* en *DLEU1* gelegen in frequent gedeleteerde regio's.

Met datzelfde doel zijn daarna de genexpressieprofielen van mycosis fungoides vergeleken met normale huid, ontstoken huid en normale T-cellen om afwijkende expressie van genen, anders dan ten gevolge van chromosomale afwijkingen, vast te stellen. Met deze aanpak werden 989 genen met afwijkende expressie geïdentificeerd, waarvan het overgrote deel (718 genen) verhoogd tot expressie komt in vergelijking tot normale huid, ontstoken huid en normale T-cellen. Zoals verwacht weerspiegelt dit voor mycosis fungoides specifieke genexpressieprofiel, met afwijkende expressie van celcyclus en kinetochoorregulatoren, het proliferatieve karakter van deze T-celmaligniteit. Daarnaast biedt dit genexpressieprofiel inzicht in het immunofenotype en de eigenschappen van de maligne T-cellen van dit lymfoom. Tevens worden potentiële therapeutische targets en diagnostische markers geïdentificeerd. Daarbij verklaart verlies van de NF- κ B-remmer, *NFKB1Z*, mogelijk de toegenomen activiteit van het NF- κ B-transcriptiefactorcomplex dat karakteristiek is voor CTCL.

MICRORNA-EXPRESSIE IN SÉZARYSYNDROOM EN TUMORSTADIUM MYCOSIS FUNGOIDES

MicroRNAs (MiRNA) zijn niet-coderende RNA-moleculen van ongeveer 22 nucleotiden lang, die genexpressie reguleren door te binden aan complementaire sequenties in target-mRNAs wat tot remming van translatie en inductie van mRNA-afbraak leidt. Op deze manier zijn miRNAs betrokken bij de regulatie van cruciale biologische processen, zoals ontwikkeling, proliferatie, apoptose en stressrespons. We hebben de miRNA-profielen van sézarysyndroom en tumorstadium mycosis fungoides bestudeerd. In sézarycellen worden 104 miRNAs met verhoogde expressie en 10 miRNAs met verlaagde expressie ten opzichte van normale T-cellen geïdentificeerd. De expressie van miRNAs is grotendeels consistent met eerder beschreven numerieke chromosomale afwijkingen. Om de genregulerende functie van miRNAs, die afwijkend tot expressie

komen, te onderzoeken is de lijst van miRNAs, die verlaagd tot expressie komen gecorreleerd aan de lijst van verhoogd tot expressie komende genen. Van een groot deel van de verlaagd tot expressie komende miRNAs wordt voorspeld dat zij de expressie reguleren van een of meer genen verhoogd tot expressie in sézarysyndroom. Een voorbeeld is miR-342; expressie van miR-342 is verlaagd in sézarysyndroomcellen. Een van de transcripten waarvan de expressie door miR-342 wordt onderdrukt is *TNFSF11*, dat een antiapoptotische functie heeft. De verlaagde expressie van het miR-342 zou dan ook tot hogere expressie van het antiapoptotische eiwit *TNFSF11* en verminderde apoptose in sézarycellen leiden. Consistent hiermee is de bevinding dat ectopische expressie van miR-342 in een sézarycellijn leidt tot inductie van apoptose gepaard gaande met lagere expressie van *TNFSF11*. Herintroductie van miR-17-5p, onderdeel van het miR-17-92-cluster, in sézarycellijn resulteert in toegenomen apoptose en afgenomen proliferatie van de cellen, hetgeen een tumoronderdrukkende rol van miR-17-5p impliceert. Vervolgens hebben we de rol van miRNA in tumorstadium mycosis fungoides onderzocht. In vergelijking tot inflammatoire dermatosen komen 49 miRNAs afwijkend tot expressie in tumorstadium mycosis fungoides. In tegenstelling tot sézarysyndroom komt het overgrote deel van de afwijkend tot expressie komende miRNAs verhoogd tot expressie (30 van de 49 miRNAs). Voor de meeste afwijkende miRNAs is een rol in tumorigenese beschreven en van een aantal verhoogd tot expressie komende miRNAs (miR-93, miR-155 en miR-17-92) is functionele validatie als oncomir gepubliceerd. Geen van de miRNAs verhoogd tot expressie in tumorstadium mycosis fungoides komt verhoogd tot expressie in sézarysyndroom. Slechts twee miRNAs komen verlaagd tot expressie in zowel tumorstadium mycosis fungoides als sézarysyndroom. Acht miRNAs komen verhoogd tot expressie en zijn gelegen in regio's van chromosomale amplificatie.

PRIMAIR CUTAAN ANAPLASTISCH GROOTCELLIG LYMFOOM EN PRIMAIR CUTAAN PERIFER T-CELLYMFOOM, NIET ANDERS GESPECIFICEERD

Hoewel beide CTCL's zich presenteren met huidtumoren hebben deze lymfomen duidelijk een verschillend beloop. C-ALCL heeft een indolent beloop met neiging tot spontane regressie van huidtumoren, dissemineert zelden naar extracutane lokalisaties en heeft een gunstige prognose met een vijfjaarsoverleving van meer dan 90%. C-PTCL-NOS daarentegen dissemineert vaak naar extracutane lokalisaties en heeft een slechte prognose met een vijfjaarsoverleving van minder dan 15%. Voor zowel C-ALCL als C-PTCL-NOS zijn de numerieke chromosomale afwijkingen en genexpressieprofielen bepaald om de respectievelijk goede en slechte prognose te kunnen verklaren. C-ALCL is vooral gekarakteriseerd door amplificatie van chromosomale regio's op 7q en 17q en deletie van regio's



Marloes van Kester ontvangt haar bull uit handen van prof. dr. M.H. Vermeer.

op chromosoom 6q en 13q. C-PTCL-NOS laat ook amplificatie zien van 7q en 17q, maar verschilt door amplificatie op chromosoom 8 en deletie van 9p21. Genen betrokken bij lymfocytochemotaxie, apoptose en proliferatie zijn oververtegenwoordigd in de lijst van differentieel tot expressie komende genen tussen C-ALCL en C-PTCL-NOS. C-ALCL laat hogere expressie zien van chemokine receptoren CCR10 en CCR8, wat mogelijk een verklaring biedt voor de affiniteit van de maligne T-cellen voor de huid en uitblijven van extracutane disseminatie. Tevens laten C-ALCL en C-PTCL-NOS aberrante expressie zien van verschillende genen betrokken bij apoptose en proliferatie, zoals IRF4 en PRKCQ, wat mogelijk het verschil in klinische agressiviteit verklaart.

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

De bevindingen beschreven in dit proefschrift ondersteunen de hypothese dat mycosis fungoides en sézarysyndroom als twee aparte ziektebeelden beschouwd moeten worden. Daaruit voortvloeiend zouden in klinische trials mycosis fungoides en sézarysyndroom separaat beschouwd en gestratificeerd moeten worden. De studies bieden nieuwe inzichten in de moleculaire pathogenese die ten grondslag ligt aan de klinische verschijningsvormen en prognose van verschillende typen CTCL. Met microRNA array-analyse werd een groot aantal miRNAs afwijkend tot expressie komend in sézarysyndroom en tumorstadium mycosis fungoides geïdentificeerd. Hoewel onze genoom-brede studies veel nieuwe inzichten opleverden, blijven de precieze mechanismen van afwijkende expressie en hoe afwijkende expressie van genen en miRNAs tot functionele consequenties leidt onbekend. Om die reden worden de volgende lijnen van toekomstig onderzoek voorgesteld. Naast meer gedetailleerde identificatie van genetische afwijkingen (bijvoorbeeld gebruikmakend van exoom, genoom

of transcriptoom *next generation* sequentieanalyse), is onderzoek naar de functionele significantie van afwijkende expressie van de geïdentificeerde genen en miRNAs essentieel. Functioneel genetische studies, waarbij de expressie van specifieke genen of miRNAs wordt gemanipuleerd, gevolgd door onderzoek naar de effecten op genexpressie, apoptose en proliferatie kunnen inzicht bieden in de specifieke rol die genetische afwijkingen spelen in de moleculaire pathogenese van CTCL. Zo zou het effect van *NFKB1*-expressie in CTCL-cellen op activiteit van het NF- κ B-siginaaltransductiepad en op proliferatie en apoptose kunnen worden bestudeerd. Deze in-vitro-experimenten zouden de validiteit van de therapeutische targets kunnen laten zien en de daaropvolgende stap zijn in-vivo-experimenten. Tot slot, het onderzoek naar afwijkende genen en miRNAs in verschillende stadia van mycosis fungoides zou ons meer kunnen leren over de progressie van de ziekte.

LITERATUUR

1. Doorn R van, Kester MS van, Dijkman R, et al. *Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sezary syndrome. Blood* 2009;113(1):127-36.
2. Kester MS van, Borg MK, Zoutman WH, et al. *A meta-analysis of gene expression data identifies a molecular signature characteristic for tumor-stage mycosis fungoides. J Invest Dermatol* 2012;132(8):2050-9.
3. Ballabio E, Mitchell T, Kester MS van, et al. *MicroRNA expression in Sezary syndrome: identification, function, and diagnostic potential. Blood* 2010;116(7):1105-13.
4. Kester MS van, Ballabio E, Benner MF, et al. *miRNA expression profiling of mycosis fungoides. Molec Oncol* 2011;5(3):273-80.
5. Kester MS van, Tensen CP, Vermeer MH, et al. *Cutaneous anaplastic large cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma NOS show distinct chromosomal alterations and differential expression of chemokine receptors and apoptosis regulators. J Invest Dermatol* 2010;130(2):563-75.

PRAKTIJKVOERING

SCEN-arts en dermatoloog; een verrijkende combinatie

R.H. Houwing

Dermatoloog/SCEN-arts, Deventer

*Correspondentieadres:
Dr. Ronald Houwing
Dermatoloog/SCEN-arts
Postbus 5001
7400 GC Deventer
Telefoon: 0570-535353
E-mail: r.houwing@dz.nl*

In de meer dan twintig jaar dat ik werkzaam ben als dermatoloog is er in de praktijk veel veranderd. De omgang met de patiënten is anders dan vroeger. De contacten zijn minder frequent, je probeert de patiënt meer zelfredzaam te maken. Langdurige begeleiding met meerdere consulten is geen usance meer. Verpleegkundig specialisten hebben deze taak veelal overgenomen.

Om weer eens *alle* tijd voor een patiënt te hebben, maar om ook een andere invulling aan 'het dokter' zijn te kunnen geven ben ik sinds een jaar naast dermatoloog ook als SCEN-arts werkzaam.

WAT IS EEN SCEN-ARTS?

Een SCEN-arts wordt ingeschakeld door een arts die aan een euthanasieverzoek van een patiënt wil voldoen. De Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding vereist dat een arts bij een euthanasieverzoek advies inwint bij een andere onafhankelijke, meestal SCEN-, arts. SCEN staat voor Steun en Consultatie Euthanasie Nederland.¹ Er zijn circa zeshonderd SCEN-artsen, voornamelijk huisartsen, maar ook artsen werkzaam in verpleeghuizen en medisch-specialisten. Vooral specialisten die in hun praktijk te maken krijgen met euthanasievraagstukken, zoals oncologen, longartsen en cardiologen. De combinatie dermatoloog en SCEN-arts is ongebruikelijk. Kennis van de dermatologie is weinig bruikbaar voor een SCEN-arts. Er zijn slechts enkele casus bekend waarbij een huidziekte tot een euthanasievraag heeft geleid. Deze hebben destijds tot veel reacties van dermatologen geleid, er werd getwijfeld of de diagnostiek wel juist was geweest.² De werkzaamheden van een SCEN arts bestaan uit overleg met de behandelaar, bestuderen van

de medische informatie en het bezoeken van de patiënt. Aan de hand hiervan wordt beoordeeld of de euthanasie wettelijke toelaatbaar is.

OPLEIDING EN REGISTRATIE TOT SCEN-ARTS

Na een uitgebreide motivatiebrief en kennistoets wordt men toegelaten tot de door de KNMG georganiseerde driedaagse cursus. Men leert de taken en functies van SCEN-arts binnen de juridische kaders. Er wordt getraind over de consultatie, het maken van een verslag en de communicatie met de patiënt. De Commissie Opleiding en Registratie SCEN-arts besluit over de registratie als SCEN-arts en regelt de opname in een regionaal werkende SCEN-groep. Deze verdeelt de diensten en verzorgt de oproepen. De SCEN-arts verricht ongeveer tien tot twintig consultaties per jaar.

HET VERLOOP VAN EEN SCEN-CONSULTATIE

Indien de patiënt en de behandelend arts gezamenlijk tot de conclusie zijn gekomen dat euthanasie de enige oplossing is om het ondragelijke en uitzichtloze lijden te stoppen dan zal de behandelend arts telefonisch contact zoeken met de dienstdoende SCEN-arts. Tijdens dit gesprek probeer je als SCEN-arts een indruk te krijgen van de achtergrond, de reden waarom tot euthanasie is besloten en wat de eventuele twijfels van de consultvrager zijn. De medische voorgeschiedenis en een eventuele aanwezige wilsbeschikking worden door de behandelend arts toegestuurd.

Nadien wordt op korte termijn een gesprek met de patiënt gearrangeerd. De patiënt is door de behandelend arts geïnformeerd over het doel van je komst. Spoed is relatief, net als in de dermatologie. De patiënt wordt 's avonds of in het weekend bezocht, thuis of in een ziekenhuis.

Bij voorkeur spreek je de patiënt alleen, je wil graag zijn of haar verhaal horen zonder de eventuele beïnvloeding van familieleden of huisgenoten. Uiteraard heb je ook contact met familieleden of verzorgenden om een goed beeld van de situatie te krijgen.



Je gaat na of aan alle zorgvuldigheidseisen voor de euthanasie is voldaan. Is het leiden ondragelijk en uitzichtloos en is er redelijkerwijs geen andere behandelingsoptie? Soms wordt het door de patiënt beschouwd als een laatste examen, maar die examenvrees kan je snel wegnemen.

Een consultatie duurt 1 uur tot 1,5 uur. Vaak praten de patiënten aan een stuk, maar ook zijn er perioden van stilte die soms meerzeggend zijn.

Het is opvallend hoe makkelijk patiënten praten over hun euthanasiewens en waarom ze tot dit besluit zijn gekomen. Zonder aanmoediging vertellen ze hun levensverhaal. De mooie dingen die ze hebben meegemaakt, maar ook de teleurstellingen en het verdriet dat hen is overkomen. Spirituele vragen, als 'wie ben ik' en 'waar dien ik toe', komen vrijwel altijd aan bod. De mensen zijn de fase van boosheid, verdriet en vertwijfeling al gepasseerd. Ze hebben het leven al losgelaten en er is een fase van loutering en aanvaarding. Niet als een doffe berusting, maar als realiteit dat de laatste levensfase is aangebroken. Een periode die vaak als positief wordt ervaren, men komt in het reine met zichzelf en de naasten.

Het is een voorrecht dat je deelgenoot mag zijn van deze gevoelens. Dat je door de mensen in vertrouwen wordt genomen, iemand die zij nooit eerder hebben ontmoet en ook nooit meer zullen zien. Aan het eind van het gesprek leg je uit dat je de huisarts van dit gesprek op de hoogte zult brengen. Patiënten zijn heel opgelucht als er geen bezwaren zijn voor een euthanasie, een negatief advies heb ik nog niet gegeven, maar zo een beslissing zal veel uitleg nodig hebben.

Eenmaal heb ik mee gemaakt dat een patiënt al een jarenlange doodswens had waarbij een eerdere SCEN-arts niet het idee had dat aan alle voorwaarden voor euthanasie waren voldaan. Volgens mij en de huisarts was dit nu wel het geval. Toen ik hem vertelde dat ik een positief advies zou geven, barstte hij in huilen uit. Hij was zo opgelucht. Een paar weken later vertelde de huisarts mij dat de euthanasie niet was doorgegaan. Het idee dat er euthanasie mogelijk was, had de patiënt de mogelijkheid gegeven nu eens vrij na te denken over zijn mogelijkheden. Het had hem het inzicht gegeven dat er nog genoeg aspecten waren die het leven zinvol maakten. Het laat ook zien dat een oordeel, ondanks alle richtlijnen, subjectief is. Een moeilijke beslissing blijft lang in mijn hoofd spelen.

Na het gesprek schrijf je een verslag en bel je de huisarts op en bespreek je je bevindingen. Zo nodig geef je adviezen op welke wijze de euthanasie het best uitgevoerd kan worden. De S van SCEN slaat op steun. Niet alleen steun voor de patiënt maar ook aan de behandelend arts die de euthanasie geeft. Het besluit tot en de uitvoering van een euthanasie is aangrijpend en belastend.

De huisarts stuurt zijn verslag van de procedure, samen met het SCEN-verslag, naar de regionale toetsingscommissie euthanasie. Deze commissie beoordeelt of aan alle zorgvuldigheidseisen is voldaan.

Als SCEN-arts word je betrokken bij een intiem en ingewikkeld proces. SCEN-artsen komen daarom regelmatig bijeen voor onderlinge steun en intervisie. Doel van deze bijeenkomsten is het bewaken en verbeteren van de kwaliteit van de consultaties. De bijeenkomsten zijn altijd zeer zinvol. Iedereen is bereid na te denken over levensvragen en daar met anderen over in gesprek te gaan.

PERSOONLIJK

Het tiental consulten dat ik heb gedaan heb ik allemaal als indrukwekkend ervaren. Het is bijzonder met patiënten te mogen praten die al besloten hebben afscheid te nemen van het leven. Het vertrouwen dat zij je schenken en je zo deelgenoot maken van het proces hoe zij tot dit besluit zijn gekomen is zeer speciaal.

In de opleiding tot dermatoloog hebben wij slechts sporadisch te maken met existentiële levensvragen of met patiënten in hun laatste levensfase. Als SCEN-arts is het noodzakelijk dat je kennis hebt van de noden van de mens in deze fase, en op de hoogte bent van reguliere behandelingen als palliatieve sedatie. Mijn ervaring is dat artsen het geen probleem vinden als je laat blijken dat deze problematiek niet je dagelijkse werk is. Vaak vinden zij het juist prettig, waarschijnlijk ook voor henzelf, dat zij kunnen toelichten waarom zij in dit geval voor euthanasie kiezen en niet voor een andere behandelingsvorm.

Het respect voor het vak van huisarts neemt hierdoor toe. Hen steunen in dit moeilijke proces is een meerwaarde van het werk als SCEN-arts.

Het is boeiend om consultaties te doen in een andere omgeving dan de dermatologische polikliniek waar de tijds- en productiedruk veelal overheersend zijn.

De mogelijkheid om in alle rust uitgebreid met een patiënt te kunnen praten, biedt een grote meerwaarde. Het praten met mensen aan het einde van hun aardse bestaan leert mij niet alleen veel over hen, maar ook over mijzelf. Het dwingt je ook om over je eigen (medisch) handelen na te denken. Tijdens de dagelijkse dermatologische praktijk komt deze competentie van pas. Het inschatten van de levensverwachting van een patiënt, essentieel voor het al dan niet behandelen van een aandoening, behoort nu tot mijn routine.

Bij mijn laatste SCEN-consult van een oudere dame zag ik een redelijk groot basaalcelcarcinoom op haar neus. Het maakte geen deel uit van haar ondragelijk lijden.

LITERATUUR

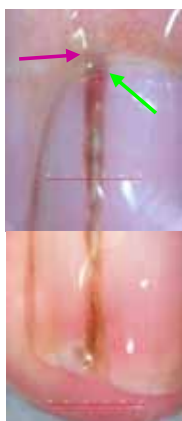
1. <http://knmg.artsennet.nl/Diensten/SCEN.htm>
2. Wijlick EHJ van, Meer S van der. Ondraaglijk lijden door een huidziekte. *Medische contact* 2010;15:670-3.



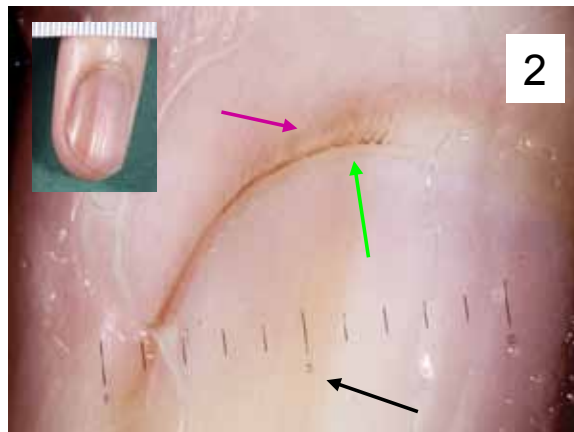
ANTWOORDEN

DERMATOSCOPIE

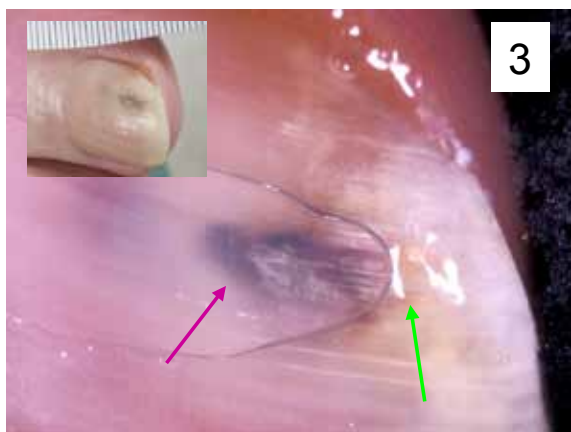
OPLOSSING: MÜLLER



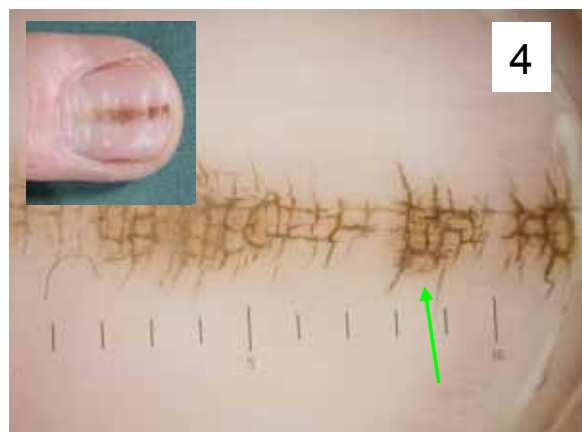
M. Bowen (M). Licht bruine longitudinale 'zand-lopervormige' verkleuring (→), Hutchinson sign: - (→), micro-Hutchinson sign: - (→).



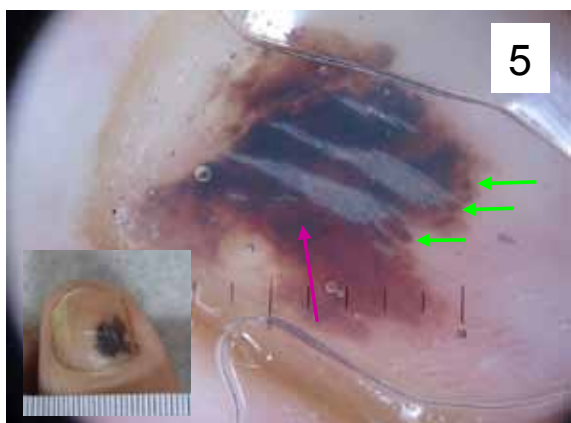
Naevus n. (Ü). Regelmatige longitudinale licht-bruine verkleuring (→), Hutchinson sign: + (→), micro-Hutchinson sign: - (→).



Glomus tumor (L). Gelokaliseerde wolkerige sub-unguale rood/paarse verkleuring (→), distaal iets gelig (→), niet uitgaand van proximale nagelriem.



'Wasbord' nagel (L). Netwerk van transversale groeven met daarin vuiligheid (→), soms veroorzaakt door onychotillomanie.



Hemorragie (E). Rode/roestbruine tot zwarte subunguale verkleuring (→) niet uitgaand van proximale nagelriem, met satellieten (→).



Etnische melanonychia (R). Longitudinale licht-bruine tot grijze streepjes op grijze achtergrond bij meerdere nagels (zie dig III), Hutchinson sign: - (→).