

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

**embase** Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 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

**ARTIKELN**

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

**AIOS REDACTEURN**

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Maastricht, E.A. Jagtman; Nijmegen, M.C.J. van Rijsingen; Rotterdam, E.A.M. van der Voort; Utrecht, T.M. Le

**INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN**

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info) > leden (inloggen) > tijdschrift dermatologie > richtlijnen voor auteurs.

**UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES**

dchg medische communicatie  
Hans Groen  
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem  
Telefoon: 023 5514888  
[www.dchg.nl](http://www.dchg.nl)  
E-mail: [hans.groen@dchg.nl](mailto:hans.groen@dchg.nl)

**COPYRIGHT**

©2013 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

**ABONNEMENTEN**

Standaard € 205,- per jaar. Studenten (NL) € 100,- per jaar. Buitenland € 325,- per jaar. Losse nummers € 30,-. Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

**AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID**

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen 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**

**INTERVIEW**

Voorloper op het gebied van anderhalvelijnszorg 359

**ARTIKELN**

Beïnvloedt de betrokkenheid van adnexen bij lentigo maligna de effectiviteit van imiquimod? 363  
Smartphone- en tabletapplicaties (apps) in de dermatologie 369

**LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

Een acneïforme dermatitis door vitamine B12 375  
CVA optredend na een herpes ophthalmicus 377

**NEDERLANDSE DERMATOLOGEN IN HET BUITENLAND**

Dermatologie in Beira, Mozambique 380

**REFERATEN**

Hypertrofische wijnvlek 385  
Chemisch geïnduceerde contactvitiligo 387  
Chirurgische repigmentatie bij vitiligo 390  
Melasma: onschuldig, hardnekkig en recidiverend 392  
What's new in Vitiligo? 395

**PRAKTIJKVOERING**

Tekort aan dermatologische zorg door huidkankerepidemie 397

**DERMATOPATHOLOGIE**

400

**ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM**

Immuunbalans tussen regulatoire T-cellen en T-helpercellen in de huid van psoriasispatiënten 402

**GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE**

Goud 404

**DERMATOSCOPIE**

406

**VERENIGING**

Taakverschuiving in de dermatologische praktijk 407  
Behandeling van primaire hiv-infecties 408

**DERMATOLOGIE IN BEELD**

Het Delta-teken. Scabies door de dermatoscoop! 412

**TEST UW KENNIS**

415

**HUID OP DOEK EN BOEK**

De bevroren huid tussen moeder en dochter 416

**AFBEELDING OMSLAG**

Marijke van Ewijk. *Weten, begrijpen, verbazen*. Het beeld is er een uit een serie geïnspireerd door Jeroen Bosch. De droomwereld van het verleden wordt aangehaald en in het karakter van deze tijdgeest geschilderd. Hedendaagse gebeurtenissen zijn een grote inspiratiebron. De eerst indruk is lieflijk en onschuldig en daardoor wordt de kijker misleid. Bewust worden problematische thema's toegepast. Zoals onschuldige dieren en mensen die worden misbruikt en/of afgemaakt. Al deze invloeden van gebeurtenissen, gepaard met angst, pijn, liefde, dood, enzovoort hebben een enorme invloed op mijn leven. Het maakt het leven rijker, gevoeliger, maar vooral kwetsbaar.

INTERVIEW

# Maatschap Dermatologie Atrium Medisch Centrum Parkstad stelt zich voor Voorloper op het gebied van anderhalvelijnszorg

E.G. van Laar

*Wetenschapsjournalist, dchg medische communicatie, Haarlem*

*Correspondentieadres:  
Emma van Laar, MSc  
dchg medische communicatie  
Hendrik Figeeuweg 3G-20  
2031 BJ Haarlem  
E-mail: emma.vanlaar@dchg.nl*

*De maatschap Dermatologie van het Atrium Medisch Centrum Parkstad bestaat uit zes dermatologen, met elk hun eigen aandachtsgebied. De dermatologen werken elk op twee van de drie locaties van het ziekenhuis: op de hoofdlocatie Heerlen en in Kerkrade of Brunssum. Drie van hen, Joost van der Kleij, Georges Lucker en Karen Vissers-Croughs, vertellen hier over het reilen en zeilen binnen de maatschap.*

Het Atrium Medisch Centrum Parkstad (Atrium MC) is een topklinisch opleidingsziekenhuis voor de inwoners van Zuidoost-Limburg. Naast de zes dermatologen bestaat het totale team uit vier arts-assistenten, een wisselend aantal coassistenten, zeventien verpleegkundigen (inclusief verpleegkundig specialisten oncologie), een huidtherapeut, dertien polimedewerkers en drie medisch secretaresses. “Doorgaans begeleiden we vier coassistenten, die rouleren”, vertelt Georges Lucker. “We zijn sinds 2004 betrokken bij de opleiding dermatologie van het academisch ziekenhuis Maastricht (AZM)”, vult Karen Vissers-Croughs aan. “Daarnaast zijn we al ruim 20 jaar stageplaats voor de opleiding tot dermatoloog aan de KU Leuven. Opleiden kost tijd maar is vooral leuk, het houdt je scherp”, aldus Joost Van der Kleij.



*De dermatologen van het Atrium Medisch Centrum Parkstad (Heerlen, Brunssum en Kerkrade). Op de voorgrond Patricia Quaedvlieg en daarachter van links naar rechts: Katrien Gielen, Paul van Mierlo, Joost van der Kleij, Karen Vissers-Croughs en Georges Lucker.*

## HUISARTSEN

Bijzonder is volgens de artsen de uitgebreide samenwerking met de huisartsen in de omgeving. Een aantal dermatologen is betrokken bij de samenwerking met de huisartspraktijken. “We verzorgen twee soorten spreekuren met en bij de huisartsen”, legt Van der Kleij uit. “Eenmaal in de zes tot acht weken doen wij een gezamenlijk spreekuur met huisartsen in verschillende huisartsengroepen waarbij zij diverse patiënten presenteren die we vervolgens gezamenlijk bespreken. Daarnaast verzorgen we sinds twee jaar bij een aantal vaste huisartsenpraktijken een eigen spreekuur. We zijn eens in de twee weken een dagdeel aanwezig bij drie huisartspraktijken, twee in

Landgraaf en een in Valkenburg. Hierdoor zijn de lijnen kort en wordt directe feedback mogelijk gemaakt. We proberen op deze manier te faciliteren dat er bij de huisartsen een zo goed mogelijke dermatologische zorg geleverd wordt, en een bijdrage te leveren aan de scholing. Ik denk dat we met deze intensieve samenwerking met de eerste lijn vooruit lopen op komende ontwikkelingen. Er zijn veel plannen voor en ideeën over anderhalvelijnszorg, maar dit is een concreet voorbeeld. Het is bovendien ontzettend leuk om te doen. Je kunt je volledig op de patiënt focussen, zonder gestoord te worden, en hebt wat meer tijd. De patiënten stellen het bovendien zeer op prijs. Het is laagdrempelig, wat met name ouderen waarderen. De setting is huiselijker, de patiënt bevindt zich niet in een ziekenhuisomgeving. Ook de huisartsen zijn enthousiast, ze kunnen hun vragen aan ons kwijt.” Lucker: “De reguliere spreekuren bij de huisarts zullen we naar verwachting verder uit gaan breiden. Als we het organisatorisch voor elkaar krijgen willen we er naartoe dat een ieder van ons een dagdeel in de week verzorgt. Het contact met de huisartsen in de regio was altijd al goed, maar is door deze intensieve samenwerking persoonlijker geworden.” De teledermatologie is een ander gebied waar de maatschap veel aandacht aan besteedt volgens Vissers-Croughs. “We zijn hier sinds 2006 mee bezig en waren er dus vroeg bij in Nederland. Vorig jaar hebben we zo’n 1100 teleconsulten gedaan en zijn daarmee een van de hofleveranciers.”

## PRAKTIJKVOERING

Op alle drie de locaties van het Atrium MC wordt dermatologische zorg over de volle breedte aangeboden, van flebologie en allergologie tot proctologie en oncologie. De dermatologen werken alle zes op twee van de drie locaties van het Atrium MC. “Het is een hele klus om dit logistiek goed te organiseren”, zegt Lucker. Alle dermatologen leveren dermatologische zorg over de volle breedte, maar hebben wel elk hun eigen aandachtsgebied. Voor Van der Kleij is dat flebologie, terwijl Lucker zich richt op allergologie, proctologie en opleider is. Vissers-Croughs stuurt de dagbehandeling en het cosmetisch centrum aan en daarnaast is ze medisch manager van de vakgroep. “De insteek van onze praktijk is in de eerste plaats het leveren van goede zorg. We proberen hoogwaardige zorg te leveren over de volle breedte van de dermatologie. We proberen patiënten op een zodanige manier te behandelen die we zelf ook als prettig zouden ervaren. Dit levert het palet aan zorg op dat we nu aanbieden. Hoewel proctologie door veel dermatologen niet wordt verricht, kan juist de dermatoloog als beschouwend specialist voor de proctologische patiënt een meerwaarde hebben. De behandeling van bijvoorbeeld aambeien bestaat niet alleen uit het plaatsen van elastiekjes. Ook de behandelsetting maakt voor de patiënt een belangrijk verschil. Goede preventieve adviezen zijn van belang voor de uiteindelijke effectiviteit van de behandeling. En dat wordt gewaardeerd door de patiënten, maar ook vanuit de opleiding in Maastricht krijgen we de vraag om artsen in opleiding

de proctologie te leren. En de aio’s vinden het leuk, het is erg dankbaar werk,” legt Lucker uit.

“Eens per maand is er een gezamenlijk spreekuur met alle dermatologen en aio’s waarbij moeilijke en interessante patiënten gepresenteerd worden. Aansluitend vindt de PA-bespreking plaats”, aldus Vissers-Croughs. Naast de eigen besprekingen is er een gezamenlijk spreekuur reuma en gynaecologie en een multidisciplinair melanoomoverleg, dat door de afdeling dermatologie wordt georganiseerd. “We participeren daarnaast ook in de oncologiecommissie. Al met al doen we veel binnen het ziekenhuis”, stelt Van der Kleij.

## SPATADERPOLIKLINIEK

De afdeling Dermatologie heeft op de locatie in Kerkrade sinds 2004 de beschikking over een dagbehandelingcentrum waar huidaandoeningen, zoals eczeem en psoriasis, kunnen worden behandeld. Er worden onder meer lichttherapie, zalftherapie en baden aangeboden. Hier is tevens een cosmetisch centrum te vinden waar men terecht kan voor laserbehandeling van vaatafwijkingen, pigmentafwijkingen en overbeharing. De oncologie is een van de speerpunten van het ziekenhuis en dus ook van de afdeling Dermatologie. Zo wordt mohschirurgie al vijf jaar uitgevoerd in het Atrium MC. “Met de chirurgen samen kunnen we in Brunssum sinds 2010 een spataderpoli. Op deze gezamenlijke poli komen de kennis en ervaring van ons en die van de chirurgen samen. Het is leerzaam om in elkaars keuken te kijken en onderlinge feedback helpt de zorg te verbeteren”, licht Lucker toe. In de nabije toekomst verandert er mogelijk het een en ander door de op handen zijnde fusie tussen het Atrium MC en het Orbis M&ZC (Sittard-Geleen). Dit heeft mogelijk ook effect op de spataderpoli. Van der Kleij: “De samenwerking met de chirurgen binnen het Atrium verloopt erg goed. Na de fusie zullen we ook met de nieuwe chirurgen gaan samenwerken, we zullen elkaar moeten leren kennen en aan elkaars werkwijze wennen. Maar opvallend is toch wel de wil tot constructieve samenwerking, bij alle partijen.”

## WERKSFEER

Zowel de contacten binnen het ziekenhuis als met andere ziekenhuizen in de regio zijn prima. Binnenshuis zijn er korte lijnen met andere maatschappen. “We worden goed beoordeeld door collega’s, huisartsen en patiënten. Het is dan ook erg prettig werken binnen onze maatschap. Het is een goede en aangename club met verschillende karakters die elkaar aanvullen en met aansluitende interesses. Iedereen respecteert elkaar en we kunnen het goed met elkaar vinden”, aldus Vissers-Croughs. Van der Kleij vult aan dat ze elkaar veel gunnen. “Zo staan we toe dat iemand een sabbatical neemt, faciliteren dat als de vraag er is en het te regelen is. Dit schijnt op weinig andere plekken mogelijk te zijn, en past bij de sfeer hier. Maar liefst een derde van ons is Belgisch, misschien dat dit een en ander verklaart.”

ARTIKELN

# Beïnvloedt de betrokkenheid van adnexen bij lentigo maligna de effectiviteit van imiquimod?

K. Tiggelman<sup>1</sup>, M.T. Bousema<sup>2</sup>, D.P. Hayes<sup>3</sup>, V. Sigurdsson<sup>4</sup>, M.R. van Dijk<sup>5</sup>

- <sup>1</sup> Jeugdarts (in opleiding tot jeugdarts SGRC), Icare jeugdgezondheidszorg, West-Veluwe
- <sup>2</sup> Dermatoloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- <sup>3</sup> Dermatopatholoog, Medisch Centrum, Amersfoort
- <sup>4</sup> Dermatoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- <sup>5</sup> Dermatopatholoog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Correspondentieadres:  
 K. Tiggelman  
 Van Heutszlaan 36-1  
 6711 KP Ede  
 E-mail: kelli.tiggelman@gmail.com

In 2004 is imiquimod goedgekeurd door de US Food and Drug Administration (FDA) voor de behandeling van oppervlakkige basaalcelcarcinoom. Het was al goedgekeurd voor de behandeling van actinische keratose en externe genitale wratten.<sup>1</sup> Recent wordt imiquimod gebruikt voor de off-label-behandeling van lentigo maligna (LM).<sup>2-6</sup>

LM is een vroeg stadium van een lentigo maligna melanoom (LMM), die doorgaans ontstaat op de aan zon blootgestelde huid van patiënten met een middelbare of hogere leeftijd. Bij blanke Amerikanen van 66 tot 74 jaar kan de prevalentie oplopen tot 1%.<sup>7</sup>

De kans op progressie naar een LMM wordt geschat op 2,2-50%.<sup>2,5,8,9</sup> Om progressie naar een LMM te voorkomen is chirurgische verwijdering van LM behandeling van eerste keus.<sup>4</sup> Echter complete excisie van LM is een uitdaging gezien de mogelijke subklinische spreiding en de vaak grote laesies op veelal cosmetisch belangrijke locaties, waarbij uitgebreid chirurgisch herstel nodig is.<sup>1,4,7,10,11</sup> Daarom zijn niet-invasieve therapieën als imiquimod aantrekkelijk.

Imiquimod is een topicale immunomodulator die zowel de aangeboren als het verworven immuunsysteem stimuleert. Het heeft een antitumoraal effect

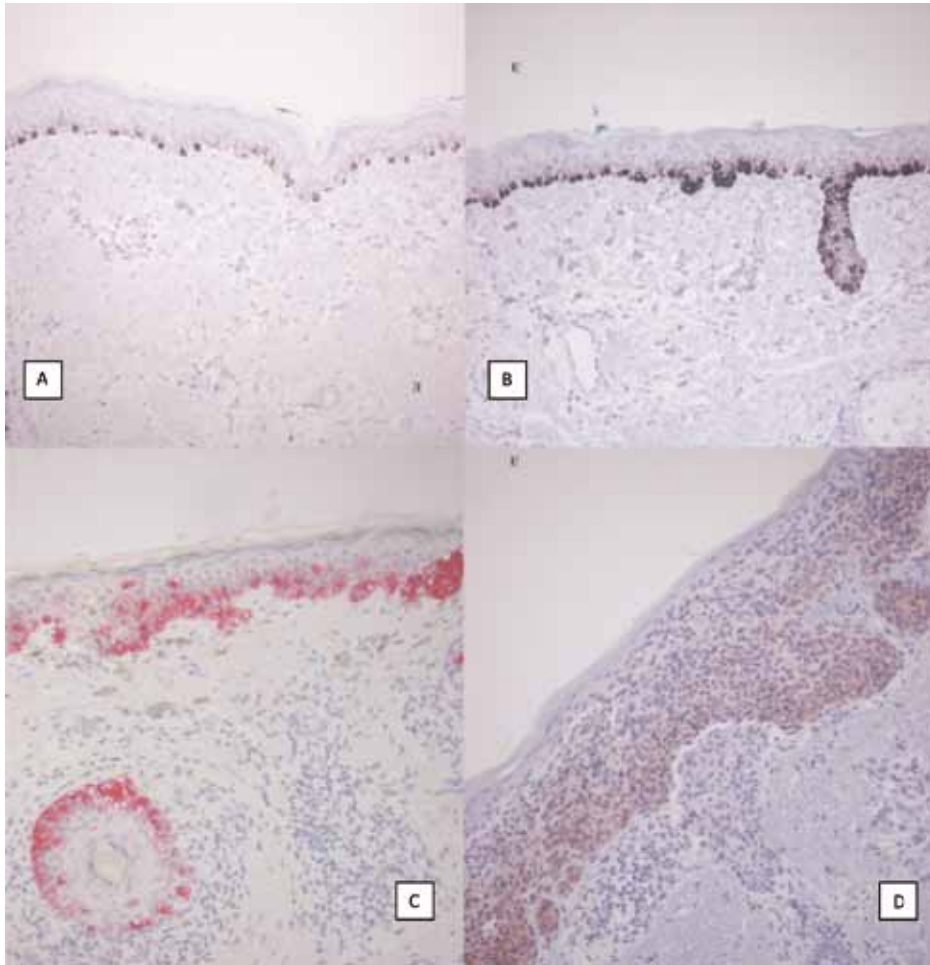
door te binden aan *toll-like receptor 7* en *8* op dendritische cellen en macrofagen. De binding wordt gevolgd door secretie van pro-inflammatoire cytokines, wat leidt tot een cellulaire immuunrespons gericht op tumorcellen.<sup>1,6,7,11-13</sup> Daarnaast kan imiquimod direct apoptose in een tumorcel induceren.<sup>14</sup>

Tot op heden zijn er tien niet-gecontroleerde onderzoeken over de behandeling van LM met imiquimod.<sup>2,4,5,8,15-20</sup> In deze studies was de initiële klinische respons compleet bij ± 80% van de patiënten, ± 12% had een partiële respons (bijvoorbeeld resterende pigmentatie) en ± 8% had geen reactie. Progressie naar LMM werd gezien bij ongeveer 2% van de patiënten.<sup>4,15</sup> Er wordt zelfs gespeculeerd dat imiquimod de progressie naar een LMM in de hand kan werken.<sup>12,13</sup>

Een recidief van LM na behandeling met imiquimod is gemeld bij ongeveer 3% van de patiënten na een gemiddelde follow-up van negentien maanden [9 tot 30].<sup>8,19</sup> De gemiddelde follow-up voor alle patiënten was gemiddeld negentien maanden [3 tot 72]. Een mogelijke verklaring voor een recidief LM is een beperkte penetratie van topicale imiquimod bij LM bij de huidadnexen.<sup>3,21</sup> Opmerkelijk was dat Powell en collega's vonden dat wanneer er verspreiding was van LM in de haarfollikels er een goede eerste respons op behandeling met imiquimod was.<sup>4</sup> Andere onderzoeken vinden het tegenovergestelde; een verminderde werking van imiquimod wanneer er betrokkenheid is van de adnexen.<sup>3,4,21</sup>

In deze studie werd onderzocht of verspreiding van LM langs huidadnexen invloed heeft op de uitkomst van behandeling met imiquimod: of er een recidief LM optrad of progressie naar LMM. Bij de analyse werd tevens gekeken naar de mate van dichtheid van melanocytische cellen in de huidadnexen op de epidermale-dermale overgang en naar het diepste punt van cellen van LM in de haarfollikels en talgklieren.





Figuur 1. Schaal van dichtheid van cellen van lentigo maligna.

A: normale distributie van melanocyten; Melan-A, 10x10.

B: schaal 1 van dichtheid van melanocytische cellen op de epidermodermale junctie en schaal 1 in de huidadnexen; Melan-A; 10x10.

C: schaal 3 van dichtheid van melanocytische cellen op de epidermodermale junctie en schaal 3 in de huidadnexen; Melan-A; 10x10.

D: schaal 5 van dichtheid van melanocytische cellen op de epidermodermale junctie; Melan-A; 10x10.

## PATIËNTEN EN METHODEN

Tussen januari 2005 en december 2009 zijn alle patiënten met een histologisch bewezen LM geselecteerd uit de database van de pathologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en Meander Medisch Centrum in Amersfoort. De medische geschiedenis van deze patiënten werd beoordeeld en alleen patiënten behandeld met imiquimod 5% crème werden geselecteerd. Er werden 26 patiënten geïncludeerd. Informatie werd verzameld over:

Tabel 1. Classificatie voor de mate van doorgroei van cellen van lentigo maligna.

0	Geen doorgroei in huidadnexen
1	Beperkte doorgroei in huidadnexen
2	Beperkte-gemiddelde doorgroei in huidadnexen
3	Gemiddelde
4	Gemiddeld-uitgebreide doorgroei in huidadnexen
5	Uitgebreide doorgroei in huidadnexen

locatie LM, grootte, eerdere behandeling(en), respons (volledig, gedeeltelijk, of non-responder), lokale reactie, recidief of de ontwikkeling van LMM, follow-up en eventuele latere behandeling. Voor alle patiënten werden de incisie (en in één geval excisie) biopsieën, die bij de diagnose werden gebruikt, opnieuw geanalyseerd door een dermatopatholoog (MD). Ook als er coupes waren in een later stadium werden deze opnieuw bekeken. De coupes, gekleurd met haematoxien & eosine en Melan-A, werden geanalyseerd op: aanwezigheid van doorgroei in de huidadnexen, mate van dichtheid van melanocytische cellen in de huidadnexen op de epidermale-dermale overgang en het diepste punt van cellen van LM in de haarfollikels en talgklieren. Dichtheid werd gescoord met een 5 puntschaal (tabel I, figuur I). Eén patiënt werd uitgesloten aangezien er geen huidadnexen zichtbaar waren in de coupes.

Alle gegevens werden verzameld en geanalyseerd met SPSS-versie 15.0. De Fisher-exacttest werd gebruikt om te berekenen of er een verband was tussen doorgroei in de huidadnexen van LM en het ontwikkelen van een recidief LM of LMM. Ook werd de Fisher-exacttest gebruikt om de relatie tussen

het effect van de behandeling met imiquimod en de mate van dichtheid van melanocytische cellen in de huidadnexen en diepste punt van LM te analyseren. Tevens werd er gekeken naar: leeftijd, geslacht en behandelingsschema (frequentie en duur). Afkapwaarden werden gebruikt om een 2x2-kruistabel te definiëren (tabel 2).

**RESULTATEN**

Tabel 3 toont dat van de patiënten met LM die met imiquimod werden behandeld, een complete respons werd waargenomen bij 60% (15/25) van de patiënten, 28% (7/25) had een partiële respons en 12% (3/25) had geen klinische respons. Na een gemiddelde follow-up van 37 maanden [21-53] werd een recidief LM (zonder invasieve groei) waargenomen bij 13% (2/15) van de patiënten. Bij 50% (1/2) was er doorgroei van LM in de huidadnexen. Statistisch gezien is er geen verband tussen doorgroei in de huidadnexen en een recidief LM. Acht procent (2/25) van de patiënten ontwikkelde LMM. Één patiënt (1/25) betrof een non-responder op imiquimod en de andere patiënt (1/25) werd gediagnosticeerd met LMM achttien maanden na een volledige klinische respons op imiquimod. Bij beide patiënten groeide LM door in de huidadnexen. Statistisch gezien is er geen relatie tussen de doorgroei in de huidadnexen en progressie naar LMM. Dichtheid van melanocytische cellen op de epidermale-dermale junctie en het diepste punt van LM in de huidadnexen, lijkt geen invloed te hebben op de uitkomst van de behandeling.

Bovendien heeft geslacht, leeftijd en behandeling (duur en frequentie) geen statistisch significante relatie met LM-herhaling of ontwikkeling van invasieve ziekte (tabel 2). Progressie naar LMM was niet helemaal statistisch significant voor een cut-offwaarde van 75 jaar (p = 0,05), de tweezijdige P-waarde is gelijk aan 0,050.

Tabel 3 bevat kenmerken van de patiënt. Documentatie over het toepassingsgebied van imiquimod en de ontwikkeling van een lokale reactie in behandeling was schaars en daarom niet opgenomen in de analyse. Later histologisch onderzoek was alleen beschikbaar voor patiënten met verdenking op residuele ziekte en bij non-responders. Van de gedeeltelijke responders werd bij 71% (5/7) daadwerkelijk LM gevonden in histologisch onderzoek. Residual LM werd histologisch waargenomen bij 67% (2/3) van de klinische niet-responders en een niet-responder werd gediagnosticeerd met invasieve ziekte.

**DISCUSSIE**

Het recidiefpercentage bij complete responders was in ons onderzoek 13% (2/15), overgang naar een invasief melanoom werd gediagnosticeerd in 8% (2/25) van alle behandelde patiënten. Recidief van andere niet-chirurgische behandelingen voor LM,

Tabel 2. Two tailed P-values.

	Cut-off-waarde	Recidief LM	Ontwikkeling LMM
<b>Doorgroei in de huidadnexen</b>		0,476	1,000
<b>Dichtheid van melanocytische cellen in de huidadnexen</b>	1	1,000	1,000
	2	1,000	1,000
	3	1,000	1,000
	4	1,000	1,000
<b>Dichtheid van melanocytische cellen op de epidermale-dermale junctie</b>	1	0,476	1,000
	2	1,000	0,487
	3	1,000	1,000
	4	1,000	0,230
<b>Diepste punt van LM</b>	0,2	0,143	0,520
	0,3	0,498	1,000
	0,4	0,498	1,000
	0,5	0,524	1,000
	0,6	0,524	1,000
	0,7	1,000	1,000
	0,8	1,000	0,367
	0,9		0,157
	1,0		0,080
	<b>Leeftijd</b>	40	1,000
45		0,371	1,000
50		0,476	1,000
55		0,476	1,000
60		1,000	1,000
65		1,000	0,500
70		1,000	0,120
75		0,524	0,050
80		1,000	0,230
85		1,000	1,000
<b>Geslacht</b>		0,524	0,220
<b>Behandelfrequentie</b>	3x per week	1,000	0,500
	4x per week	1,000	1,000
	5x per week	1,000	1,000
<b>Duur behandeling</b>	6 weken	1,000	1,000
	8 weken	1,000	0,171
	10 weken	1,000	0,214
	12 weken	1,000	1,000

Er werden afkapwaarden gedefinieerd om een 2x2-kruistabel te definiëren.

LM = lentigo maligna, LMM = lentigo maligna melanoom

radiotherapie en cryotherapie, wordt beschreven tussen 0-19% en 0-50% respectievelijk.<sup>10,13,16</sup> Buiten het voordeel dat topicale behandelingen niet invasief zijn, kleven hier ook nadelen aan. Radiotherapie kan chronische radiodermatitis, of door straling veroorzaakte neoplasma veroorzaken.<sup>8,10,16</sup> Cryotherapie kan leiden tot littekenvorming en hypo- en hyperpigmentatie, waardoor klinische follow-up kan worden bemoeilijkt.<sup>13</sup> Imiquimod heeft meestal milde bijwerkingen veroorzaakt door lokale en systemische inductie van pro-inflammatoire cytokines: interferon-α, interferon-γ, TNF-α en interleukinen.

Tabel 3. Gegevens over de patiënten die zijn behandeld met imiquimod 5% crème.

	Patiënt <sup>*1</sup>	Plaats	Grootte (cmxcm)	Voorgaande behandelingen	Behandelschema	Histologisch onderzoek bij eerste onderzoek	
						Dichtheid van melanocytische cellen in de huidnexus <sup>*2</sup>	Diepste punt van LM (mm)
1	Man, 57 j.	Antihelix linker oor	0,9x0,9	Geen	3x per week voor 4 maanden	Ja, 2	0,5
2	Vrouw, 64 j.	Linkerwang	8,0x2,0	Drie maal cryotherapie, een maal efudix	3x per week voor 10 weken	Nee	NVT
3	Vrouw, 45 j.	Rechterslaap	2,5x2,5	Geen	5x per week voor 12 weken	Ja, 2	0,3
4	Vrouw, 46 j.	Neus	NG	Geen	NG	Ja, 2	0,3
5	Vrouw, 70 j.	Linkerwang	NG	Geen	3x per week, periode NG	Ja, 1	0,8
6	Man, 44 j.	Links boven de lippen	1,0x0,5	Efudix	Frequentie NG, duurt ten minste drie maanden	Ja, 2	0,2
7	Vrouw, 36 j.	Rechterwang	0,7x0,7	Radiotherapie	NG	Ja, 2	0,2
8	Vrouw, 60 j.	Neus	1,0x1,0	Excisie	4x per week voor 5 maanden	Ja, 4	1,0
9	Man, 58 j.	Neus	0,5x0,5	Geen	5x per week voor 7 weken, daarna 4x per week tot in totaal 3 maanden	Ja, 4	0,9
10	Vrouw, 77 j.	Aan de laterale zijde van linker oog	2,0x2,0	Geen	Dagelijks gedurende 3 maanden	Ja, 3	0,5
11	Man, 67 j.	Voorhoofd	1,0x1,0	Geen	3x per week voor 12 weken	Ja, 3	0,5
12	Man, 80 j.	Pre-auriculair	2,2x1,3	Geen	5x per week voor 7 weken	Ja, 1	0,3
13	Vrouw, 92 j.	Neus	1,7x0,8	Geen	5x per week voor 6 weken	Ja, 3	0,7
14	Man, 66 j.	Voorhoofd	1,5x1,5	Geen	Om de andere dag voor 6 weken	Ja, 5	0,8
15	Man, 81 j.	Neus	1,0x1,0	Geen	Om de andere dag voor 6 weken	Ja, 3	1,1
16	Man, 64 j.	Oor	1,5x1,5	Geen	5x per week voor 12 weken	Ja, 3	0,8
17	Vrouw, 73 j.	Neus	0,5x0,5	Excisie	5x per week voor 12 weken	Nee	NVT
18	Vrouw, 76 j.	Rechterwang	NG	Excisie	3x per week voor 3 months	Nee	NVT
19	Vrouw, 75 j.	Linkerwang	0,6x0,5	Geen	Dagelijks gedurende 6 weken	Nee	NVT
20	Man, 83 j.	Wang	0,8x0,5	Geen	Frequentie NG, duurt was 6 weken	Ja, 1	0,8
21	Man, 67 j.	Wang	1,5x1,5	Geen	Frequentie NG, duurt was 4 weken	Ja, 1	0,9
22	Man, 75 j.	Naast rechter oog	NG	Geen	5x per week voor 12 weken	Nee	NVT
23	Man, 69 j.	Rechterwang	NG	Geen	3x per week voor 4 weken	Ja, 2	0,9
24	Vrouw, 68 j.	Linkerwang	NG	Geen	NG	Nee	NVT
25	Vrouw, 65 j.	Rechterwang	2,5x1,5	Geen	5x per week voor 6 weken	Nee	NVT

\*1 = leeftijd waarop LM was gediagnosticeerd

\*2 = gemeten met een 5 puntschaal

\*3 = klinisch geen verdachte restpigmentatie, geen histologische bevestiging

\*4 = klinisch verdachte restpigmentatie

cm = centimeter, CR = complete repons, e-d = epidermodermale junctie, LM = lentigo maligna, LMM = lentigo maligna melanoom, mm = millimeter, NVT = niet van toepassing, NG = niet gedocumenteerd, j. = jaar (leeftijd wanneer gediagnosticeerd), † Recidief/LMM ontwikkeling

	Klinische respons	Recidief van LM	Een behandeling na imiquimod	Follow-up (maanden)
Dichtheid van melanocytische cellen op de epidermale-dermale junctie * <sub>2</sub>				
2	Partieel* <sup>3</sup>	Nee	NVT	50
5	Compleet	Nee	NVT	63
1	Compleet	Nee	NVT	52
1	Compleet	Nee	NVT	53
3	Compleet	Nee	NVT	33
2	Compleet	Nee	NVT	14
1	Compleet	Recidief†, na 53 maanden. Histologisch bevestigd met biopt	Imiquimod 3x per week gedurende 2 maanden, CR	60
4	Partieel* <sup>4</sup> histologisch bevestigd met excisie	NVT	Excisie	30
4	Compleet	Nee	NVT	26
3	Compleet	Nee	NVT	20
3	Partieel* <sup>4</sup> Histologisch bevestigd met biopt	NVT	Excisie	55
3	Compleet	LMM†, na 18 maanden	Excisie	46
2	Compleet	Nee	NVT	40
4	Partieel* <sup>3</sup>	Nee	NVT	35
5	Non-responder, histologisch LMM	LMM in non-respons lesie	Excisie	35
2	Compleet	Nee	NVT	30
3	Compleet	Recidief† LM, na 21 maanden	Excisie	26
1	Compleet	Nee	NVT	25
5	Compleet	Nee	NVT	25
4	Compleet	Nee	NVT	25
2	Non-responder, histologisch persisterend LM	NVT	Excisie	24
3	Partieel* <sup>4</sup> , bevestigd met excisie	NVT	Excisie	21
4	Partieel* <sup>4</sup> , bevestigd met excisie	NVT	Excisie	21
2	Partieel* <sup>4</sup> HB met shave biopt	NVT	Shave biopt	20
1	Non-responde, histologisch per-sisterend LM	NVT	Excisie	19



De gemelde bijwerkingen bestaan uit lokale ontstekingsreacties, secundaire infecties en cytokine-releasesyndroom dat zich presenteert met hoofdpijn, koorts, malaise en maag-darmklachten.<sup>4,5,11,15</sup> Een nadeel van alle topicale behandelingen is het gebrek aan histologische controle van de gehele laesie wat chirurgische excisie wel biedt.<sup>1,9,16</sup> Na conventionele chirurgische excisie wordt er een recidiefpercentage vermeld van 8-20%.<sup>13</sup> Na Mohs micrografische chirurgie wordt een recidiefpercentage van 3% gevonden.<sup>8,10</sup> Echter chirurgische excisie kan op cosmetisch belangrijke plaatsen (in het aangezicht) storende littekens veroorzaken en daarbij is Mohs micrografische chirurgie tijd- en arbeidsintensief.<sup>2,5,16</sup>

Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat er geen verhoogde kans bestaat op een recidief LM of ontwikkeling van LMM, wanneer LM met of zonder doorgroei in de huidadnexen wordt behandeld met imiquimod. Verder lijken ook de dichtheid van melanocytische cellen op de epidermale-dermale overgang en de diepste punt van LM in de huidadnexen geen invloed te hebben op een recidief LM of progressie naar LMM.

Het kleine aantal patiënten in onze studie beperkt de representativiteit. Daarnaast worden er in de literatuur verschillende factoren genoemd die van invloed kunnen zijn op de uitkomst van de behandeling.

Ten eerste kan het toepassingsgebied van imiquimod effect hebben op de uitkomsten van behandeling. Aangezien subklinische verspreiding van LM een bron van recidief kan zijn gaan sommigen ervan uit dat applicatie buiten de LM-laesie van belang is.<sup>2,11,21</sup> Anderen stellen dat het wellicht niet noodzakelijk is om imiquimod buiten het oorspronkelijke gebied te gebruiken omdat de imiquimod geïnduceerde ontsteking ook buiten de laesie mogelijk tumorcellen zou ontmaskeren.<sup>22,30</sup> Cotter et al. hadden bij veertig patiënten na behandeling met imiquimod een excisie uitgevoerd.<sup>2</sup> Er werd histologisch bij 25% van de patiënten resten van LM gevonden; bij 90% zat dit in de randen en bij 10% in het midden van de laesie. Er was een behandelmarge van twee centimeter aangehouden.<sup>2</sup> Mogelijk is het toepassen van imiquimod enkele centimeters buiten het oorspronkelijke gebied noodzakelijk voor hogere succespercentages.<sup>15</sup> Omdat in deze studie documentatie over de marge van behandeling schaars was, blijft het onduidelijk of dit zou effect op de huidige resultaten.

Verder is de duur van follow-up belangrijk. De gemiddelde follow-up in onze studie was 34 maanden [19 tot 63]. In gepubliceerde ongecontroleerde studies was de gemiddelde follow-up voor alle patiënten ongeveer 19 maanden [3 tot 72].<sup>2,4,5,8,15-20</sup> Omdat LM een langzame radiale groeifase heeft en ontwikkeling van invasieve ziekte jaren kan duren, is het mogelijk dat deze follow-upperiode te kort was om alle gevallen van LM-ontwikkeling van een invasief melanoom te detecteren.<sup>1,16</sup> Het is dan ook ten zeerste aan te raden een langere follow-up aan te houden. Een aanbeveling is een follow-up van

vijf jaar, wat de geaccepteerde follow-upduur is bij een patiënt met kanker.<sup>2,7</sup>

Tevens kan de duur en frequentie van behandeling de uitkomst beïnvloeden.<sup>4</sup> Echter, er is geen protocol voor de behandeling van LM met imiquimod.<sup>4,13</sup> In deze studie is de gemiddelde behandelingsfrequentie vier keer per week (3-7) en de gemiddelde duur was ongeveer tien weken (4 weken-5 maanden). In deze studie werd geen verband tussen de duur en frequentie van behandeling met imiquimod en de kans op recidief LM of ontstaan van LMM gevonden. Beschreven wordt dat het ontwikkelen van een lokale inflammatoire respons een maat kan zijn voor een geschikt behandelingschema.<sup>5,13,15,16,19</sup> Echter er wordt ook vermeld dat sommige complete responders klinisch geen tekenen van lokale inflammatie tijdens behandeling lieten zien.<sup>4,7</sup> Bij dit onderzoek was documentatie over het ontwikkelen van een lokale inflammatoire respons erg schaars.

## CONCLUSIE

De kans op een LM-recidief of ontwikkeling van LMM lijkt niet te worden beïnvloed door de aanwezigheid van doorgroei in de huidadnexen wanneer wordt behandeld met imiquimod. Dichtheid van melanocytische cellen op de epidermale-dermale junctie, in de huidadnexen en het diepste punt van verspreiding van LM in de huidadnexen lijken ook geen effect te hebben op het recidiefpercentage van LM of ontwikkeling van invasieve ziekte. Deze bevindingen dienen in verder onderzoek te worden bevestigd.

In de klinische praktijk moet imiquimod zorgvuldig worden gebruikt als enige behandeling voor LM. Langetermijneffectiviteit en optimale behandeling (frequentie, duur, toepassingsgebied, duur van de follow-up en het gebruik van een biopt na behandeling) moeten nog worden vastgesteld.

## LITERATUUR

1. Erickson C, Miller SJ. Treatment options in melanoma in situ: Topical and radiation therapy, excision and mohs surgery. *Int J Dermatol* 2010;49:482-91.
2. Cotter MA, McKenna JK, Bowen GM. Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision. *Dermatol Surg* 2008;34:147-51.
3. Woodmansee CS, McCall MW. Recurrence of lentigo maligna and development of invasive melanoma after treatment of lentigo maligna with imiquimod. *Dermatol Surg* 2009;35:1286-9.
4. Powell AM, Robson AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Imiquimod and lentigo maligna: A search for prognostic features in a clinicopathological study with long-term follow-up. *Br J Dermatol* 2009;160:994-8.
5. Mahoney MH, Joseph MG, Temple C. Topical imiquimod therapy for lentigo maligna. *Ann Plast Surg* 2008;61:419-24.
6. Meurs T van, Doorn R van, Kirtschig G. Recurrence of lentigo maligna after initial complete response to treatment with 5% imiquimod cream. *Dermatol Surg* 2007;33:623,6; discussion 626-7.

7. Rajpar SF, Marsden JR. imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2006;155:653-6.
8. Buettiker UV, Yawalkar NY, Braathen LR, Hunger RE. imiquimod treatment of lentigo maligna: An open-label study of 34 primary lesions in 32 patients. *Arch Dermatol* 2008;144:943-5.
9. Powell AM, Russell-Jones R. Amelanotic lentigo maligna managed with topical imiquimod as immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:792-6.
10. Junkins-Hopkins JM. imiquimod use in the treatment of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:865-7.
11. Michalopoulos P, Yawalkar N, Bronnimann M, Kappeler A, Braathen LR. Characterization of the cellular infiltrate during successful topical treatment of lentigo maligna with imiquimod. *Br J Dermatol* 2004;151:903-6.
12. Fisher GH, Lang PG. Treatment of melanoma in situ on sun-damaged skin with topical 5% imiquimod cream complicated by the development of invasive disease. *Arch Dermatol* 2003;139:945-7.
13. Meurs T van, Kirtschig G. Treatment of lentigo maligna with imiquimod 5% cream. A case report and review of the literature. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2005;15:284;286+283.
14. Schon MP, Schon M. Immune modulation and apoptosis induction: Two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis* 2004;9:291-8.
15. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, Teague K, Garcia C, Mackinnis C, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol* 2003;149:66-70.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info)

### SAMENVATTING

**Achtergrond:** na off-labelbehandeling van lentigo maligna (LM) met imiquimod wordt er recidief van LM en ontwikkeling van lentigo maligna melanoom (LMM) waargenomen.

**Objectief:** er werd onderzocht of doorgroei van LM in de huidadnexen een hogere kans geeft op recidief of ontwikkeling van LMM wanneer er wordt behandeld met imiquimod.

**Methoden:** er werd een retrospectief onderzoek uitgevoerd naar 25 patiënten die werden behandeld met imiquimod.

**Resultaten:** een recidief LM werd waargenomen bij 13% (2/15) van de patiënten. Een LMM werd gezien bij 8% (2/25) van de patiënten.

**Beperkingen:** retrospectief en klein aantal patiënten.

**Conclusie:** statistisch gezien is er geen significant verband tussen de doorgroei in de huidadnexen en het ontwikkelen van een recidief LM of LMM.

### TREFWOORDEN

lentigo maligna – lentigo maligna melanoom – imiquimod – recidief

### SUMMARY

**Background:** after off label treatment of lentigo maligna with imiquimod relapses and progression to invasive melanoma are observed.

**Objective:** we sought to review whether or not adnexal spread of lentigo maligna corresponds with higher rates of recurrence or development of invasive disease, when treated with imiquimod.

**Methods:** we conducted a retrospective study of 25 lentigo maligna cases treated with imiquimod.

**Results:** relapse of LM was seen in 13% (2/15) of the patients. Lentigo maligna melanoma was diagnosed in 8% (2/25) of the patients.

**Limitations:** retrospective and small number of patients.

**Conclusion:** statistically there is no significant relation between adnexal spread of LM and recurrence or development of invasive disease.

### KEYWORDS

lentigo maligna – lentigo maligna melanoma – imiquimod – relapse – recurrence

# Smartphone- en tabletapplicaties (apps) in de dermatologie

M.W. Bekkenk

*Dermatoloog, AMC en Mohs klinieken, Amsterdam*

*Correspondentieadres:*

*Dr. Marcel W. Bekkenk*

*E-mail: [Bekkenk@gmail.com](mailto:Bekkenk@gmail.com)*

*Twitter: [@mbekkenk](https://twitter.com/mbekkenk)*

Sinds de komst van smartphones en tablets wordt er een groeiend aantal apps aangeboden in de app-stores voor de verschillende mobiele platforms (iOS, Android, enzovoort). Ook medische apps worden steeds vaker aangeboden en kunnen als doelgroep zowel de consument als de zorgverlener hebben.

Dermatologie is een van de vakgebieden waarvoor relatief veel apps worden ontwikkeld, vanwege het visuele karakter van het vak. De meeste apps zijn gericht op de (vroeg)detectie van melanomen. De werkzaamheid van geautomatiseerde apps op het gebied van (vroeg)detectie is echter nog bij geen enkele app bewezen. Bij een aantal apps is er zelfs juist reden voor ongerustheid vanwege de hoge foutmarge. Vanaf volgend jaar zal er strenger worden toegezien op de zogenaamde CE-markering die bij een deel van de medische apps nodig is. Naast de CE-markering die uitsluitel kan geven over correct functioneren van een app pleit de auteur ook voor onderzoek naar praktische toepasbaarheid en effectiviteit van medische apps.

### E-HEALTH EN M-HEALTH

De term e-health wordt meestal gebruikt als overkoepelende term voor het gebruik van informatie- en communicatietechnologie (en dan met name internettechnologie) ter ondersteuning van de gezondheidszorg. Hieronder valt bijvoorbeeld het elektronisch patiëntendossier (EPD) evenals teleconsultatie. Specifieker is de term m-health, die doelt op de inzet van mobiele technologie en dan met name apps, softwaretoepassingen die op een mobiel apparaat zoals een smartphone of een tablet kunnen worden gebruikt. M-health is een vorm van e-health.

Mobiele technologie heeft de laatste jaren een enorme groei doorgemaakt. Ook binnen de geneeskunde is deze groei merkbaar. Sinds 2010 is de groei in gezondheidsapps vertienvoudigd, in de VS is in 2012 1,3 miljard dollar omgezet met *health apps*. In Nederland lopen we vrij vooraan als het gaat om het gebruik van mobiele *devices* (smartphones en tablets). Ook artsen zijn vrij actief en gebruiken meer applicaties dan hun buitenlandse collega's, met uitzondering van de VS.

Uit onderzoek, uitgevoerd in opdracht van de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), bleek dat er veel interesse is in e-health.<sup>1</sup> Tot wel 70% van de patiënten zou graag zijn medische dossier willen inzien en de helft van de ondervraagden raadpleegt het internet voor zijn gezondheidsklachten. Overigens willen patiënten het persoonlijke contact niet verliezen en had een zeer groot gedeelte van de ondervraagden nog nooit gehoord van e-health.

De telefoon is niet meer weg te denken en heeft ook de wachtkamer veroverd. Apps sluiten aan bij de huidige tijd en kunnen een grote groep mensen bereiken. In rapporten wordt er een sterke groei van m-health voorspeld.

### VERSCHILLENDE SOORTEN APPS

In dit artikel wordt een greep gedaan uit momenteel beschikbare apps. De besproken apps lopen sterk

uiteen. Naast een onderscheid in onderwerp (algemeen, medisch, dermatologisch), kan er binnen medische apps bijvoorbeeld een onderscheid worden gemaakt naar doelgroep (patiënt of arts) en functionaliteit (informatie verstrekken, meten van waardes, stellen van een diagnose, geven van advies). Noot: bij de genoemde voorbeelden wordt niet expliciet vermeld of het een app betreft voor iPhone, Android of beide. De apps die genoemd zijn dienen als voorbeeld en zijn niet per se de beste in hun soort.

### ALGEMENE APPS VOOR ARTSEN

Er zijn uiteraard legio apps die niet specifiek gemaakt zijn voor artsen, maar wel vaak worden gebruikt door artsen in de uitvoering van hun dagelijkse werkzaamheden. Uit een inventarisatie van iMedicalApps blijkt dat veel artsen in de VS apps als Evernote en Dropbox gebruiken.<sup>3</sup> Ook in Nederland blijken bij navraag deze apps, die zijn ontwikkeld om makkelijker kennis te delen en te bewaren, veel gebruikt door medici.

### MEDISCHE APPS VOOR ARTSEN EN PATIËNTEN

#### Informatie verstrekken

Soms zijn medische apps niet veel meer dan een methode om makkelijk up-to-date-informatie te verkrijgen en vervangt de app een papieren product. Een goed voorbeeld is de app *Farmacotherapeutisch Kompas*, een van de meest (door artsen) gedownloade medische apps. Deze app vervangt een dik boek dat eigenlijk al verouderd is als je het ontvangt. Het bespaart daarmee een grote hoeveelheid papier, is up-to-date en maakt bovendien zoeken naar medicijnen makkelijker en sneller.

#### Meten en diagnose stellen: app als medisch hulpmiddel

Andere apps gaan verder en meten een hartslag (*Runtastic Heart Rate*, *Heart Scan*), een bloeddruk (*iBP*, *Bloeddruk Assistent*, *Monitor mijn BP*) of kunnen zelfs een ECG maken of beoordelen (*Cardiograaf*, *ECG Guide*, *ECG Analysis*, *ECG Check*). Deze apps zijn vooral gericht op consumenten, maar zijn ten dele ook bruikbaar door artsen. *ECG Check* is bijvoorbeeld zelfs goedgekeurd door de FDA. Ook zijn er apps die je helpen een beslissing te nemen (bijvoorbeeld de *Health app award* winnaar van 2013: *Moet ik naar de dokter* of *RisicoBorstkanker/RisicoDarmkanker*) of een diagnose te stellen. Voor dermatologische diagnostiek bestaat *VisualDx*, een app die gemaakt is voor het ondersteunen bij het vinden van een passende diagnose en het maken van een differentiaaldiagnose. In zulke gevallen is de app in principe een medisch hulpmiddel geworden en dient dus ook beoordeeld te worden op zijn correcte toepasbaarheid en nauwkeurigheid in de vorm van een CE-markering. Het verkrijgen van een CE-markering kan tijdrovend en ook heel kostbaar zijn voor een appontwikkelaar. Op dit moment zijn

er dan ook maar weinig apps die daadwerkelijk zo'n CE-markering hebben. In de nabije toekomst zal hier echter wel strenger op worden toegezien door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Overigens is het naast deze verplichte keuring bij medische hulpmiddelen interessant te onderzoeken of apps ook in de praktijk een meerwaarde hebben en op de juiste manier worden gebruikt. Dergelijk onderzoek wordt voorsnog weinig verricht.

#### Artsennetmonitor

Uit onderzoek van *Artsennet* blijkt dat artsen nut zien in het adviseren van apps aan patiënten.<sup>4</sup> De zelfredzaamheid van de patiënt wordt versterkt en zo kan de relatie tussen arts en patiënt worden versterkt. Wel wordt in hetzelfde onderzoek gemeld dat er onder artsen veel onduidelijkheid is over de betrouwbaarheid van apps. Een eerste aanzet voor een beoordeling door artsen van apps is gemaakt met een LinkedIn-groep: *Mobile Doctors*. Ook de NPCF is actief op het appfront. Op hun site [www.digitalezorggids.nl](http://www.digitalezorggids.nl) worden ook medische en gezondheidsapps besproken en beoordeeld door gebruikers en professionals.

#### DERMATOLOGISCHE APPS

Dermatologie is vanwege het zichtbare van de aandoeningen bij uitstek geschikt voor dit medium. Eenvoudige apps zijn te vinden in de vorm van digitale versies van papieren producten (tekstboeken, atlassen). De meeste dermatologische apps richten zich echter op het (vroeg)herkennen van huidkanker en in het bijzonder het melanoom.

#### Digitale tekstboeken en atlassen

Het voordeel van het 'ver-app-en' van tekstboeken en atlassen is dat de informatie eenvoudig up-to-date te houden is. Daarnaast bestaat er de mogelijkheid om een filmpje te tonen en andere interactieve middelen in te zetten. Deze apps zijn vaak primair gemaakt voor tablets en zijn lastiger te gebruiken op het kleinere scherm van een smartphone. Enkele voorbeelden zijn: *DermAtlas*, *Miniatlas Dermatologie* en *AzZ of Dermatology*.

#### Bewustzijn en (vroeg)detectie

Het concept om door apps bewustwording van huidkanker te vergroten lijkt zinvol. Vroege detectie zorgt immers voor een betere prognose. De apps die op de markt zijn voor huidkanker zijn divers en lopen uiteen van plaatjes met voorbeelden tot apps die een echte diagnose stellen. Recent is in het *JAMA Dermatology* een aantal apps die een diagnose stellen (geautomatiseerd dan wel door een professional) onderzocht op hun nauwkeurigheid.<sup>5</sup> De apps die onderzocht werden, kwamen er niet goed vanaf. Gemiddeld werd zelfs 30% van de melanomen als onverdacht afgegeven. Het beste werkte nog de app die een foto stuurde naar een dermatoloog voor snelle beoordeling. De conclusie dat de huidige generatie apps (nog?) niet geschikt is als geautomatiseerd gereedschap om moedervlekken te beoordelen. Het gebruik van een app om meer aandacht te krijgen voor huidkanker is wel een veilige optie. Goede informatie vertrekken en mensen een aantal eenvoudige handvatten geven om signalen van huidkanker te leren herkennen ligt binnen de mogelijkheden. Ook het vervolgen van een huidlaesie zodat beoordeeld kan worden of er een verandering in optreedt is een goede mogelijkheid.



Figuur 1. Foto van eigen plekje.



Figuur 2. Eigen plekje vergeleken met een voorbeeldfoto.



Figuur 3. De functie 'Volg': verschillende opnamen van een plekje kunnen met elkaar worden vergeleken.



Figuur 4. De functie 'Herinnering': de gebruiker krijgt na verloop van tijd een waarschuwing.

De apps die onderzocht werden in het artikel in *JAMA Dermatology* werden niet bij naam genoemd, maar enkele apps die gebruik maken van computer-ondersteunde diagnostiek zijn *SkinVision*, *MelApp*, *Skin Scan*, *Doctor Mole* en *SpotMole*. Enkele voorbeelden van apps die zich richten op bewustwording en informatievoorziening zijn: *UMSkinCheck* en *Skin Prevention*. Tot slot zijn er apps die informatie geven over de UV-index (*KWF Zonkracht* en *UV Index*) of het gebruik van zonprotectie promoten (*Sun Safe Game*, *Sun safe. Fight cancer*).

### Specifieke functionaliteit

Tot slot kan gedacht worden aan apps met specifieke functionaliteit. Het berekenen van de TNM-classificatie en de bijbehorende prognose van een patiënt met een melanoom kan bijvoorbeeld eenvoudig met de app *MelaStage*. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) ziet ook toekomst in ondersteuning van artsen met e-healthtoepassingen en is bezig de beslissingen bij keuzes voor behandeling bij kanker te ondersteunen met een app. Andere interessante apps die kunnen worden toegepast in de dermatologie zijn: *3D Dermatomes*, *Virtual Dermoscope* en *handyscope* (bij de laatste app is wel een opzetstuk voor je iPhone nodig). Het aantal groeit sterk en snel.

### UITGELICHT: HUIDMONITOR

De bekendste app die gemaakt is om (vroeg)detectie van huidkanker te bevorderen in Nederland is *Huidmonitor*. Deze werd in mei 2012 uitgebracht door Stichting Melanoom. Er bleek een duidelijke behoefte aan deze applicatie: op de eerste dag werd hij al 35.000 keer gedownload en was de media-aandacht enorm. Intussen is de app al meer dan 125.000 keer gedownload. Ook won *Huidmonitor* de Health app award 2012. In tegenstelling tot bijvoorbeeld de eerdergenoemde apps *SkinVision* en *MelApp* stelt *Huidmonitor* geen diagnose.

De app is eenvoudig opgebouwd met twee belangrijke functionaliteiten: *Check* en *Volg*. De eerste functie *Check* is ook het openingsscherm, waar de gebruiker direct uitgenodigd wordt een foto van een

eigen plekje te maken. Deze eigen foto kan hij of zij vervolgens zelf met een reeks van voorbeeldfoto's vergelijken (figuur 1 en 2). Door op de *Info*-knop te drukken wordt meer informatie getoond over de voorbeeldfoto (is dit een voorbeeld van een onschuldige moedervlek, van een melanoom, of van iets anders - en waar zou je dat aan kunnen zien?).

Bij de functie *Volg* (figuur 3) kan een foto van een specifieke (moeder)vlek worden gemaakt en toegevoegd worden aan een plaats op het lichaam. De app onthoudt de foto's en zo kunnen op een later tijdstip verschillende momentopnames van een plekje onderling worden vergeleken. Het maakt verandering van een plekje inzichtelijk.

De functie *Herinnering* (figuur 4) geeft de gebruiker de mogelijkheid een waarschuwing te ontvangen na een bepaalde tijd. Naast deze basisfuncties is er een informatief gedeelte waar uitleg wordt gegeven over huidkanker, preventie en een link naar de site van Stichting Melanoom.

*Huidmonitor* bevat geen diagnostische functionaliteit, zodoende behoeft de app geen CE-markering. Toch is het streven van de initiatiefnemers, waaronder de auteur, om te (blijven) onderzoeken of en hoe de *Huidmonitor*-app bijdraagt aan bewustwording en een beter begrip over huidkanker.

### LITERATUUR

1. <http://www.npcf.nl/images/stories/Actueel/Nieuws/samenvatting-rapport-motivaction.pdf>
2. *Ralph-Gordoon James Global Mobile Health Market Report 2013-2017, maart 2013* <http://www.research2guidance.com/shop/index.php/mhealth-report-2>
3. <http://www.imedicalapps.com/2013/06/free-iphone-medical-apps-physicians/>
4. <http://www.artsennet.nl/Nieuws/Persberichten-Artsennet-en-participanten/Persbericht/133889/Apps-versterken-relatie-arts-en-patient.htm>
5. Wolff JA, Moreau JF, Akilov O, et al. Diagnostic inaccuracy of smartphone applications for melanoma detection. *JAMA Dermatol* 2013;149:422-6.



## LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

# Een acneïforme dermatitis door vitamine B12

J.A. van Jarwaarde<sup>1</sup>, R.H. Houwing<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Destijds coassistent dermatologie, Deventer Ziekenhuis, Deventer

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Deventer Ziekenhuis, Deventer

**Correspondentie adres:**

Jorien A. van Jarwaarde  
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis  
Plesmanlaan 121  
1066 CX Amsterdam  
E-mail: j.v.jarwaarde@nki.nl

**ZIEKTEGESCHIEDENIS**

Een 35-jarige vrouw bezocht de polikliniek Dermatologie in verband met huidafwijkingen in het gelaat en op het coeur. Zij bemerkte een samenhang met hydroxocobalamine-injecties 1.000 µg die zij kreeg in verband met een macrocytaire anemie op basis van vitamine B12-deficiëntie. Na de derde injectie kreeg patiënte de volgende dag brandende

en jeukende bultjes en puistjes op voorhoofd, borst en schouders die na twee dagen minder vurig werden. Deze huidafwijking vlamde direct weer op na volgende injecties. De voorgeschiedenis was blanco voor acne vulgaris.

**Dermatologisch onderzoek**

Op het voorhoofd, wangen, coeur en schouders een monomorf papulopustuleus beeld (figuur 1).

**Differentiale diagnose**

Rosacea, acne vulgaris, toxicodermie op basis van vitamine B12-injectie.

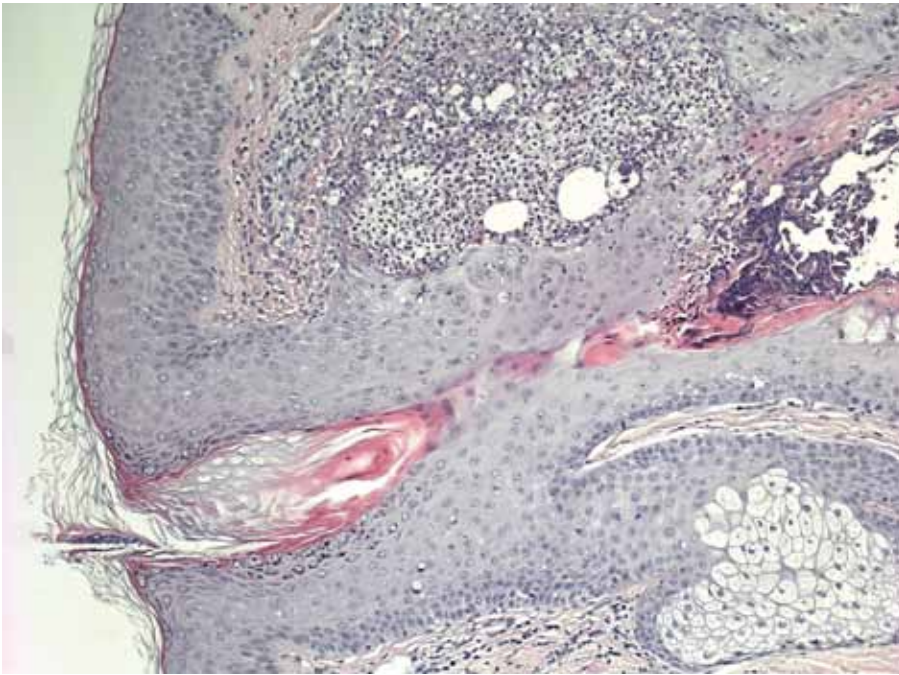
**Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt**

Normaal beeld van epidermis en dermis. Rond een haarfollikel een fors perifolliculair ontstekingsinfiltraat met lymfocyten, histiocyten, plasmacellen en veel neutrofiële granulocyten. De neutrofiële granulocyten grijpen aan op het follikelepitheel.

Conclusie: beeld van een fulminante folliculitis en perifolliculitis (figuur 2).



Figuur 1. Monomorf papulo-pustuleus beeld op voorhoofd.



Figuur 2. Beeld van een fulminante folliculitis en perifolliculitis.

### Plakproeven

Cobaltchloride en druppel vitamine B<sub>12</sub> (hydroxocobalamine HCl CF 0,5 mg/ml) negatief na 72 uur.

### Diagnose

Onder de diagnose acneïforme dermatitis ten gevolge van hydroxocobalamine-injecties werd patiënte behandeld met doxycycline 100 mg 1dd 1 tablet voor twintig dagen en lokaal eryacne gel.

Het was onduidelijk of deze therapie enig effect had, aangezien de huiduitslag altijd spontaan verdween en weer opvlamde na een nieuwe injectie. In de loop van de tijd waren de klachten minder in ernst, mede omdat het aantal injecties verminderd kon worden.

### BESPREKING

Bij Lareb, het Nederlandse Bijwerkingen Centrum, zijn er totaal tien meldingen gemaakt van acneïforme dermatitis tijdens gebruik van hydroxocobalamine-injecties 1.000 µg.<sup>1</sup> De injecties werden met een doseringsinterval van drie dagen tot een maand gegeven met een leeftijdscategorie tussen de 15 en 53 jaar. De tijd van de huidreactie en het gebruik van vitamine B<sub>12</sub>-injecties bedroeg tien dagen tot een maand. Typerend is dat het beeld zich in korte tijd volledig ontwikkelt en bestaat uit een monomorfe beeld met pustels, zonder comedonen. Na het staken van de therapie verdwijnen de klachten. De bijwerking is goed bekend bij huisartsen die de injecties toedienen. Ook op patiëntenfora op internet wordt regelmatig deze bijwerking gemeld. In de dermatologische literatuur is slechts een enkel casereport melding gemaakt van acne en het gebruik van vitamine B<sub>12</sub>. De acne treedt voornamelijk op bij hoge doseringen, zowel bij injecties als tabletten. De acne verschijnt binnen één tot twee weken na de eerste of tweede injectie. Het type acne

dat wordt beschreven komt overeen: papels en pustels, folliculaire ontstekingen, rosacea en combinaties hiervan met als opvallend kenmerk het monomorfe karakter. Lokalisaties zijn voorhoofd, wangen, borst en schouders.<sup>2,5</sup>

De pathofysiologie is onduidelijk. Mogelijk dat excretie van vitamine B<sub>12</sub> een lokale irritatie met ontsteking van het folliculaire epitheel veroorzaakt.<sup>5</sup> Bij onze patiënte kon geen contactallergie voor cobaltchloride of hydroxocobalamine worden aangetoond. Behandeling onder andere met orale tetracyclines is teleurstellend, alleen het staken van de injecties wordt als oplossing vermeld.<sup>3,5</sup> Bij onze patiënte zou dit geen optie zijn in verband met neurologische uitval, zonder de vitamine B<sub>12</sub>-injecties.

Bij het ontstaan van acne bij een middelbare patiënt die geen acne in de voorgeschiedenis heeft, dient altijd gedacht te worden aan een medicamenteuze bijwerking. Het gebruik van vitamine B<sub>12</sub> kan acneïforme dermatitis veroorzaken. Uit de literatuur blijkt dat deze bijwerking meer bekend is bij de huisartsen die deze injecties toedienen dan bij dermatologen.

### LITERATUUR

1. Monster M, Bijl AMH. Acneïforme dermatitis with the use of vitamin B<sub>12</sub>. *Geneesmiddelenbulletin* 2008;42:88-9.
2. Braun-Falco O, Lincke H. The problem of vitamin B<sub>6</sub>/B<sub>12</sub> acne. A contribution on acne medicamentosa. *Munch Med Wochenschr* 1976;118:155-60.
3. Dupré A, Albarel N, Bonafe JL, et al. Vitamin B-12 induced acnes. *Cutis* 1976;24:210-1.
4. Sherertz EF. Acneiform eruption due to 'megadose' vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>. *Cutis* 1991;48:119-20.
5. Jansen T, Romiti R, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea fulminans triggered by high-dose vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:484-5.

**SAMENVATTING**

Een 35-jarige vrouw wordt gezien met in het gelaat en op het coeur huidafwijkingen bestaande uit een monomorf papulopustuleus beeld. Histopathologisch onderzoek liet een fulminante folliculitis en perifolliculitis zien. Anamnestic bleek er een samenhang met de hydroxocobalamine-injecties die zij kreeg in verband met vitamine B12-deficiëntie. Literatuuronderzoek geeft frequent melding van een acneïforme dermatitis na vitamine B12. Deze bijwerking is minder bekend bij dermatologen dan bij de artsen die vitamine B12-injecties toedienen.

**TREFWOORDEN**

vitamine B12 – acneïforme dermatitis – hydroxocobalamine

**SUMMARY**

A 35-year old woman presented with an acne localized on the face, and the upper part of the chest. On further examination, a monomorf papulopustules rash were seen. Histopathology showed a fulminant folliculitis and perifolliculitis. The acneiform dermatitis was associated with ingestion of high-dose vitamin B12 supplement. It seems appropriate to consider the possibility of such a vitamin B-triggered condition in cases of subjects presenting new or exacerbating facial and upper part body eruptions.

**KEYWORDS**

vitamin B12 – acneiform dermatitis – hydroxocobalamin

# CVA optredend na een herpes ophthalmicus

R.C. Beljaards<sup>1</sup>, S. Pattiselanno<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog, Dermicis, Haarlem

<sup>2</sup> Huisarts, Aerdenhout

Correspondentieadres:

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@dermicis.nl

**ZIEKTEGESCHIEDENIS**

Een 96-jarige vitale en zelfstandige vrouw presenteerde zich met een eruptie rechts in het gelaat, sinds drie dagen aanwezig. Zes dagen ervoor had ze telefonisch contact gezocht met de huisarts in verband met stekende hoofdpijnklachten, een expectatief beleid werd hiervoor afgesproken. Op het moment van het verschijnen van de uitslag had zij hier vrijwel geen klachten van, zij meldde wel dat ze zich futloos voelde.

Bij onderzoek zagen wij een vitale vrouw met rechts op het voorhoofd, ook doorlopend in de haren, een eruptie van gegroepeerde rode erosieve deels ook crusteuze elementen. Er werden geen duidelijke vesikels waargenomen. De neuspunt en het rechteroog waren niet aangedaan.

Bij patiënte werd op het klinisch beeld de diagnose herpes zoster van de ophthalmicustak van de nervus trigeminus gesteld. Omdat de vesiculeuze fase gepasseerd leek te zijn, werd besloten om een afwachtend beleid te hanteren. uitstrijk liet enkel huidflora zien. Bij de patiënte trad uiteinde-

lijk ook pijn op rond het rechteroog dat een paar weken aanhield.

Vier weken na het verschijnen van de uitslag ontwikkelde patiënte klachten van dysartrie. Patiënte wilde absoluut niet naar het ziekenhuis en in overleg met patiënte en familie werd een afwachtend beleid afgesproken, patiënte gebruikte reeds ascal. Twee dagen later ontwikkelde zij een hemiparese links met een afhangende mondhoek. Vervolgens kreeg zij een pneumonie en is zij na een ziekbed van enkele weken overleden.

**BESPREKING**

We presenteren hier een geval van CVA (cerebrovasculair accident) na een herpes ophthalmicus bij een 96-jarige vrouw. De relatie tussen neurologische klachten en het varicella zoster virus (VZV) is bij kinderen al langer bekend. Meestal betreft het een encefalitis, meningitis of acute cerebellaire ataxie.<sup>1</sup> Het optreden van deze diversiteit aan neurologische beelden in de incubatietijd of tijdens de vesiculeuze fase van varicella is gerelateerd aan een massale viremie van dit neurotrope virus. Minder frequent zijn er casereports van kinderen met een CVA na een VZV-virusinfectie. In een recent artikel zijn publicaties van zeventig VZV-relateerde CVA's bij kinderen over de afgelopen twintig jaar samengevat.<sup>2</sup> Het gemiddelde interval tussen de varicella en het optreden van het CVA betreft achtien maanden. Deze vertraagde reactie van weken



tot maanden is waarschijnlijk het gevolg van het feit dat het virus neurotroop is en zich latent kan ophouden in ganglia. Van daaruit kan het zich reacteren en via de zenuwbanden verspreiden naar het centrale zenuwstelsel.<sup>3</sup> VZV is het enige virus waarvan is aangetoond dat het zich kan repliceren in de cerebrale arteriën.<sup>4</sup> Verstoring van de lamina elastica interna en progressieve verdikking van de intima leiden tot veranderingen in het kaliber en lumen van de arterie.<sup>5</sup> In dezelfde studie is de relatie tussen de duur van de infectie en de infiltratiediepte van het virus door de wand van de arterie aangetoond.

De relatie tussen neurologische klachten en herpes zoster (HZ) is echter nauwelijks bekend, en pas sinds kort in twee grote studies onderzocht. In een retrospectieve multicenterstudie vergeleken Kang et al. over een periode van vijf jaar HZ-patiënten met een controlegroep.<sup>6</sup> In het totaal werden 7.760 patiënten met HZ geïncludeerd en gedurende een jaar gevolgd. Van deze groep ontwikkelden 131 patiënten (1,71%) een CVA binnen een jaar, in de controlegroep was dit 306 van de 23.280 individuen (1,31%). Uit de studieresultaten blijkt dat het gecorrigeerde risico op een CVA 31% hoger is bij een patiënt met HZ ten opzichte van de controlegroep. Het gecorrigeerde risico voor een patiënt met een herpes zoster ophthalmicus (HZO) is nog veel hoger, ruim 4x (428%) ten opzichte van de controlegroep. De correcties die hebben plaatsgevonden waren onder andere leeftijd, geslacht, hyperlipidemie en vaatlijden als hartfalen en carotislijden.

In een tweede eveneens retrospectieve vervolgstudie hebben Lin et al. zich beperkt tot HZO. Over een periode van twee jaar werden in een cohort 658 HZO-patiënten geïncludeerd.<sup>7</sup> Bij deze studie toonden de onderzoekers in het HZO-cohort in 8,1% van de gevallen binnen een jaar een CVA aan, in vergelijking met 1,7% bij de controlegroep. Na aanpassing voor demografische gegevens concluderen de onderzoekers dat het gecorrigeerde risico op het ontwikkelen van een CVA binnen een jaar na een HZO 4,52x hoger is. Een ander belangrijk gegeven uit deze studie is dat er binnen de groep met HZO geen verschil bestaat in risico op CVA tussen de patiënten die met antivirale middelen zijn behandeld en wie niet.

Risicofactoren op het ontwikkelen van een CVA na een HZ zijn nog niet in kaart gebracht. In een recente publicatie zijn drie gevallen van HZ gerelateerde CVA, voorafgegaan door hevige posttherapeutische neuralgie.<sup>8</sup> De auteurs beweren dat de pijn mogelijk een belangrijke prognostische parameter voor het risico op CVA zou kunnen zijn.

In de dermatologische literatuur bestaat relatief weinig bekendheid met het risico op CVA na HZ, en zeker na HZO. Meer kennis hieromtrent is wenselijk. Verdere studies zijn nodig om prognostische factoren in kaart te brengen en de wenselijkheid van medicamenteuze interventie bij patiënten met HZO, zoals steroïden en antiherpetica, te onderzoeken. De preventieve werking van orale antiherpetica ter voorkoming van een CVA is iets dat zeker aandacht behoeft. Ofschoon Lin et al. geen effect van dergelijke medicatie hebben aangetoond, wordt in andere publicaties het gebruik van orale antiherpetica, met name in geval van HZO, het voordeel van de twijfel gegeven.<sup>7,8</sup>

## LITERATUUR

1. Amlie-Lefond C, Jubelt B. Neurologic manifestations of varicella zoster virus infections. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:434-4.
2. Ciccone S, Fagiolini R, Calzolari F, et al. Stroke after varicella-zoster infection. Report of a case and review of literature. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:864-7.
3. Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Varicella zoster virus vasculopathies. Diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:731-40.
4. Kleinschmidt-deMasters BK, Gilden DH. Varicella zoster virus infection of the nervous system. Clinical and pathologic correlation. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:770-80.
5. Nagel M, Traktinskly I, Azarkh Y, et al. Varicella zoster virus vasculopathy. *Neurology* 2011;77:364-70.
6. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack. A population-based follow-up study. *Stroke* 2009;40:3443-8.
7. Lin HC, Chien CW, Ho D. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke. A population-based follow-up study. *Neurology* 2010;74:791-7.
8. Chang GY. Clinical recognition of varicella zoster virus vasculopathy. *Eur Neurol* 2012;67:297-9.
9. Grose C. Stroke after varicella and zoster ophthalmicus. Another indication for treatment and immunization. *Ped Inf Dis Journal* 2010;29:868-9.

## SAMENVATTING

In deze casereport publiceren we een patiënte met een cerebrovasculair accident in aansluiting aan een herpes zoster ophthalmicus. Bekendheid met het risico op CVA na een herpes zoster (ophthalmicus) is wenselijk, ofschoon er nog weinig inzicht is in prognostische parameters wie 'at risk' is en eventuele consequenties voor de behandeling.

## SUMMARY

In this case report, we present a female patient who develops a stroke, subsequently to a herpes zoster ophthalmicus. Knowledge about the risk of a stroke in cases of herpes zoster (ophthalmicus) is mandatory, despite we still lack prognostic tools about which herpes zoster patients are at risk.

## NEDERLANDSE DERMATOLOGEN IN HET BUITENLAND

# Dermatologie in Beira, Mozambique

D. de Hoop<sup>1</sup>, H.L.M. van der Meeren<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maxima Medisch Centrum, Eindhoven

Correspondentieadres:

Dick de Hoop

E-mail: [d.dehoop@online.nl](mailto:d.dehoop@online.nl)

In 2004 is de Stichting Dermatologie Project Mozambique (SDPM) opgericht.

De SDPM heeft de volgende doelstellingen:

- Het (laten) opleiden (in Mozambique) tot dermatoloog van twee jonge artsen die daarna ten minste gedurende vijf jaar in Beira de dermatologie zullen uitoefenen.
- Het geven van dermatologie onderwijs aan medisch studenten in Beira in hun derde studiejaar.
- Het ondersteunen van de dermatologie in Mozambique in de breedste betekenis van het woord ten einde de opleiding tot dermatoloog zo goed mogelijk te laten zijn.

Dit artikel beoogt enkele van onze ervaringen weer te geven en inzicht te geven in de huidige stand van zaken.

Sinds 2003 wordt jaarlijks een lesblok dermatologie gegeven aan de derdejaarsstudenten van de medische faculteit van de Universidade Católica de Moçambique in Beira. Hierover werd reeds eerder in dit tijdschrift gerapporteerd.<sup>1</sup>

Colleges werden de afgelopen jaren, vanaf 2003, gegeven door Dick de Hoop, Pierre van Neer en Harrie van der Meeren. Gastcolleges en adviezen betreffende het curriculum werden gegeven door prof. William Faber. De colleges worden vroeg in de ochtend gegeven, in leslokalen die nauwelijks te verduisteren zijn, dus het educatieve effect van de getoonde presentaties is helaas enigszins twijfelachtig. Door de open ramen in deze leslokalen, er is geen airco, komen vaak geluiden van buiten waardoor de verstaanbaarheid op sommige momenten beperkt is. Dit is voor de studenten en degene die een presentatie geeft uiteraard lastig.

Naast de colleges wordt onderwijs gegeven met behulp van zogenoemde tutorklassen. Hier bereiden de in groepen opgedeelde studenten een aantal door ons gemaakte casus voor, die daarna met een docent erbij besproken worden. Deze casus beslaan de achttien meest gestelde diagnoses op de polikliniek (tabel 1).



Figuur 1. Klinische patiënten.



Figuur 2. Sanitair voor de opgenomen patiënten.



Tabel 1. Meest gestelde diagnoses.

Scabiës, impetigo, folliculitis, lepra
Atopisch eczeem, seborrhoïsche dermatitis, pityriasis alba
Mycotische infecties en candidiasis, pityriasis versicolor
Condylomata acuminata, herpes zoster, herpes simplex, Kaposi sarcoma, mollusca contagiosa
Drug eruptions, vitiligo, lichen planus
Acropustulosis

Het onderwijssysteem is probleem gestuurd, *problem based learning*, en is een kopie van het onderwijs zoals dat gegeven wordt in de medische faculteit van Maastricht. Een practicum microbiologie wordt gegeven door Gitta van der Meeren, de echtgenote van Harrie van der Meeren. Het theoretische onderwijs in de dermatologie wordt in het vijfde of zesde studiejaar gevolgd door een coschap dermatologie en hier wordt kennis gemaakt met de dermatologie in de praktijk. Daar de faculteit in het jaar 2000 van start ging, vonden de coschappen plaats vanaf 2005. In 2003 werden de patiënten met een huidziekte in het universiteitsziekenhuis Hospital Central da Beira gezien door een vrouwelijke Cubaanse dermatoloog. Zij was uitgezonden naar Mozambique door de Cubaanse overheid als onderdeel van de door Cuba gegeven ontwikkelingshulp. Voor haar komst werden patiënten met dermatologische ziekten gezien door gezondheidswerkers van diverse pluimage. De Cubaanse dermatoloog was werkzaam in een wel zeer aftands en smerig gebouw met onhygiënisch sanitair, waar ook patiënten met bijvoorbeeld (huidziekten bij) hiv en diverse infecties lagen (figuur 1 en 2). Hier konden we alleen patiëntdemonstraties houden voor de studenten. In die tijd werden vooral patiënten gezien met zeer uitgebreide Kaposi sarcoma en scabiës bij hiv (figuur 3 en 4).

Na vertrek van de Cubaanse dermatoloog in 2005 werd haar werk overgenomen door haar eerste



Figuur 3. Kaposi sarcoma in de mond.



Figuur 4. Secundair geïnfecteerde scabiës bij een jong meisje.

verpleegkundige, een vriendelijke Mozambicaan die niet al te zeer gehinderd werd door medische kennis. Hij liet zich vanaf dat moment ook dokter noemen. Hij kende voornamelijk een vorm van tripeltherapie: de meeste mensen die hij op zijn spreekuur zag, schreef hij prednison-tabletten voor in combinatie met een lokaal corticosteroid of antimycoticum, dan wel een oraal antibioticum. Het kon hem nauwelijks kwalijk genomen worden dat hij bij een patiënt met een zeer dik gewollen been, waarvan overigens de oorzaak nog onduidelijk was, met een mesje diverse openingen in de huid maakte om het vocht uit het been te kunnen laten lopen. Een keer liep er een kip door zijn spreekkamer die hij van een patiënt had gekregen, waarschijnlijk voor zijn gewaardeerde therapie (figuur 5).

Tijdens onze aanwezigheid voor het lesblok hebben wij, voor zover de tijd het toeliet, de coassistenten gesuperviseerd en begeleid (figuur 6,7). Hierbij lieten wij de coassistenten de anamnese afnemen en het lichamelijk onderzoek doen. Vervolgens werd door hen een beleid, dan wel de te geven therapie voorgesteld. Daarna werd hun handelen door ons met hen geëvalueerd.



Figuur 5. Kip in de spreekkamer.



Figuur 6 en 7. Met studenten op zaal.



Figuur 8. Samen naar een KOH-preparaat kijken.



Figuur 7.

Voor het coschap schreven wij een leidraad met daarin de doelen en activiteiten. Of deze leidraad daadwerkelijk wordt toegepast is onzeker. De studenten moeten aan het eind van het coschap bekend zijn met anamnese en onderzoek van patiënten met huidziekten. Tevens dienen zij op de hoogte te zijn van de meest voorkomende dermatosen in

Mozambique en de meeste bij hiv voorkomende huidziekten. Daarnaast moeten zij bekend zijn met de gangbare dermatologische therapieën.

Ook schreven wij protocollen, bijvoorbeeld voor het nemen van een biopsie. Overigens was het nemen van een biopsie vrij zinloos omdat het niet alleen weken duurde voor er een uitslag kwam en soms kwam de uitslag helemaal niet, maar ook de betrouwbaarheid was zeer gering. Samen met de patholoog naar coupes kijken werd, om voor ons onduidelijke redenen, geweigerd en bleek kennelijk te veel gevraagd.

Hetzelfde gold voor het nemen van een banale kweek met resistentiebepaling. Hier kregen we ook sterk de indruk dat er altijd cocen werden gezien. Als er al een resistentiebepaling was verricht dan was het desbetreffende antibioticum niet aanwezig in de apotheek.

Het kwam er dus eigenlijk veelal op neer dat er zonder nadere diagnostische hulpmiddelen spreekuur gedaan werd. Door ons kon gelukkig wel het maken en bekijken van KOH-preparaten geïntroduceerd

Tabel 2. Veel voorkomende huidaandoeningen.

Veel voorkomende huidaandoeningen bij hiv/aids	Primare hiv-infectie	Dermatologische manifestaties van seroconversie
Pruritus, xerosis, ichthyosis	Maculopapuleuze rash	Enanthema en exanthema
Eosinofiele folliculitis (gelaat en lichaam, perifolliculair en papulo-pustuleus)	Cervicale lymphadenopathie	Urticaria
Seborrhoïsche dermatitis	Orale ulcera	Erythema multiforme
Pruritisch papuleuze eruptie	Cervicale lymfadenopathie	Toxisch erytheem
Psoriasis	Orale candidose	Orofaryngeale candidose
Folliculitis	Fotofobie	Acute genitocrurale intertrigo
Drug eruptions	Pijnlijke ogen	Orale ulcera
H. simplex en H. Zoster, wratten en mollusca	Genitale ulceraties	Genitale ulceraties
Tinea en onychomycose		
Scabiës		
Kaposi sarcoma, lymfomata, basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom		

worden, wat bepaald geen luxe was, omdat er, zoals in de tabel genoemd werd, veel voor mycose verdachte huidafwijkingen werden gezien (figuur 8).

Het viel ons dikwijls op dat voorgeschreven medicatie veelal niet in de apotheek van het ziekenhuis aanwezig was. De patiënten moesten dan naar een apotheek in de stad die dan voor een hogere prijs de medicatie wel kon leveren, meestal echter te duur voor de patiënt. Hierdoor kwam het vaak voor dat een patiënt uiteindelijk zonder de voorgeschreven middelen naar huis ging. Het kwam zelfs voor dat antiscabiësmiddelen niet konden worden verkregen. In Beira en omgeving komt zoveel hiv voor dat wij de studenten leerden hier als eerste aan te denken en zij hadden een lijst van ons gekregen met enkele veel voorkomende huidandoeningen bij hiv (tabel 2).

Gelukkig werd in 2008 Amélia da Cunha in Beira aangesteld. Zij is een in Maputo en Lissabon opgeleide Mozambicaanse dermatoloog. In Mozambique worden aanstellingen als deze centraal door het Ministerie van Gezondheid geregeld. Het land is in naam weliswaar een democratie, maar wordt in allerlei opzichten centraal geregeerd, waardoor er een enorme bureaucratie in stand wordt gehouden. Met Amélia kwam er een frisse wind binnen. Al snel werd de bovengenoemde dermatologiekliniek opgeheven en werd er verhuisd naar het hoofdgebouw van het Hospital Central da Beira, echter ook bepaald geen modern gebouw (figuur 9). Hier wist Amélia da Cunha te regelen dat haar afdeling wat opgeknapt en geverfd werd waardoor het geheel toch een wat frissere uitstraling kreeg. Zij kreeg naast haar aanstelling als dermatoloog in het Hospital Central da Beira, ook een onderwijs-



Figuur 9. Hoofdgebouw Hospital Central da Beira.



Figuur 10. Amélia en Águida.

taak in de medische faculteit te Beira. Sinds vorig jaar is Amélia uit Beira overgeplaatst naar de hoofdstad Maputo en is er jammer genoeg een algemeen arts aangesteld voor de dermatologie in Beira, zowel voor de patiëntenzorg als voor het begeleiden van de coassistenten.

Als alles verloopt zoals gepland zal Zeca Calima dit jaar zijn opleiding beëindigen en in Beira als dermatoloog aan de slag gaan. Zeca is mede met behulp van de SDPM opgeleid. Op dit moment loopt hij een afsluitende stage van een half jaar in Lissabon, Portugal. Naast zijn werk als dermatoloog in het ziekenhuis te Beira zal hij zich bezighouden met het onderwijs in de dermatologie aan de medische faculteit aldaar.

Van zijn hand verscheen eerder een artikel in dit tijdschrift.<sup>2</sup>

Inmiddels is ook de door ons beoogde tweede arts, Águida Roberto haar opleiding tot dermatoloog in Maputo begonnen. Ook zij wordt financieel gesteund door de SDPM. Zij zal in 2017 haar opleiding afronden en het Ministerie van gezondheid in Maputo heeft toegezegd dat ook zij dan in Beira tewerkgesteld zal worden (figuur 10).

De SDPM krijgt jaarlijks een bijdrage van de NVDV, via de Werkgroep Tropische Dermatologie.

Wij zouden het zeer op prijs stellen als de NVDV ons blijft steunen tot Águida haar opleiding beëindigd heeft en in Beira werkzaam zal zijn. Voor verdere informatie, zoals jaarverslagen, verwijzen wij u naar de website van de SDPM: [www.dermozam.nl](http://www.dermozam.nl)

## LITERATUUR

1. Hoop D de, Meeren H van der. Nederlandse dermatologen in Beira, Mozambique. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2005;15:457-60.
2. Calima ZMFJ, Cunha A. Case Report: A child from Beira with leprosy. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2009;19:327-31.



REFERATEN

De afdelingen Dermatologie van het AMC, VUmc, Flevoziekenhuis en het OLVG hebben besloten om bij toerbeurt een refereeravond te organiseren. De eerste refereeravond heeft plaatsgevonden op dinsdag 21 mei 2013 in het AMC. Het onderwerp van deze avond was pigmentstoornissen. Op deze en volgende pagina's vindt u een verslag van de besproken casuïstiek en een gastlezing door prof. dr. Nanja van Geel van het Universitair Hospital in Gent.

# Casus 1

## Hypertrofische wijnvlek

A.M. van Drooge

*Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie/SNIP, AMC, Amsterdam*

*Correspondentieadres:  
Anne Margreet van Drooge  
E-mail: a.m.vandrooge@amc.uva.nl*

Man, 67 jaar

**Status localis**

Verspreid over de rechterzijde van scalp, nek, deels doorlopend naar de schouder en op het coeur, een scherp begrensde erythemateuze tot livide macula. De laesie is ter hoogte van de nek en het achterhoofd verdikt. Naast deze plaques zijn er zowel in de nek als op het achterhoofd en retroauriculair 2-15 mm grote livide papels zichtbaar.

**Anamnese**

Sinds geboorte bestaande wijnvlek die nooit behandeld is geweest. In de loop der jaren is de wijnvlek donkerder geworden. De laatste jaren bemerkte patiënt dat er kleine bultjes in de wijnvlek ontstonden. Met name de grotere bulten op de behaarde hoofd zijn onhandig bij het kammen. De overige bultjes in de nek geven klachten van schuren met de kleding. De bulten bloeden nooit spontaan en geven ook geen klachten van jeuk of pijn.

**Diagnose**

Hypertrofische wijnvlek.

**Decursus**

Er werd gestart met laserbehandeling van deze naevus flammeus. Voor het vlakke deel van de wijnvlek werd de 595 nm pulsed dye-laser gebruikt ter verbetering van de kleur. Voor de papels of *blebs* in de wijnvlek werd behandeling met de 1064 nm Nd:YAG-laser ingezet. Na één tot twee behandelingen waren de meeste *blebs* verdwenen. De diffuse



*Figuur 1.*

hypertrofie werd vooralsnog niet met de Nd:YAG behandeld maar alleen met de V-beam, waarop zowel de kleur als de huidstructuur sterk verbeterde.

**BESPREKING**

Wijnvlekken zijn congenitale capillaire vaatmalformaties en komen voor bij 0,3% van alle pasgeborenen.<sup>1</sup> Ze presenteren zich vooral in het hoofd-halsgebied maar kunnen overal op het lichaam voorkomen. Bij geboorte zijn wijnvlekken meestal roze en vlak, maar in de loop van het leven worden ze vaak donkerder en dikker. Wijnvlekken gaan nooit spontaan in regressie.<sup>2,3</sup>

Er is meestal geen medische noodzakelijkheid om wijnvlekken te behandelen, behalve soms bij hypertrofische wijnvlekken. Wel kunnen wijnvlekken de kwaliteit van leven van een patiënt sterk beïnvloeden. Het zelfbeeld is vaak laag bij patiënten omdat de wijnvlekken die zich op zichtbare delen van het lichaam of gelaat bevinden maar matig te camoufleren zijn.<sup>4</sup> Om deze reden wordt toch vaak gezocht naar behandeling.

Sinds de introductie van de pulsed dye-laser is behandeling van wijnvlekken sterk verbeterd en tot

op heden is dit de goudstandaard.<sup>5,6</sup> Toch wordt er in 20% van de gevallen geen of een teleurstellend effect gesorteerd. Wijnvlekken worden vaak wel wat lichter, maar vooral de livide wijnvlekken reageren vaak matig. Op verschillende manieren, zoals met de *double pass*/techniek, is geprobeerd om de pulsed dye-laser effectiever te maken bij de behandeling van deze donkere wijnvlekken, echter zonder overtuigend resultaat.<sup>7</sup>

Over het beloop van wijnvlekken is steeds meer duidelijk geworden. Inmiddels weten we dat hypertrofie gemiddeld rond het dertigste levensjaar ontstaat, voorkomt in 20% van alle wijnvlekken en bij wijnvlekpatiënten boven de 50 jaar zelfs 70% een hypertrofische wijnvlek heeft.<sup>8</sup>

Naast de bekende psychosociale problemen bij wijnvlekken in het algemeen, spelen bij hypertrofische wijnvlekken nog extra problemen. Diffuse hypertrofie kan resulteren in asymmetrie van het gelaat, en papuleuze of nodulaire hypertrofie (*blebs*) kunnen mechanische klachten geven, bijvoorbeeld bij het haarkammen, het scheren of het schuren van kleding.<sup>8</sup>

Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat behandeling met de Nd:YAG-laser zeer effectief is voor hypertrofische wijnvlekken. Gemiddeld zijn slechts 2,8 behandelingen nodig voor een vaak uitstekend resultaat op de verdikking.<sup>9</sup> Dit is beduidend minder dan het gemiddeld aantal behandelingen dat wordt gerekend voor het verbeteren van de kleur van een wijnvlek met de pulsed dye-laser. Wel is het van belang te benadrukken dat behandeling met de Nd:YAG-laser niet zonder risico's is en altijd zou moeten worden gedaan door een ervaren laserspecialist. Er worden regelmatig littekens en pigmentverschuiving gezien na Nd:YAG-laserbehandeling. Ook verbetert de kleur van een wijnvlek minder goed met de Nd:YAG-laser dan met de pulsed dye-laser. De combinatie van de pulsed dye- met de Nd:YAG-laser is voor hypertrofische wijnvlekken waarschijnlijk het meest geschikt. Daarnaast is de preventie van deze storende hypertrofie in wijnvlekken een punt van aandacht. Er wordt aangenomen dat adequate laserbehandeling met de pulsed dye-laser op jonge leeftijd, in ieder geval voor het dertigste levensjaar, en het regelmatig onderhouden van deze laserbehandeling op latere leeftijd, kan bijdragen aan het voorkomen van hypertrofische wijnvlekken.<sup>10</sup> Regelmatig worden namelijk deels behandelde wijnvlekken gezien, waarbij hypertrofie is ontstaan in het nooit behandelde deel van de wijnvlek, terwijl het eerder behandelde deel nog altijd vlak is. Concluderend is de boodschap dat wijnvlekken een dermatologische uitdaging blijven. De stigmatiserende laesies zijn vrijwel nooit volledig en/of voorgoed te genezen en verdere verbetering van de behandelingsmogelijkheden blijft dus van groot belang.



Figuur 2.

## LITERATUUR

- Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976; 58:218-222.
- Barsky SH, Rosen S, Geer DE, Noe JM. The nature and evolution of port wine stains: a computer assisted study. *J Invest Dermatol* 1980;74:154-7.
- Huikeshoven M, Koster PH, Borgie CA de, Beek JF, Gemert MJ van, Horst CM van der.
- Redarkening of port-wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *N Engl J Med* 2007;356:1235-40.
- Troilius A, Wrangsjö B, Ljunggren B. Patients with port-wine stains and their psychosocial reactions after photothermolytic treatment. *Dermatol Surg* 2000;26:190-6.
- Anderson RR, Parrish JA. Microvasculature can be selectively damaged using dye lasers: a basic theory and experimental evidence in human skin. *Lasers Surg Med* 1981;1:263-76.
- Tan OT, Sherwood K, Gilchrist BA. Treatment of children with port-wine stains using the flashlamp-pulsed tunable dye laser. *N Engl J Med* 1989;320:416-21.
- Peters MA, Drooge AM van, Wolkerstorfer A, et al. Double pass 595 nm pulsed dye laser at a 6 minute interval for the treatment of port-wine stains is not more effective than single pass. *Lasers Surg Med* 2012;44:109-204.
- Drooge AM van, Beek JF, Veen JP van der, Horst CM van der, Wolkerstorfer A.
- Hypertrophy in port-wine stains: prevalence and patient characteristics in a large patient cohort. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1214-9.
- Drooge AM van, Bosveld B, Veen JP van der, Rie MA de, Wolkerstorfer A. Long-pulsed 1064 nm Nd:YAG laser improves hypertrophic port-wine stains. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012. doi: 10.1111/jdv.12021.
- Drooge AM van, Rie M de, Veen W van der, Wolkerstorfer A. Port-wine stain progression: is prevention by pulsed dye laser therapy possible? *Eur J Dermatol* 2013;23: 282-83.



# Casus 2

## Chemisch geïnduceerde contactvitiligo

C. Vrijman

*Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie/SNIP, AMC, Amsterdam*

*Correspondentieadres:  
Dr. Charlotte Vrijman  
E-mail: c.vrijman@amc.uva.nl*

Man, 50 jaar

### Status localis

Op handen, armen, voeten, gelaat en coeur gelokaliseerde symmetrisch verdeelde scherp begrensde gedepigmenteerde maculae. Huidtype V.



Figuur 1.



Figuur 2.

### Anamnese

Blanco voorgeschiedenis. Op 43-jarige leeftijd ontstaan van witte plekken. Patiënt werkte destijds als isolatiemonteur bij een scheepswerf. Na eenmalig contact met tweecomponentenlijm (Armaflex lijm) aan de handen ontstonden witte vlekken die daarna langzaam uitbreidden naar bovengenoemde localisaties.

### Familieanamnese

Vitiligo: -, schildklierziekten: -, diabetes mellitus type 1: +, vroeg grijs worden: +.

### Onderzoek naar contactallergie

Epicutane testen waren positief voor paratertertiair-butyl-phenol (PTBP) en Armaflex lijm en er ontstonden op deze plaatsen depigmentaties.

### Histologisch onderzoek

Normale epidermis. Oppervlakkig in de dermis perivascularair lymfocytair infiltraat en pigmenthoudende macrofagen. Met melanocytair markers (S100, melanA, HMB45) waren geen melanocyten aantoonbaar.

### Diagnose

Vitiligo uitgelokt na huidcontact met PTBP.



Figuur 3.



Figuur 4.



Figuur 5.

## BESPREKING

Contactvitiligo (chemisch geïnduceerde vitiligo) is een nog niet goed gedefinieerd subtype van vitiligo.<sup>1</sup> Belangrijk is om het onderscheid te maken met chemische leukoderma. Bij chemische leukoderma vindt depigmentatie van de huid plaats op de plek waar het contact met desbetreffende stof plaatsvond, terwijl er bij chemisch geïnduceerde vitiligo tevens depigmentaties buiten het contactgebied optreden. Er zijn weinig epidemiologische (Europese) data over (chemisch) uitlokkende factoren bij vitiligo. In een Indiase studie van Gosh et al. werden in een periode van vijf jaar 864 patiënten met chemische leukoderma gezien.<sup>2</sup> Dit is aanzienlijk meer dan de vier patiënten met contactvitiligo die werden gevonden in een cohort van 1264 nieuw verwezen vitiligopatiënten die in de SNIP werden gezien tussen 2003 en 2007.<sup>3</sup> In deze studie gaf 20% van de patiënten één of meer uitlokkende factoren aan. Het meest genoemd werden emotionele stress (55,4%), gevolgd door zonverbranding (28,8%), mechanische factoren zoals wrijving en druk (19,2%), contact met chemicaliën (16,4%), terwijl in 11,3% allerlei andere factoren werden genoemd. Bij vier patiënten werd anamnestic een mogelijk causaal verband aangetoond tussen het ontstaan van vitiligo en contact met de chemicaliën diphencyprone, captan en

PTBP. Voor het uitlokken van vitiligo door PTBP zijn meerdere caseseries beschreven, echter zonder immunologische analyses. Eerder werd aangetoond dat monobenzon (monobenzylether van hydroquinone) in staat is een auto-immunreactie tegen melanocyten te induceren.<sup>4</sup> Om het immuniserende effect voor PTBP aan te tonen worden momenteel immunologische analyses uitgevoerd.

## LITERATUUR

1. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012 May;25(3):E1-13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x.
2. Ghosh S, Mukhopadhyay S. Chemical leukoderma: a clinico-aetiological study of 864 cases in the perspective of a developing country. *Br J Dermatol* 2009;160:40-7.
3. Vrijman C, Hosseinpour D, Bakker JG, et al. Provoking factors, including chemicals, in Dutch patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2013 May;168(5):1003-11. doi: 10.1111/bjd.12162.
4. Boorn JG van den, Konijnenberg D, Dellemijn TA et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009;129: 2220-32.

# Casus 3

## Chirurgische repigmentatie bij vitiligo

L. Komen

Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/SNIP, AMC, Amsterdam

Correspondentieadres:  
Lisa Komen  
E-mail: l.komen@amc.uva.nl

Vrouw, 33 jaar

### Status localis

Op de schenen beiderzijds, solitaire scherp begrensde gedepigmenteerde maculae, links 8 bij 4 cm groot en rechts 5 bij 4 cm groot. Tevens heeft patiënte op de knieën, genitaal en ellebogen gedepigmenteerde maculae.

### Anamnese

Sinds tien jaar heeft patiënte gedepigmenteerde maculae op haar knieën, genitaal, op haar ellebogen en op haar schenen. De depigmentaties op de knieën en ellebogen zijn door NB-UVB-therapie gedurende twee jaar, in 2007 en 2010, voor het grootste deel gerepigmenteerd. De laesies op de schenen bleken therapieresistent. Deze laesies zijn voor patiënte cosmetisch zeer storend en verbranden snel bij zonlichtexpositie. Na stoppen van de NB-UVB-therapie bleef de vitiligo stabiel; er kwamen geen nieuwe depigmentaties bij en de bestaande depigmentaties breidden niet uit. Er werd besloten tot chirurgische repigmentatie middels minigrafting en de eerste behandeling werd uitgevoerd eind 2010 bij een laesie op het linkerscheenbeen. Na vijf maanden bleek de repigmentatie partieel en patiënte was hierover niet tevreden.

### Diagnose

Non-segmentale stabiele vitiligo met therapieresistente laesies op de schenen.

### Therapie

Op het rechterbeen werd een transplantatie uitgevoerd door middel van een splitskin transplantatie. Het linkerbeen werd behandeld met autologe celsuspensietransplantatie door middel van ReCell. Follow-up na 4,5 en 6 maanden toonde in beide lae-



*Figuur 1. Gedepigmenteerde macula op het linkerscheenbeen voor en na behandeling. Van boven naar beneden: de met autologe celsuspensietransplantatie d.m.v. ReCell behandelde gedepigmenteerde macula voor behandeling, 1 maand na en 6 maanden na behandeling.*

sies >90% repigmentatie zonder kleurverschil met de omringende huid. De ReCell-behandeling gaf voor patiënte en arts een cosmetisch beter resultaat.

### BESPREKING

Bij vitiligopatiënten met stabiele depigmentaties, niet of gedeeltelijk reagerend op NB-UVB-therapie of topicale steroïden, is chirurgische repigmentatie



Figuur 2. Gedepigmenteerde macula op het rechterscheenbeen voor en na behandeling. Van boven naar beneden: de met splitskintransplantatie behandelde gedepigmenteerde macula voor behandeling, 1 maand na en 4,5 maanden na behandeling.

een alternatieve therapeutische optie.<sup>1</sup> De mogelijke chirurgische technieken voor transplantie zijn gebaseerd op hetzelfde principe: het transplanteren van autologe melanocyten en andere epidermale cellen van normaal gepigmenteerde donorhuid naar gedepigmenteerde vitiligolaesies.<sup>1,2</sup> De technieken zijn toepasbaar bij een gelokaliseerde vitiligo die minstens zes maanden stabiel is en waarbij geen koebnerfenomeen aanwezig is. Bijwerkingen die bij al deze technieken kunnen ontstaan zijn: hypo- en hyperpigmentatie en in enkele gevallen littekens van de acceptor- en donorplekken. Verschillende technieken die op dit moment worden toegepast zijn minigrafting (MG), splitskingrafting (SG), blaardaktransplantatie (BT) en celsuspensietransplantatie (CST). Bij minigrafting worden oppervlakkige biop-ten van 1 tot 1,5 mm verplaatst van normaal gepig-menteerde huid naar de gedepigmenteerde macula.

Bij 44-82% van de patiënten wordt met deze techniek >75% repigmentatie bereikt.<sup>2-4</sup> De meest voorkomende bijwerking van minigrafting is cobblestoning.<sup>3</sup> Het voordeel van deze techniek is dat het relatief gemakkelijk uitvoerbaar is en goedkoop, het nadeel is dat er beperkte gebieden getransplanteerd kunnen worden. Bij de overige technieken worden donorcellen gewonnen via een 0,2 mm dikke epidermale graft ter grootte van de acceptorplaats (SG), via blaren die worden veroorzaakt door negatieve druk of cryotherapie (BT) of via een 0,2 mm dikke epidermale graft, waarvan de cellen in suspensie worden gebracht (CST). Vervolgens worden deze donorcellen aangebracht op een gedermaabradeerde acceptorplek. Hiermee worden bij respectievelijk 78-91% (SG), 73-88% (BT) en 27-100% (CST) van de behandelde patiënten repigmentatiescores behaald van >75%.<sup>2-4,10</sup> Het voordeel van de celsuspensie-transplantatietechniek is dat hiermee grotere oppervlakten getransplanteerd kunnen worden. Deze techniek geeft tevens het beste cosmetische resultaat van de genoemde technieken.<sup>1,2</sup> De celsuspensietechniek kan toegepast worden als een kliniek over een gespecialiseerd laboratorium beschikt. Met de introductie van Recell, een commercieel verkrijgbare kit, is deze techniek ook zonder eigen laboratorium op eenvoudige wijze poliklinisch toepasbaar geworden.

#### LITERATUUR

1. Taieb A, Alomar A, Bohm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol* 2013;168:5-19.
2. Geel N van, Ongenaes K, Naeyaert JM. Surgical techniques for vitiligo: a review. *Dermatology* 2001;202:162-6.
3. Fongers A, Wolkerstorfer A, Nieuweboer-Krobotova L, Krawczyk P, Toth GG, Veen JP van der. Long-term results of 2-mm punch grafting in patients with vitiligo vulgaris and segmental vitiligo: effect of disease activity. *Br J Dermatol* 2009;161:1105-11.
4. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol* 1998;134:1543-9.
5. Budania A, Parsad D, Kanwar AJ, Dogra S. Comparison between autologous noncultured epidermal cell suspension and suction blister epidermal grafting in stable vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol* 2012;167:1295-1301.
6. Geel N van, Goh BK, Wallaey E, De KS, Lambert J. A Review of Non-cultured Epidermal Cellular Grafting in Vitiligo. *J Cutan Aesthet Surg* 2011;4:17-22.
7. Olsson MJ, Juhlin L. Epidermal sheet grafts for repigmentation of vitiligo and piebaldism, with a review of surgical techniques. *Acta Derm Venereol* 1997;77:463-6.
8. Boersma BR, Westerhof W, Bos JD. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting: results in nineteen patients. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:990-5.
9. Sahni K, Parsad D, Kanwar AJ. Noncultured epidermal suspension transplantation for the treatment of stable vitiligo in children and adolescents. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:607-12.
10. Mulekar SV. Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Int J Dermatol* 2005;44:841-5.



## Casus 4

# Melasma: onschuldig, hardnekkig en recidiverend

A. Wolkerstorfer

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie/SNIP, AMC, Amsterdam*

*Correspondentieadres:  
Dr. Albert Wolkerstorfer  
E-mail: a.wolkerstorfer@amc.uva.nl*

Vrouw, 47 jaar

### Status localis

Verspreid over het gelaat multiple, scherp en grillig begrensde donkerbruin tot grijsbruine maculae (figuur 1). Rond de mond zijn de maculae meer onscherp begrensd. Met de lamp van Wood worden de afwijkingen minder zichtbaar maar zijn ze wel nog afgrensbaar van de omgevende normaal gepigmenteerde huid.

### Anamnese

Sinds zeven jaar langzaam toenemend donkere vlekken op de wangen met uitbreiding naar kin, bovenlip en voorhoofd. Zij heeft nooit klachten van jeuk of branderigheid gehad en ook geen ontstekingen in dit gebied opgemerkt. In de zomer worden de vlekken duidelijker zichtbaar. Patiënte is schoonmaakster en komt verder niet met bijzondere chemische stoffen in aanraking. Zij is gezond, gebruikt geen medicatie, is niet allergisch en niet bekend met een atopische aandoening. Voor de donkere plekken heeft zij nooit behandeling van een arts gehad maar wel onbekende bleekcrèmes gebruikt. Differentiële diagnose: melasma, ashy dermatosis, lichen planus pigmentosus, fotoallergische of fototoxische reactie, postinflammatoire hyperpigmentatie.

### Histopathologisch onderzoek

I. Rechts frontaal werd een 3 mm huidbiopt afgenomen van een gehyperpigmenteerde macula.  
II. Rechts preauriculair werd een 2 mm huidbiopt als controle afgenomen van niet afwijkende huid. In beide biopten is de epidermis niet afwijkend behalve een toegenomen hoeveelheid pigment in biopt I, met name in de basale laag. In de Melan A-kleuring is er geen duidelijk verschil in het aantal melano-



Figuur 1.

cyten tussen I en II. In beide biopten is er in de Fontana-kleuring een geringe hoeveelheid pigment in de dermis zonder verschil tussen I en II.

**Diagnose**  
Melasma.

### Therapie

Er werd gestart met hydrochinon 5% tretinoïne 0,05% triamcinolon acetonide 0,1% in cremor lanette II (tripeltherapie) idd. Na vier maanden waren de afwijkingen grotendeels verdwenen en was patiënte zeer tevreden (figuur 2). Als onderhoudsbehandeling werd tripeltherapie 2x/week voorgeschreven. Hiermee werden de afwijkingen





*Figuur 2.*

langzaam weer meer zichtbaar. Na vier maanden werd daarom Differin crème 1% als onderhoudsbehandeling geadviseerd. Echter, ook hiermee kon de toenemende hyperpigmentatie niet worden geremd (figuur 3).

### BESPREKING

Melasma is een veel voorkomende pigmentstoornis die met name bij vrouwen op middelbare leeftijd ontstaat. Echter ook mannen ontwikkelen melasma. Eén op de tien patiënten met melasma is man. De aandoening begint met bruine, scherp en grillig begrensde maculae die langzaam uitbreiden en confluëren tot grotere gehyperpigmenteerde maculae. Het beloop is chronisch recidiverend met soms spontane remissies met name na de menopauze. Kenmerkend zijn exacerbaties bij zonexpositie. Hoewel melasma geen lichamelijke klachten veroorzaakt, hebben sommige patiënten toch emotionele en psychosociale klachten door de soms duidelijk zichtbare hyperpigmentatie. De pathogenese van melasma is complex en nog steeds onduidelijk. Naast genetische aanleg spelen hormonale factoren, zwangerschap, zonexpositie en fototoxische of fotoallergische geneesmiddelen een rol bij het ontstaan en/of verergeren van de klachten. De genetische aanleg is echter bepalend waardoor 'genezing' niet mogelijk is. Klinisch kunnen drie varianten van melasma worden onderscheiden. Het centrumtype is de meest frequente variant met afwijkingen die symmetrisch gerangschikt zijn op wangen, voorhoofd, bovenlip en neus. Het jukbeentype wordt gekenmerkt door afwijkingen op jukbenen en neus



*Figuur 3.*

en het mandibulaire type door afwijkingen langs de kaakrand. Melasma-achtige afwijkingen zijn ook beschreven op de strekzijde van de armen en op de scalp. Sommige auteurs spreken dan van extrafaciaal melasma; voor anderen gaat het om een andere entiteit die mogelijk overlap vertoont met acquired brachial cutaneous dyschromatosis. Bovendien wordt onderscheid gemaakt tussen epidermaal, dermaal en gemengd (epidermaal/dermaal) melasma. Terwijl de klinische indeling naar plaats van de afwijkingen in het gelaat geen effect heeft op prognose of therapie, is dat bij de indeling naar diepte van het pigment wel het geval. Beschikbare behandelingen hebben namelijk geen of nauwelijks effect op dermaal melasma. Het woodlamponderzoek is een eenvoudige manier om een indruk te verkrijgen of de hyperpigmentatie meer epidermaal of dermaal is gelegen. Daarom is de woodlamp een vast onderdeel van het morfologisch onderzoek bij alle vormen van hyperpigmentaties. Een meer nauwkeurige bepaling van de diepte van het pigment is mogelijk door spectrofotometrische metingen of door histopathologisch onderzoek waarbij ook de niet-aangedane huid als referentie gemeten/gebiopteerd zou moeten worden.

### THERAPIE

Hoewel veel verschillende therapieën voor melasma zijn beschreven en kortetermijnresultaten vaak vrij goed zijn, is de behandeling van melasma toch vaak teleurstellend voor zowel de patiënt als voor de arts. Dit komt in het bijzonder door het chronisch recidiverende beloop met exacerbaties bij soms al

geringe blootstelling aan zonlicht of UV-straling. Behandeling van patiënten met melasma is gericht op het verstrekken van informatie, bescherming voor UV-straling, remming van de aanmaak van melanine en bevordering van de afbraak van melanine. Het is uitermate belangrijk om de patiënt te informeren over het natuurlijk beloop van melasma en de beperkingen van bestaande behandelingen. Het chronisch recidiverende karakter dient benadrukt te worden. Essentieel in de behandeling van melasma is het consequente gebruik van een zonnecrème met een hoge beschermingsfactor. In het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen adviseren wij om producten met een hoge beschermingsfactor (SPF 50) iedere twee uur aan te brengen. Ondanks consequent en correct gebruik, zal UV-expositie in voorjaar en zomer tot enige verergering van melasma leiden. Waarschijnlijk is hiervoor al geringe UVB- en/of UVA-expositie voldoende. Bovendien wordt UVA-straling onvoldoende gefilterd door de meeste zonnecrèmes. Of zonnecrèmes met een hoger aandeel aan fysische filters effectiever zijn in de behandeling van melasma is echter niet bekend. Bij veel patiënten zal men volstaan met het verstrekken van informatie en adviezen over het correcte gebruik van zonnecrèmes.

Indien aanvullende behandeling is geïndiceerd, is de eerste keuze een pigmentremmende crème, meestal aangeduid als 'bleekcrème'.<sup>1</sup> Het werkingsmechanisme van bleekcrèmes berust op remming van de aanmaak en/of versnelde afvoer van epidermaal pigment door de bevordering van een versnelde epidermale turnover. De meest effectieve bleekcrème is de zogenaamde tripeltherapie waarin hydrochinon, tretinoïne en een corticosteroïd zijn gecombineerd. Deze combinatie van topische middelen is effectiever gebleken dan de losse bestanddelen en was oorspronkelijk bekend als de Kligman-formule. In het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen wordt hydrochinon 5%, tretinoïne 0,05%, triamcinolonacetonide 0,1% in cremorlanette II idd toegepast gedurende drie maanden. Indien hiermee de hyperpigmentatie voldoende afneemt adviseren wij de mildere, hydrochinon 2% crème als onderhoudsbehandeling. Helaas bestaat voor een dergelijke onderhoudsbehandeling geen wetenschappelijke onderbouwing.<sup>2</sup> Het grootste gevaar van bleekcrèmes ligt in specifieke irritatie van de huid die resulteert in postinflammatoire hyperpigmentatie en inductie/verergering van melasma. Ochronosis, een bekende bijwerking van hydrochinon abususs, wordt bij correct gebruik van hydrochinonbevattende bleekcrèmes nauwelijks tot niet gezien. Een andere in Nederland vaak toegepaste bleekcrème is azelainezuur 20% crème.

Doorgaans is dit middel minder effectief dan tripeltherapie. Bovendien is het risico op postinflammatoire hyperpigmentatie aanzienlijk groter.

De tweede keuze na bleekcrèmes zijn peelings.<sup>1</sup> Hiermee wordt de excessieve pigmentvorming niet geremd, maar wordt het bestaande epidermale pigment sneller afgevoerd. Meestal wordt gebruik gemaakt van fruitzuur peelings die om de 2 tot 4 weken in geleidelijk stijgende concentraties worden toegepast. Ook hierbij bestaat een aanzienlijk risico op post-inflammatoire hyperpigmentatie en verergering van melasma. Daarom is het raadzaam dat de behandelaar, meestal een huidtherapeute, ervaren is in de behandeling van hyperpigmentaties bij mensen met een donker huidtype.

Volgens de consensus van de "Pigmented Disorders Academy" zijn lasers en flitslampen de derde keuze behandeling na bleekcrèmes en peelings.<sup>1</sup> Patiënten hebben vaak hoge verwachtingen van deze modaliteit. Dit is echter niet terecht omdat de effecten tijdelijk zijn en meerdere vaak pijnlijke behandelingen noodzakelijk zijn. Bovendien zijn deze behandelingen vrij kostbaar en is er wederom risico op postinflammatoire hyperpigmentatie en verergering van melasma. Dit geldt ook voor nieuwere modaliteiten zoals fractionele lasers.<sup>3,4</sup> Wij bieden om bovenstaande redenen deze therapie niet aan.

Bij patiënten met een sterke vermindering van de kwaliteit van leven dient psychologische begeleiding te worden besproken met de patiënt. Ook camouflageadvies via een huidtherapeute behoort tot de mogelijkheden. Ten aanzien van het gebruik van anticonceptiva adviseren wij niet om deze te staken, omdat er in de literatuur geen aanwijzingen zijn dat melasma hierdoor verbetert.

Samenvattend is melasma een vaak voorkomende, chronisch recidiverende hyperpigmentatie die moeilijk te behandelen is.

## LITERATUUR

1. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S272-81.
2. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD003583.
3. Kroon MW, Wind BS, Beek JF, Veen JP van der, Nieuweboer-Krobotová L, Bos JD, Wolkerstorfer A. Nonablative 1550-nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:516-23.
4. Wind BS, Kroon MW, Meesters AA, et al. Non-ablative 1,550 nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face study. *Lasers Surg Med* 2010;42:607-12.

# What's new in Vitiligo?

N. van Geel, R. Speeckaert

*Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent, België*

*Correspondentieadres:  
Prof. dr. Nanja van Geel  
Dienst Dermatologie  
Universitair Ziekenhuis Gent  
De Pintelaan 185  
9000 Gent  
België  
E-mail: nanja.vangeel@ugent.be*

## SAMENVATTING

Vitiligo is een veel voorkomende verworven pigmentstoornis, waarbij een verlies van melanocyten optreedt. Het wordt momenteel beschouwd als een multifactoriële en polygenetische aandoening, waarvan vrijwel alle huidige inzichten duiden op een auto-immuun gebaseerde etiopathogenese. Onlangs werd voor het eerst een in-vivo vitiligo-inductie en therapiemodel voorgesteld, waarmee men hoopt de etiopathogenese verder te ontrafelen.<sup>1</sup> Bovendien

laat dit model toe om topische therapieën met elkaar op een gestandaardiseerde manier inter- en intra-individueel te vergelijken.

Recente inzichten duiden op het belang van genetische vatbaarheid voor het ontwikkelen van vitiligo.<sup>2</sup> Hierbij zouden vooral gevoeligheidsgenen betrokken zijn die eiwitten coderen die een rol spelen bij de regulatie van het immuunsysteem en/of geassocieerd zijn aan genetische vatbaarheid voor andere auto-immuunziekten. Ook nieuwere inzichten met betrekking tot enkele fenotypische kenmerken (onder andere distributiepatroon van de vitiligolesies, aanwezigheid van halo naevi, koebnerfenomeen of geassocieerd voorkomen van schildklierlijden) hebben aangetoond dat deze een belangrijke voorspellende waarde kunnen hebben op het vlak van het klinische verloop en respons op de therapie.<sup>3,5</sup> De huidige behandelmogelijkheden worden nog steeds als suboptimaal beschouwd waardoor de zoektocht naar nieuwere technieken of optimalisatie van bestaande behandelingsvormen volop doorgaat. Combinatietherapieën zouden volgens bepaalde studies meer effect hebben dan monotherapie.



*Figuur. Vitiligo ter hoogte van de hand met en zonder woodlampbelichting.*

Een belangrijke ontwikkeling doet zich momenteel ook voor op het gebied van richtlijnen en aanbevelingen voor de aanpak van vitiligo. Tot voor kort bestonden er enkel richtlijnen op nationaal niveau, doch recent werden Europese richtlijnen gepubliceerd met daarin evidentiegebaseerde en expertgebaseerde aanbevelingen.<sup>6</sup> Tevens organiseert men momenteel op internationaal niveau meerdere consensusconferenties over vitiligo, met als uiteindelijke doel om op een gestandaardiseerde, homogene en zinvolle manier patiënten klinisch en wetenschappelijk te evalueren en te rapporteren (onder andere consensus over definities, nomenclatuur, evaluatie/meetmethoden en uitkomstmaten).

## SUMMARY

Vitiligo is a common acquired pigmentary disorder, in which there is a loss of epidermal melanocytes. It is considered to be a multifactorial and polygenic disorder. Practically all current insights point to a autoimmune based etiopathogenesis. Recently, the first *in vivo* vitiligo induction and therapy model was introduced to explore the underlying etiopathogenesis.<sup>1</sup> Furthermore, it allows an efficient comparison of head-to-head therapeutic strategies intra-individually in a standardized, specific and better timed way.

New insights pointed to a significant role of genetic susceptibility to vitiligo. In particular genes that encode proteins involved in regulation of the immune system and/or have been genetically associated with susceptibility to other autoimmune diseases have been identified.<sup>2</sup> Moreover, further insights in some phenotypic characteristics (e.g. distribution pattern of vitiligo lesions, presence of halo nevi, Koebner's phenomenon or associated thyroid disease) demonstrated their prognostic value in terms of clinical course and treatment response.<sup>3,5</sup> Current treatment modalities are still considered to be suboptimal. Therefore the search for new techniques or optimization of available treatments continues. Combined treatments seem presently superior to monotherapy in terms of efficacy. An important development occurs in the field of guidelines and recommendations for the management of vitiligo. Until recently, treatment

guidelines have existed at national level, but now European guidelines are published including evidence-based and expert-based recommendations.<sup>6</sup> Likewise, international vitiligo consensus conferences are currently organized, with the ultimate goal of evaluating vitiligo both in the clinical and research settings on a standardized, homogenous and meaningful way (e.g. consensus on definitions, nomenclature, evaluation/ measurement methods and outcomes).

## LITERATUUR

1. Geel N van, Speeckaert R, Mollet I, et al. *In vivo* vitiligo induction and therapy model: double-blind, randomized clinical trial. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012;25(1):57-65.
2. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, et al. *Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo*. *Nat Genet* 2012;44(6):676-80.
3. Geel N van, Vandenhoute S, Speeckaert R, et al. *Prognostic value and clinical significance of halo nevi regarding vitiligo*. *Br J Dermatol* 2011;164(4):743-9.
4. Geel N van, Speeckaert R, Wolf J de, et al. *Clinical significance of Koebner's phenomenon in vitiligo*. *Br J Dermatol* 2012;167(5):1017-24.
5. Geel N van, Speeckaert M, Brochez L, Lambert J, Speeckaert R. *Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/autoinflammatory diseases*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Apr 17. doi: 10.1111/jdv.12169.
6. Taieb A, Alomar A, Böhm M. et al. *Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Europe'enne des Me'decins Specialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus*. *Br J Dermatol* 2013;168(1):5-19.

## TREFWOORDEN

vitiligo – richtlijnen – klinisch profiel – halo naevi – evidentiegebaseerd

## KEYWORDS

vitiligo – guidelines – clinical profile – halo naevi – evidence-based



PRAKTIJKVOERING

# Tekort aan dermatologische zorg door huidkankerepidemie

I.A.M. Oosteweche<sup>1</sup>, W. Bergman<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Huidtherapeut

<sup>2</sup> Dermatoloog, Leids Univesitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Iris Oosteweche

Van Speijkstraat 153

2518 EZ Den Haag

E-mail: irisooosteweche@hotmail.com



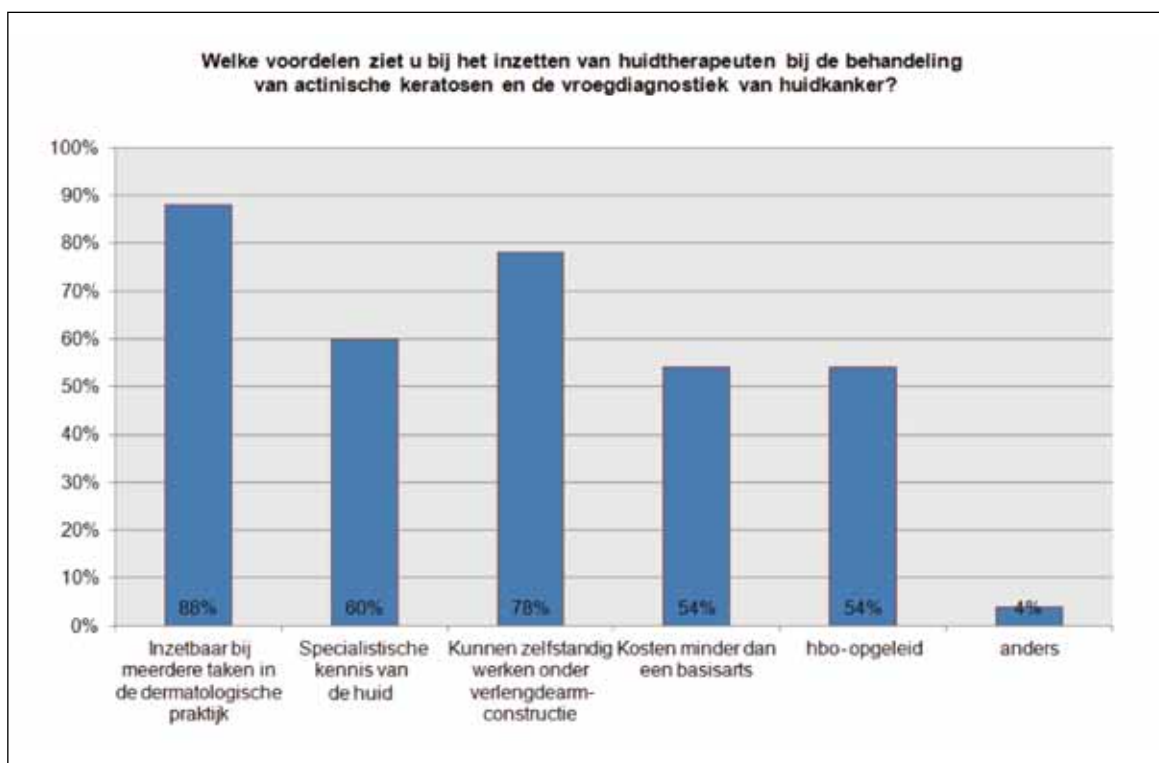
Figuur 1.

## INLEIDING

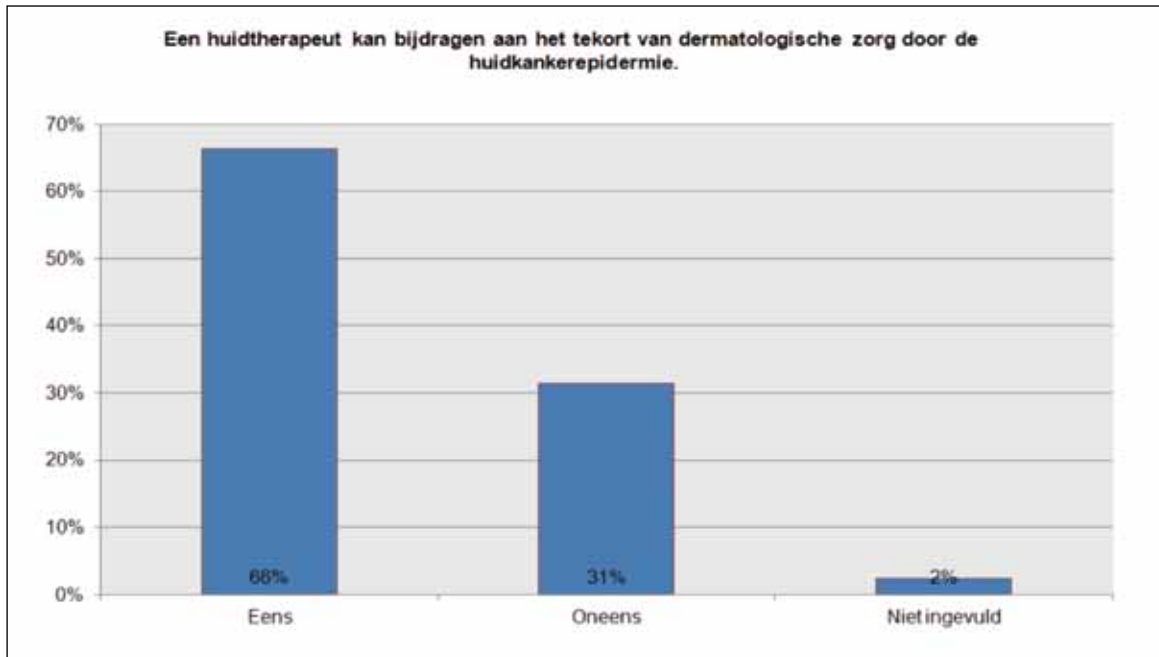
De kans op het ontwikkelen van huidkanker is de afgelopen jaren flink gestegen: één op zes Nederlanders krijgt in zijn of haar leven te maken met huidkanker.<sup>1</sup> Daarmee is huidkanker de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland.<sup>2</sup>

Doordat er in de media veel gesproken wordt over dit onderwerp is er een enorme stijging van het aan-

tal mensen met een ongerust gevoel over een plekje, dat achteraf geen huidkanker blijkt te zijn.



Figuur 2. Voordelen huidtherapeut.



Figuur 3. Bijdrage huidtherapeut.

Doordat huidkanker een groot gezondheidsprobleem is geworden komt er een grotere werklust op de dermatologen terecht waardoor er een tekort aan zorg ontstaat.<sup>2</sup>

Door de groeiende incidentie, vraag naar preventie en diagnostiek van huidkanker zal er een grote aanpassing moeten worden uitgevoerd in het werkveld van de dermatologie.<sup>2</sup>

In dit onderzoek is onderzocht welke rol een huidtherapeut kan gaan spelen bij de behandeling van actinische keratosen en het verrichten van de vroegdiagnostiek van huidkanker. Tevens wordt de mening van dermatologen beschreven ten aanzien van de inzet van een huidtherapeut als aanvullende discipline op de afdeling dermatologie.

Om de doelstelling van het onderzoek te behalen is er een onderzoeksvraag opgesteld. Deze luidde:

*Welke rol kan de huidtherapeut volgens de dermatologen in Nederland spelen bij de behandeling van actinische keratosen en het verrichten van de vroegdiagnostiek van huidkanker?*

#### Methode

De onderzoeksvraag is beantwoord aan de hand van literatuuronderzoek en een enquête. De enquête is verspreid onder 272 dermatologen, 50% van het totale aantal dermatologen in Nederland.

83 dermatologen hebben de enquête ingevuld. Dit is een responspercentage van 31%.

#### Resultaten

Uit de enquête blijkt dat 78% van de respondenten bekend is met de vaardigheden en bevoegdheden van een huidtherapeut. Op dit moment ervaart het grootste gedeelte van de respondenten een huidkankerepidemie (80%), zij zijn echter van mening deze huidkankerepidemie te kunnen behandelen met het huidige personeel (59%). Maar liefst 89% van de respondenten vindt dat een huidtherapeut

van meerwaarde zou kunnen zijn op de afdeling Dermatologie. Daarnaast vindt 75% van de respondenten dat een huidtherapeut onder supervisie van een dermatoloog de behandeling van imiquimod en 5-fluorouracil kan uitvoeren. 60% van de respondenten ziet voordelen bij het inzetten van een huidtherapeut bij de behandeling van actinische keratosen en het verrichten van de vroegdiagnostiek van huidkanker. Een huidtherapeut is op meerdere taken inzetbaar in de dermatologische praktijk (88%) waaronder lymfoedeem (100%). De huidtherapeut kan zelfstandig werken onder supervisie van de dermatoloog (78%), is hbo-opgeleid (54%) en beschikt over specialistische kennis van de huid (60%). Het grootste nadeel dat de respondenten ondervinden bij het inzetten van een huidtherapeut is dat een huidtherapeut onvoldoende opleiding zou hebben voor het behandelen van actinische keratosen en het verrichten van de vroegdiagnostiek van huidkanker (64%).

#### DISCUSSIE

Taakherschikking in de zorg kan leiden tot verbetering van de kwaliteit en tot toegenomen efficiëntie en zo tot vermindering van kosten. Hieromtrent is vooral onderzoek gedaan in het geval van nurse-practitioners en physician assistants. Taakherschikking is vaak mogelijk bij niet-complexe, specifieke zorg die beschreven staat in protocolvorm. Uit het literatuuronderzoek is gebleken dat er weinig wetenschappelijke artikelen zijn geschreven over het inzetten van een huidtherapeut bij de behandeling van actinische keratosen en het verrichten van de vroegdiagnostiek van huidkanker. De dermatoloog en de huisarts zijn op dit moment de hoofdbehandelaars van actinische keratosen en hebben de positie om huidkanker vroeg te diagnosticeren. Nurse-practitioners en physician assistants werken

onder supervisie van de dermatoloog en worden door de specialist bekwaam en bevoegd geacht deze taken over te nemen.

Uit de enquête blijkt dat dermatologen, in de toekomst, zelf de behandeling van actinische keratosen en de controles na huidkanker willen blijven uitvoeren. Daarnaast zeggen zij voorkeur te hebben om met de nurse-practitioner samen te werken om het dermatologisch tekort van huidkanker op te vangen. Echter beantwoordden de respondenten in een andere vraag van de enquête dat een huidtherapeut wel degelijk een meerwaarde zou zijn op de polikliniek dermatologie en vinden de respondenten dat een huidtherapeut onder supervisie van een dermatoloog de behandeling van imiquimod en 5-fluorouracil kan uitvoeren. Dit spreekt elkaar in de enquête enigszins tegen.

Voor het onderzoek was het relevant geweest om de enquête niet volledig anoniem af te nemen. Er had gevraagd kunnen worden in welke stad of provincie de dermatoloog werkzaam is. Hiermee zouden regionale verschillen in kaart kunnen worden gebracht.

### SAMENVATTING

In dit onderzoek is onderzocht welke rol een huidtherapeut kan spelen bij de behandeling van actinische keratosen en het verrichten van de vroegdiagnostiek van huidkanker. De onderzoeksvraag is beantwoord aan de hand van literatuuronderzoek en een enquête. De enquête is verspreid onder 272 dermatologen, 50% van het totale aantal dermatologen in Nederland. 83 dermatologen hebben de enquête ingevuld. Uit de enquête blijkt dat een huidtherapeut onder supervisie van een dermatoloog de behandeling van imiquimod en 5-fluorouracil kan uitvoeren. De huidtherapeut is op meerdere taken inzetbaar in de dermatologische praktijk en kan zelfstandig werken onder supervisie van de dermatoloog. Tevens verwachten de dermatologen dat de efficiëntie van de behandeling van huidkanker omhoog zal gaan, een huidtherapeut heeft echter nog extra opleiding nodig om alle taken voldoende uit te kunnen voeren. Na het verrichten van het literatuuronderzoek en het uitvoeren van de enquête kan worden geconcludeerd dat de huidtherapeut wel degelijk een bijdrage kan leveren aan het oplossen van het tekort aan dermatologische zorg door toedoen van de huidkankerepidemie.

### TREFWOORDEN

actinische keratosen – huidtherapeut – huidkanker-epidemie

### CONCLUSIE

Uit de enquête blijkt dat Nederlandse dermatologen het inzetten van een huidtherapeut zien als meerwaarde voor de afdeling dermatologie. Er zou een breder scala aan behandelingen kunnen worden aangeboden, waaronder lymfoedeemtherapie. Daarnaast kan een huidtherapeut onder een verpleegteamconstructie werken en na een leerperiode worden ingezet bij de behandeling van actinische keratosen en het verrichten van de vroegdiagnostiek van huidkanker. Tevens verwachten de respondenten dat de efficiëntie omhoog zal gaan en dat er minder inzet nodig is van arts-assistenten. Een nadeel bij het inzetten van een huidtherapeut in de strijd tegen huidkanker is dat een huidtherapeut hiervoor momenteel nog niet specifiek voor is opgeleid. De opleiding is echter dermate breed dat deze vaardigheid gemakkelijk en snel kan worden aangeleerd op een polikliniek dermatologie.

### LITERATUUR

1. Nijsten T, Vries E de. Epidemie van huidkanker in Nederland en de gevolgen voor de zorg. *Tijdschr Ned Ver Oncol* 2010;1:3-8.
2. Groot C de, Toonstra J. *Kanker en huid*. Houten: Bohn Stafleu van loghum, 2010.

### SUMMARY

This study investigated the role a skin therapist can play in the treatment of actinic keratoses and providing an early diagnosis of skin cancer. To determine this role a literature study has been combined with a survey. The survey has been conducted amongst 272 dermatologists (50% of all Dutch dermatologists) of which 83 had completed the survey. This survey showed that a skin therapist should be able to perform imiquimod and 5-Fluorouracil whilst supervised by a dermatologist. A skin therapist should be able to perform several treatments in the dermatological practice and work independent under the supervision of a dermatologist. Dermatologists also expect the efficiency of skin cancer treatment to improve, however skin therapists will need extra training to perform all the treatments. Finally, from this research, it can be concluded that a skin therapist can contribute to solving the shortage in dermatological care caused by the skin cancer epidemic.

### KEYWORDS

actinic keratoses - skin therapist - skin cancer epidemic

## KENNISQUIZ

# Dermatopathologie

P. Dikrama<sup>1</sup>, T. Middelburg<sup>1</sup>, V. Noordhoek Hegt<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

<sup>2</sup> Klinisch Patholoog, Pathan/ Sint Franciscus Gasthuis en Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

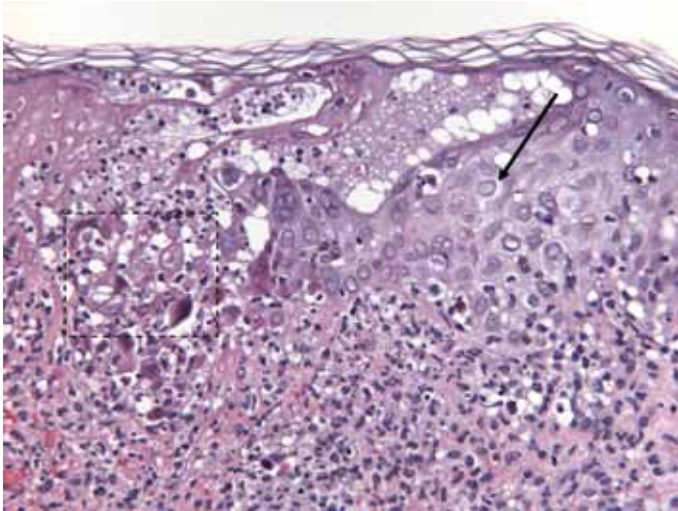
P.K. Dikrama

Erasmus Medisch Centrum

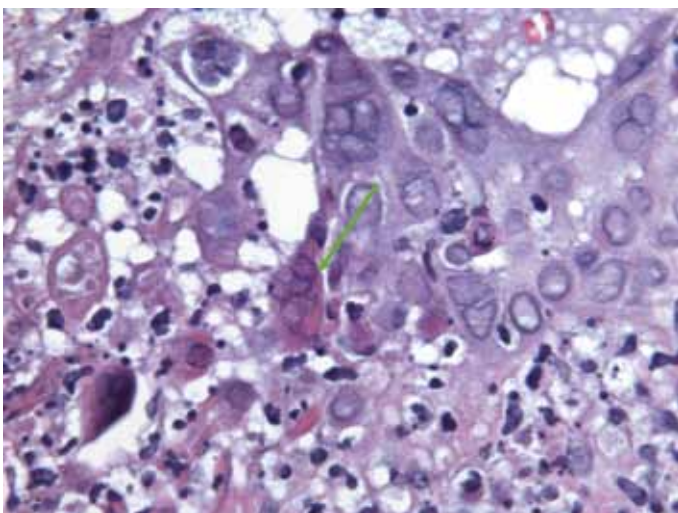
Burgemeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl



Figuur 1.



Figuur 2.

Naast onze klinische beoordeling, is het nemen en beoordelen van een huidbiopt voor de dermatoloog het diagnosticum bij uitstek. Kennis van de dermatopathologie is daarom belangrijk en helpt ons bij het begrijpen, herkennen en behandelen van huidziekten. Tevens draagt het bij aan een vruchtbaar overleg met de beoordelend patholoog, hetgeen de patiënt ten goede komt.

Het niveaoverschil wat betreft kennis van de dermatopathologie onder dermatologen en a(n)ios dermatologie is groot. Met als doelstelling om de kennis van de dermatopathologie in Nederland te verbreden, is deze dermatopathologische kennistest opgezet. Wij hebben ervoor gekozen om te starten met de basale inflammatoire dermatosen. Om het accent te leggen op de histologie worden klinische gegevens niet vermeld. In de bespreking zal telkens de link tussen histologie en kliniek gemaakt worden.

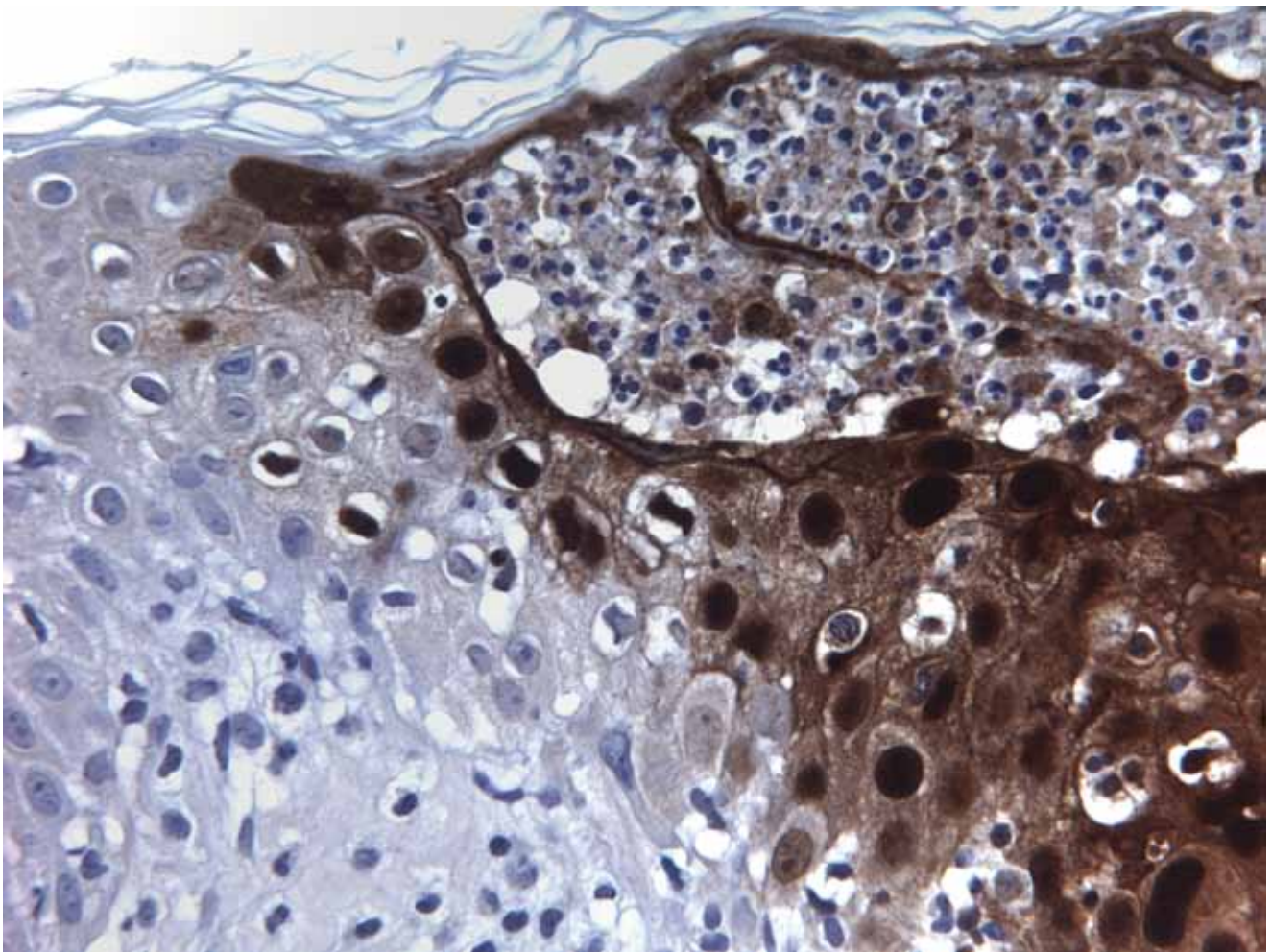
De antwoorden vindt u op pagina 418.

## CASUS 10

1. Van welk histologisch reactiepatroon is hier het meest sprake (figuur 1)?
  - a. spongietisch reactiepatroon
  - b. psoriasiform reactiepatroon
  - c. grensvlak reactiepatroon
  - d. vesicobulleus reactiepatroon
  - e. granulomateus reactiepatroon
  - f. vasculopathisch reactiepatroon
2. Welke afwijking is zichtbaar bij de keratinocyt, aangegeven met de zwarte pijl (figuur 1):
  - a. dysplasie
  - b. dyskeratose
  - c. perifere condensatie van chromatine met matglasaspect
  - d. koilocytose
3. Wat wordt in het kader aangegeven (figuur 1)?
  - a. fibrine en ectopisch gelegen vetcellen
  - b. ballonvormig gedegeneerde keratinocyten met acantholyse
  - c. eosinofiele spongiose
  - d. beginnende subepidermale blaar met neutrofiële microabcesjes



4. Wat wordt met de groene pijl aangegeven (figuur 2)?
  - a. vreemdlichaamstype reuscel
  - b. colloïdbody
  - c. een collectie eosinofiele granulocyten
  - d. meerkernige keratinocyt
  
5. Deze immunoperoxidase kleuring toont (figuur 3):
  - a. epidermaal transglutaminase 3
  - b. destructie van microtubuli in het cytoskelet
  - c. herpes simplex antigeen
  - d. IgG-deposities tegen desmogleïne 1
  
6. De histologische bevindingen passen het beste bij:
  - a. erythema multiforme
  - b. herpes simplex
  - c. contactallergisch eczeem
  - d. pemfigus vulgaris
  - e. dermatitis herpetiformis



Figuur 3.

## ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

# Immuunbalans tussen regulatoire T-cellen en T-helpercellen in de huid van psoriasispatiënten

R.R.M.C. Keijsers<sup>1</sup>, P.E.J. van Erp<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

<sup>2</sup> Wetenschappelijk onderzoeker, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

*Correspondentieadres:*

Drs. R.R.M.C. Keijsers

Afdeling dermatologie

UMC St Radboud

Postbus 91016500 HB Nijmegen

E-mail: R.Keijsers@derma.umcn.nl

Psoriasis wordt gekenmerkt door epidermale hyperproliferatie, gestoorde differentiatie van keratinocyten en infiltratie van leukocyten, voornamelijk T-cellen. Het T-celinfiltreat in psoriasis bestaat met name uit T-helper 1- (Th1) en T-helper 17 (Th17) cellen. De laatste jaren is er veel aandacht voor dit laatste celtype, zeker nu klinische trials met antilichamen gericht tegen IL-17 of de IL-17-receptor veelbelovende resultaten laten zien in de behandeling van psoriasis.<sup>1</sup> Behalve pro-inflammatoire T-cellen bevinden zich in het infiltreat ook anti-inflammatoire regulatoire T-cellen (Treg). Treg zijn in staat het ontstekingsproces te controleren en te zorgen voor immuunhomeostase. Het is echter gebleken dat deze cellen in psoriasis minder goed functioneren.<sup>2</sup> De functie van Treg wordt vaak geassocieerd met de hoeveelheid aanwezige Treg gedeeld door de hoeveelheid aanwezige T-effectorcellen in het weefsel, oftewel de Foxp3/CD4-ratio.<sup>3</sup> Doel van de studie was om te onderzoeken of deze ratio samen zou hangen met verschillende fasen in de ontwikkeling van het ontstekingsproces bij psoriasis. Daarnaast was het doel het fenotype van IL-17-producerende cellen in psoriasis verder te typeren. Bekend is dat T-cellen en Treg in psoriasis IL-17 kunnen produceren, zoals eerder in dit blad gepubliceerd, maar

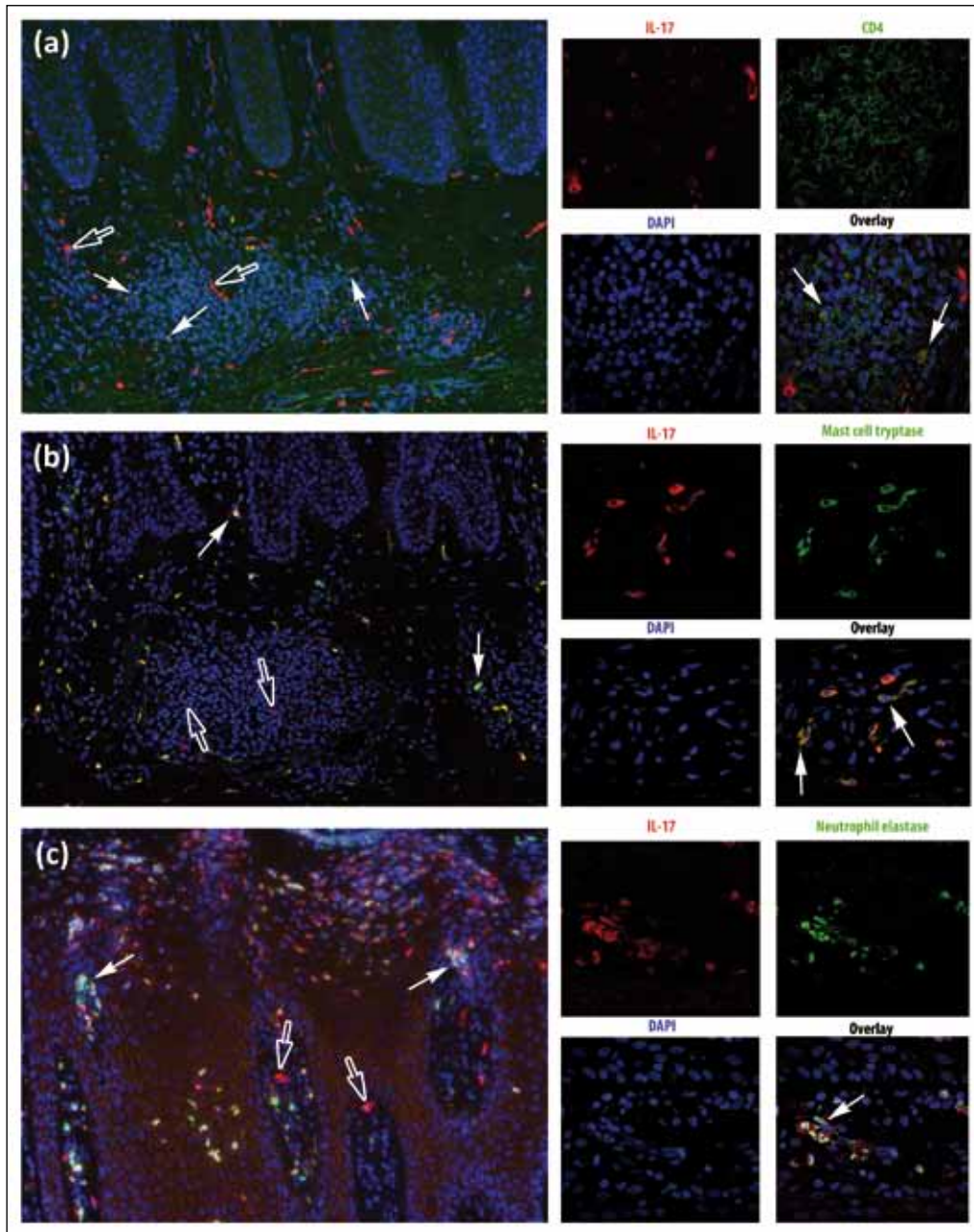
er zijn aanwijzingen dat mestcellen en neutrofielen dit ook kunnen.

## METHODE

Van negen patiënten met chronische plaque psoriasis werd een targetlaesie geselecteerd. Vier huidbiopten werden afgenomen van respectievelijk het centrum van de laesie, de rand van de laesie, de perilesionale huid en de gezonde huid op afstand. Normale huid van gezonde vrijwilligers fungeerde als controle. De aanwezigheid van verschillende parameters in de huid werd in kaart gebracht met behulp van immunohistochemie (CD3, CD4, Foxp3 en IL-17) en immunofluorescentie (IL-17 in combinatie met CD4, mestceltryptase en neutrofiel elastase).

## RESULTATEN

Er werd een significante toename van CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> en Foxp3<sup>+</sup>-cellen gezien in de transitiezone van symptoomloze naar lesionale huid. In zeven van de negen patiënten werd een hogere Foxp3/CD4-ratio gevonden in de gezonde huid op afstand van de laesie vergeleken met de perilesionale en de lesionale huid. De gemiddelde Foxp3/CD4-ratio in de gezonde huid op afstand van de laesie ( $0,67 \pm 0,20$ ,  $p=0,09$ ) was zelfs hoger dan de gemiddelde Foxp3/CD4-ratio in de huid van gezonde vrijwilligers ( $0,18 \pm 0,03$ ). De aanwezigheid van IL-17<sup>+</sup>-cellen nam toe in de overgang van symptoomloze naar lesionale huid. Echter, tegen de verwachting in waren er ook substantiële hoeveelheden IL-17<sup>+</sup>-cellen aanwezig in de symptoomloze huid van psoriasispatiënten en in de huid van gezonde vrijwilligers. Karakterisatie van deze cellen met behulp van immunofluorescentie liet zien dat IL-17 met name geassocieerd was met mestcellen, zowel in lesionale psoriasis huid, symptoomloze psoriasis huid en in de huid van gezonde



Figuur 1. Dualcolor immunofluorescentie: IL-17-geassocieerde leukocyten in de dermis van psoriasispatiënten. Vergrotingen: 20x (links) en 60x (rechts). Dubbelkleuring voor (a) CD4 (groen) en IL-17 (rood), (b) mestceltryptase (groen) en IL-17 (rood) en (c) neutrofiel elastase (groen) in combinatie met IL-17 (rood). DAPI werd gebruikt als kernkleuring. De dubbelpositieve cellen zijn aangegeven met witte dichte pijlen en de IL-17 enkelpositieve cellen zijn aangegeven met open witte pijlen.

vrijwilligers, als ook met neutrofiële granulocyten in psoriasisishuid. IL-17-producerende T-cellen werden in mindere mate gevonden (figuur 1).

**CONCLUSIE EN DISCUSSIE**

Relatief hoge Foxp3/CD4-ratio's in de gezonde huid op afstand van psoriasisplaques wijzen mogelijk op een actief controlemechanisme van het immuunsysteem om het ontstaan of uitbreiding van psoriasis tegen te gaan. IL-17, een belangrijk cytokine in de pathogenese van psoriasis, is met name geassocieerd met mestcellen en neutrofielen en in mindere mate met T-cellen.

**LITERATUUR**

1. Waisman A. To be 17 again--anti-interleukin-17 treatment for psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366:1251-2.
2. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174:164-73.
3. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2010;10:849-59.

**Originele artikel**

Keijsers RR, Velden HM van der, Erp PE van, et al. Balance of Treg versus T-helper cells in the transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2013 Jan 21. doi: 10.1111/bjd.12236. [Epub ahead of print].



## GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

## Goud

W.R. Faber

Dermatoloog

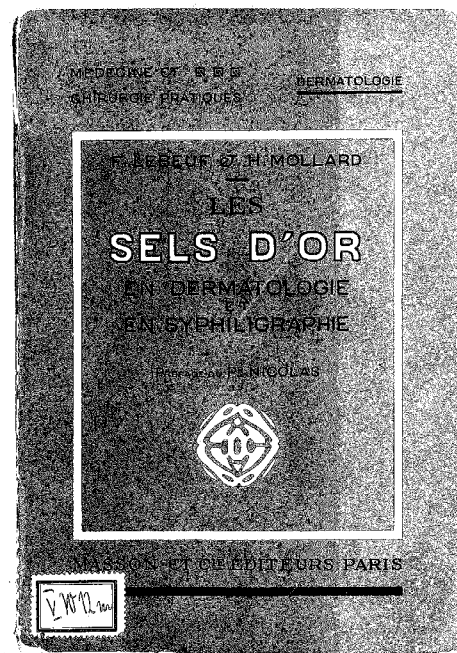
Correspondentieadres:

William R. Faber

E-mail: [faber.aalders@hccnet.nl](mailto:faber.aalders@hccnet.nl)

## GESCHIEDENIS

Goud is als therapeuticum sinds de oudheid gebruikt, onder andere voor de behandeling van huidulcera. In de eerste decennia van de twintigste eeuw werd goud als monotherapie, als combinatie van verschillende goudzouten of in combinatie met andere metaalzouten toegepast bij de behandeling van tuberculose. Het werd vooral in de periode 1925 tot 1935 gepromoot door twee Deense internisten, dr. Knud Secher en professor Knud Faber. Goud werd ook bij andere ziekten met infectieuze oorzaak, zoals infectieuze artritis, toegepast. Forrestier (1929) behandelde ook patiënten met andere chronische artritiden en stelde in 1934 vast, op basis van de behandeling van meer dan vijfhonderd gevallen van reumatoïde artritis, dat "gold salts, have, indeed, been far more successful than any other remedy previously employed". Haxthausen (1930), geïnspireerd door de eerste resultaten van Ruete (1913), behandelde 109 patiënten met acute en chronische discoïde lupus erythematosus met goudchloride als monotherapie en in combinatie met bestraling met de finsenlamp met goed resultaat. Mogelijk is de oorspronkelijke gedachte dat destijds lupus erythematosus beschouwd werd als een manifestatie van tuberculose. In 1832 verscheen een monografie van F. Lebeuf en H. Mollard *Les sels d'or en dermatologie et en syphiligraphie* in de serie *Médecine et Chirurgie Pratiques*. Daarin wordt het toepassen van goud als dermatologisch therapeuticum besproken. De volgende indicaties worden specifiek besproken: cutane tuberculose waaronder de tuberculiden, sarcoidose, lupus erythematosus, erythema induratum van Bazin, lepra, psoriasis, vitiligo, erysipelas en syfilis. Dit boekje werd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* van 18 juni 1932 besproken, waarbij de recensent opmerkte dat behandeling met goudpreparaten vooral was aangewezen bij arseen-, bismuth- en kwikresistente syfilis, het samengaan van syfilis en tuberculose en bij neurosyfilis. Overigens was goud al in de zestiende eeuw in zwang bij de behandeling van syfilis in combinatie met kwik. In de eerste helft van de twintigste eeuw is goud ook



Figuur 1. Voorkant van de Monografie van F. Lebeuf en H. Mollard.

gebruikt ter behandeling van huidmaligniteiten. In een overzichtsartikel van Papp en Shear (1992) worden nog elf verschillende goudpreparaten genoemd.

## EIGENSCHAPPEN

Aan goud wordt van oudsher een antimicrobiële activiteit toegeschreven. Koch gebruikte kaliumaurocyanide om de groei van *M. tuberculosis* in vitro te stoppen. Groeiremming of het doden van stammen van bacteriën, mycoplasma en protozoën in vitro, en bescherming in vivo, is beschreven. Ook diverse niet-specifieke anti-inflammatoire effecten zijn beschreven; in vitro remt goud epidermale enzymen die van belang kunnen zijn bij de blaavorming bij pemfigus. Zowel humorale als cellulair immunologische reacties worden beïnvloed.

## TOEPASSING

In het verleden werd goud intraveneus, intraspinaal en lokaal toegediend. Thans worden alleen nog de intramusculaire (wekelijks) en orale toediening (dagelijks) toegepast. Er zijn geen vaste protocollen voor de behandeling, maar een totale dosis van 1000 mg en een behandelingsduur van meer dan



zes maanden is vaak nodig om een therapeutisch effect te bewerkstelligen.

Het gebruik werd beperkt door de trage therapeutische respons, het optreden van bijwerkingen en een aanwezig, zij het klein risico op ernstige morbiditeit en mortaliteit. Die variëren van mucocutane reacties, in de vorm niet-specifieke jeukende dermatitis, stomatitis, orale ulcera en een metaalsmaak tot levensbedreigende exfoliatieve dermatitis en toxische epidermale necrolyse. Daarnaast zijn ook reacties beschreven in de vorm lichenoid toxicodermie, pityriasis rosea, alopecia en erythema nodosum. Een bijzondere bijwerking is chrysiasis, een blauwgrijze tot paarse, permanente verkleuring van de zonbeschonen huid en cornea. Andere soms ernstige bijwerkingen zijn proteïnurie en nefrotisch syndroom, hemorragische colitis, pulmonale fibrose, eosinofilie en pancytopenie. Koorts en malaise, spier- en gewrichtspijnen bij parenterale toediening traden regelmatig op.

Voor twee indicaties is goud lange tijd een belangrijk middel geweest; te weten chronisch cutane lupus erythematosus en pemfigus.

In 1973 beschreven Penneys et al. de eerste resultaten van behandeling van pemphigus vulgaris met goud in combinatie met corticosteroiden en in enkele gevallen als monotherapie. In 1976 publiceerden zij een follow-upstudie van vijftien patiënten van wie acht in volledige remissie waren (follow-up gemiddeld 21 maanden), en zeven met onderhoudsbehandeling. Bystryn (1984) plaatst kanttekeningen bij deze gunstige resultaten, gezien het spontane wisselende beloop en het feit dat het meestal in combinatie met corticosteroiden gegeven wordt. De auteur waarschuwde voor de ernstige bijwerkingen, zoals beenmergsuppressie, nierschade en toxicodermie. In de guidelines van de British Association of Dermatologists (2003) wordt aan goud slechts een beperkte rol toegeschreven "Gold could be considered as an alternative to more established adjuvant drugs if they cannot be used".

Hoewel de door Haxthausen beschreven resultaten van de behandeling van patiënten met lupus erythematosus veelbelovend waren, heeft goudbehandeling hiervoor geen grote plaats verworven. Wel verscheen er in 1986 nog een verslag van behandeling van 23 patiënten met goed resultaat. Maar in de *Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus* van de American Academy of Dermatology (1996)



Figuur 2. De gouden Bond Girl.



Figuur 3.

wordt goud slechts nog vermeld als een tweedelijns systemische behandeling.

Hoewel goud bij de behandeling van een groot aantal ziekten is toegepast en er aanvankelijk met enthousiasme over werd gepubliceerd, is het gebruik in de dermatologie beperkt gebleven. Het is vervangen door effectievere medicamenten met minder bijwerkingen, en het is niet te verwachten dat het ooit nog een comeback zal maken.

## LITERATUUR

1. Bystryn J-C. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984;120: 941-51.
2. Dalziel K, Going G, Cartwright PH, Marks R, Beveridge GW, Rowell NR. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with an oral gold compound (auranofin). *Br J Dermatol* 1986;115:211-6.
3. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol* 1996;34:830-6
4. Forrestier J. Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. *Lancet* 1934;22 sept:646-8.
5. Forrestier MJ. L'aurothérapie dans les rhumatismes chronique. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1929;23:323-7.
6. Harman KE, Albert S, Black MM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926-37.
7. Haxthausen H. Treatment of lupus erythematosus by intravenous injections of gold chloride. *Arch Dermatol Syphil* 1930;22:77-90.
8. Keers RY. The gold rush 1925-35 *Thorax* 1980;35:884-9.
9. Lebeuf F, Mollard H. Les sels d'or en dermatologie et en syphiligraphie. *Masson et Cie*, 1932.
10. Papp KA, Shear NH. Systemic gold therapy. *Clin Dermatol* 1991; 9: 535-51
11. Penneys NS, Eaglestein WH, Frost P. Management of pemphigus with gold compounds. A long-term follow-up report. *Arch Dermatol* 1976;112:158-7.
12. Penneys NS, Eaglestein WH, Indgin S, Frost P. Gold sodium thiomalate treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 1973;108:56-60.
13. Thomas I. Gold therapy and its indications in dermatology. A review. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:845-54.

## QUIZ

# Dermatoscopie

K.M. Mulder<sup>1</sup>, N.A. Kukutsch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

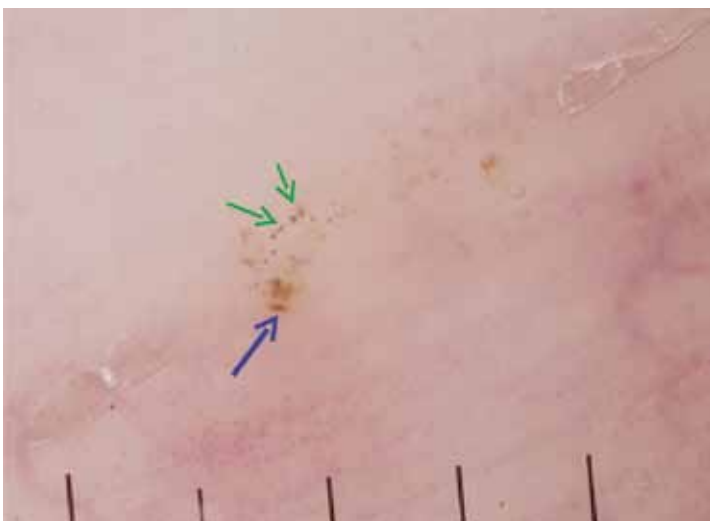
E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl

Voorheen hebt u voornamelijk gepigmenteerde / melanocytaire dermatoscopische afwijkingen beoordeeld in de quiz. In deze nieuwe reeks van tien quizcases willen wij andere dermatologische aandoeningen bij u onder de aandacht brengen, waarbij het dermatoscopische beeld van aanvullende diagnostische waarde kan zijn. **De oplossingen en toelichting vindt u op pagina 419.**

## CASUS 1

Vraag 1. Waarmee correleren de puntvormige structuren bij de groene pijlen?

- puntbloedingen
- angiomen
- gisten
- eitjes/skybala
- haarzakjes



Figuur 2. Dermatoscopisch detail van de onderarm.



Figuur 1. Man, 72 jaar.

Anamnese: Sinds ruim 1 jaar jeukklachten. Eerdere behandeling met kl.4 cortisoncrème, UVB TLo1, anti-histaminica en stootkuur prednison allen weinig effect. Overige voorgeschiedenis: Hypercholesterolaemie waarvoor statines, carbasalaatcalcium. Bekend met atopische constitutie.

Vraag 2. Hoe wordt de structuur bij de blauwe pijl genoemd?

- cornoid lamel
- marks sign
- bermuda sign
- delta-wing-jet
- ballooncel

Vraag 3. Wat is de sensitiviteit van dermatoscopie bij deze aandoening?

- 0-20%
- 20-40%
- 40-60%
- 60-80%
- 80-100%

Vraag 4. Wat is uw diagnose?

- lichen planus
- bulleus pemfigoïd
- dermatitis herpetiformis
- aktinische porokeratose
- constitutioneel eczeem
- allergisch contacteczeem
- geneesmiddelexantheem
- eczema herpeticum
- scabies
- creeping eruption
- pityriasis versicolor

VERENIGING

BESTUUR

# Taakverschuiving in de dermatologische praktijk

Bert Oosting

2<sup>e</sup> secretaris NVDV

Op vrijdag 12 april trad ik toe als bestuurslid van de NVDV tijdens de dermatologendagen in Papendal, onder hetzelfde motto als voor het geven van onderwijs aan onze gezamenlijke verpleegkundigen en doktersassistenten binnen de dermatologie: “we doen het voor en met elkaar”.

Door het waarnemen voor een aantal collega's in omringende ziekenhuizen merkte ik dat we tegen vergelijkbare veranderingen aanliepen. Deze veranderingen waren het uitbesteden van voorbehouden handelingen en het samenwerken met nieuwe groepen binnen de dermatologische zorg.

In het Spaarneziekenhuis werd vanaf het moment van mijn aanstelling in 2006 al gewerkt met een decentrale en op de dermatologie afgestemde elektronisch patiëntendossier, Norma. De introductie van het nieuwe, centrale elektronisch patiëntendossier EPIC in 2009 zorgde voor een omslag in het werk. Alle diagnose-behandelcombinaties (DBC's), alle codes van het College tarieven gezondheidszorg (CTG), laboratoriumformulieren en pathologieaanvragen moesten digitaal worden ondertekend door de dermatoloog, met als gevolg een verhoging van de administratieve werkbelasting van de dermatoloog en vermindering van de administratieve werkbelasting van de doktersassistente.

Dit maakte het noodzakelijk om de taken van de dermatologen en de doktersassistenten te herschikken. Daarbij kwam de vraag op of, volgens de Wet BIG, doktersassistenten bipten mochten afnemen. Na consultatie van de KNMG bleek dat dit medisch juridisch geen probleem was mits de doktersassistenten aantoonbaar bevoegd en bekwaam waren. Het prettige toeval wilde dat ik sinds 2000 samen met Carla Uppelschoten en veertig andere dermatologen binnen U-consultancy les gaf aan de doktersassistenten en verpleegkundigen dermatologie. Zo kwam de oplossing in zicht: het ontwikkelen van de modules complexe vaardigheidstraining.<sup>1,2</sup>

Het was nog wel even een kunst om deze nieuwe manier van werken te verkopen binnen het Spaarneziekenhuis. Dankzij documenten en artikelen van collega-dermatologen plus de forumberichten op de NVDV website stonden we sterker richting onze Raad van Bestuur om deze visie te implementeren. Deze mogelijkheid tot uitwisseling van kennis en het gebruik kunnen maken van elkaars ervaringen motiveerde mij ook om zitting te nemen in het bestuur.

Naar aanleiding van een publicatie in *Medisch Contact* met het advies “misschien moeten we zelfs kappers lesgeven over melanomen” zijn ook voor de kappers vergelijkbare modules ontwikkeld.<sup>3</sup> Diverse internationale onderzoeksgroepen melden dat onderwijs in het vroeg herkennen van melanomen op de behaarde hoofdhuid een toegevoegde waarde heeft.<sup>4,5</sup> Ook voor deze nieuwe groepen doen we het voor en met elkaar.

Het bestuur wil zich sterk maken voor goede scholing in kennis en vaardigheden, ook voor die beroepsgroepen die werken buiten de traditionele ondersteunende functies. Hoe fijner de mazen van het opsporingsnetwerk zijn, des te beter de zorg.

## LITERATUUR

- Oosting AJ, Rosweide FG, Barkema LW, et al. Doktersassistenten en verpleegkundigen leren complexe technische vaardigheden. *NTvDV* 2011;21(10):542-3.
- Diederens PVMM, Oosting AJ, Bakkum RSLA, et al. Rijnlandziekenhuis introduceert nieuwe manier van werken op de afdeling dermatologie. *NTvDV* 2013;23(05):281-3.
- Lachiewicz AM. Prognose slechter bij melanomen op hoofd en nek (samenvatting van *Arch Dermatol* 2008; 144: 515-21) *Medisch Contact* 2008;63(18):769.
- Baily EE, Marghoob AA, Orengo IF, et al. Skin cancer knowledge, attitudes, and behaviors in the salon. *Arch Dermatol* 2011; 147(10):1159-65.
- Roosta N, Black DS, Wong MK, Woodley DT. Assessing hairdressers' knowledge of scalp and neck melanoma and their willingness to detect lesions and make referrals to dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 2012; 68(1):183-5.

## PROMOTIE

# Behandeling van primaire hiv-infecties

M.L. Grijsen

*Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden*

*Correspondentieadres:*

*Marlous L. Grijsen*

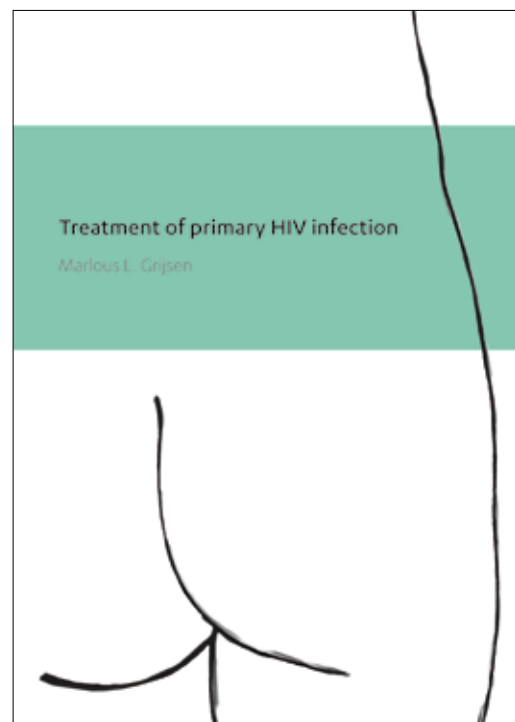
*E-mail: m.l.grijsen@lumc.nl*

Op 28 februari 2013 promoveerde Marlous Grijsen aan het Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, in de Agnietenkapel op het proefschrift *Treatment of primary HIV infection*. Haar promotor was prof. dr. J.M. Prins, internist-infectioloog AMC-UvA en haar copromotor was dr. F.W.N.M. Wit, arts-epidemioloog, AIGHD, AMC-UvA.

## HIV/AIDS

Het humaan immunodeficiëntie virus (hiv) is het virus dat aids (verworven immunodeficiëntie syndroom) veroorzaakt. Hiv is een seksueel overdraagbare aandoening (soa) en kan op verschillende manieren worden overgedragen: via onbeschermd seksuele contacten, bloed-op-bloed contacten (bijvoorbeeld via besmette naalden bij intraveneus drugsgebruikers) en moeder-op-kindtransmissie, waaronder ook borstvoeding. Wereldwijd zijn er vanaf het begin van de pandemie naar schatting zestig miljoen mensen met hiv geïnfecteerd, waarbij Sub-Sahara Afrika het zwaarst getroffen is.<sup>1</sup> In Nederland leven naar schatting 25.000 personen met hiv van wie er ongeveer 8.500 (35%) hiervan niet op de hoogte zijn.<sup>2,3</sup>

Aids is het gevolg van een sterk verzwakt afweersysteem. Het virus infecteert en schakelt daarmee een belangrijke groep witte bloedcellen uit, de CD4+lymfocyten. De CD4+lymfocyten beschermen het lichaam tegen bepaalde bacteriën en virussen. Bij een tekort aan CD4+lymfocyten wordt het afweersysteem kwetsbaar en kunnen onder andere deze ziekteverwekkers, die onder normale omstandigheden geen problemen veroorzaken, infecties en andere ernstige ziekten of kanker veroorzaken. In het geval van opportunistische infecties spreken we van aids. Hiv-infecties worden onderverdeeld in vier stadia: de acute fase, de asymptomatische chronische infectie, de symptomatische chronische infec-



tie en uiteindelijk aids. De asymptomatische fase, waarbij de patiënt nog niet behandeld wordt, kan variëren tussen de 1 en 10 jaar. Sinds 1996 wordt de hiv-infectie behandeld met een combinatie van ten minste drie verschillende hiv-remmers, de zogenaamde antiretrovirale combinatietherapie (cART). Door de combinatie therapie is het welzijn en de levensverwachting van hiv-geïnfecteerde patiënten spectaculair verbeterd. De acute of de primaire hiv-infectie (PHI) is de fase van infectie die centraal staat in dit proefschrift. In deze samenvatting wordt een overzicht gegeven van de pathogenese, de klinische verschijnselen, de diagnostiek en de eventuele behandeling van een PHI.

## PRIMAIRE HIV-INFECTIE

### Pathogenese

De PHI is het vroegste stadium van de hiv-infectie en verwijst naar de eerste zes maanden na de hiv-transmissie. Overdracht van hiv vindt meestal plaats op de genitale slijmvliezen. De eerste cellu-



laire doelwitten van hiv zijn de dendritische cellen, macrofagen en CD4+-T-lymfocyten, gevolgd door de verspreiding van hiv naar regionale lymfeklieren en uiteindelijk naar het bloed en de overige organen. Zodra hiv de CD4+-cel infecteert, wordt het hiv-DNA in het genetisch materiaal van de gastheercel geïntegreerd en worden er nieuwe virussen gemaakt die op hun beurt weer meer CD4+-cellen infecteren. Zodoende wordt de PHI gekenmerkt door een exponentiële stijging van virus replicatie: viruspopulaties verdubbelen zich elke zes tot tien uur, waardoor er gemiddeld drie tot vier weken na infectie een piek in de plasma virale load (pVL) ontstaat van miljoenen kopieën virussen per ml. In deze periode ontwikkelen zich meestal ook de lichamelijke klachten. Dit wordt ook wel het acuut retroviraal syndroom genoemd. De ernst en de duur van de klachten zijn geassocieerd met een snellere ziekteprogressie.<sup>4</sup> Een deel van de geïnfecteerde CD4+-cellen zal inactief worden en vormt, verspreid over het lichaam, een reservoir van latent geïnfecteerde cellen, die in een latere fase weer actief kunnen worden.

Tijdens de PHI vinden verschillende kritische gebeurtenissen plaats, waaronder grote schade aan de CD4+-T-lymfocyten in het maagdarmkanaal<sup>5</sup>, de vorming van virus reservoirs<sup>6</sup> en de ontwikkeling van een immuunrespons tegen het virus. Een belangrijke immuunrespons is de activering van virusspecifieke CD8+-cytotoxische T-lymfocyten (CTLs), die samenvalt met een scherpe daling van de pVL tot een zogenaamde steady state. Dit wordt het virale setpoint genoemd en ontstaat ongeveer zes tot negen maanden na infectie. Verschillende studies hebben laten zien dat een lager viraal setpoint is gecorreleerd aan een langzamer ziekte beloop.<sup>7,8</sup>

### Symptomen

Een PHI verloopt meestal symptomatisch, maar deze klachten kunnen variëren in aard en ernst en zijn vaak weinig specifiek. Derhalve wordt de diagnose PHI vaak gemist. Dit blijkt ook uit onderzoek waarbij werd vastgesteld dat meer dan 60% van de symptomatische PHI-patiënten medische hulp zocht, maar dat de klachten slechts bij 5% van de patiënten werden herkend als passend bij een PHI. Een typische PHI verloopt als een Pfeiffer-achtig ziektebeeld met koorts en vermoeidheid. Overige veel voorkomende symptomen zijn huiduitslag, keelontsteking, gewichtsverlies, nachtzweeten, lymfadenopathie, spierpijn, hoofdpijn, misselijkheid en diarree. Soms is het beloop veel heftiger en presenteert een patiënt zich met een guillain-barrésyndroom of een aseptische meningitis. De aspecifieke klachten van een acuut retroviraal syndroom benadrukken het belang van een nauwkeurige seksuele anamnese naar (hoog)risicogedrag.

### Diagnose

Het is belangrijk om een PHI tijdig te diagnosticeren, niet alleen voor de individuele patiënt, maar ook voor diens omgeving, aangezien patiënten met een PHI veel besmettelijker zijn.



Marlous Grijsen met haar paranimfen: haar broer Michiel Grijsen en haar vriendin Marlies de Graaf (dermatoloog, UMCN).

De diagnose van een PHI kan eenvoudig gemist worden, omdat de hiv-antilichamen meestal nog niet of nauwelijks ontstaan zijn op het moment dat iemand klachten ontwikkelt en getest wordt. Een standaard hiv-screeningstest (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) zal negatief zijn. Dit wordt ook wel de *window*-fase genoemd en duurt meestal twee weken. Bruikbare diagnostische testen om een PHI vast te stellen zijn een p24-antigeentest, een detecteerbare pVL en/of een dubieuze (*indeterminante*) westernblot, waarbij laatst genoemde gebaseerd is op de ontwikkeling van hiv-antilichamen. Het p24-antigeen is een viraal kerneiwit dat tijdelijk in het bloed te meten is tijdens de acute fase, gemiddeld zeventien dagen na transmissie, nog voor de ontwikkeling van de hiv-antilichamen.

### WAAROM BEHANDELING IN DE ACUTE FASE?

De PHI is geassocieerd met een enorme virusrepliecatie en de ontwikkeling van een eerste immuunrespons tegen het virus. Dit maakt deze fase heel anders dan de chronische hiv-infectie en biedt unieke mogelijkheden voor therapeutische en epidemiologische interventies. Verschillende recente

studies hebben laten zien dat tijdelijke antiretrovirale behandeling tijdens de PHI een gunstig effect heeft op de ziekte progressie.<sup>9-12</sup> Observatoire studies hebben gerapporteerd dat vroegbehandeling het virale setpoint verlaagt,<sup>13</sup> de hiv-specifieke afweer beschermt<sup>14,15</sup> en de virale evolutie en het ontstaan van hiv-reservoirs beperkt.<sup>16,17</sup> Vroegbehandeling kan ook worden toegepast bij patiënten met ernstige klinische symptomen. Ten slotte kan de behandeling van een PHI belangrijke gevolgen hebben voor de volksgezondheid, omdat de kans op verspreiding van het virus wordt verkleind.<sup>18</sup>

Ondanks de voordelen, zijn er ook potentiële nadelen van vroegbehandeling. Hoewel de nieuwe cART-regimes goed verdragen worden, is er een kans op bijwerkingen. Een tweede zorg is het gevolg van de noodzaak tot therapietrouw en de daarmee samenhangende negatieve gevolgen voor de kwaliteit van leven passend bij chronisch medicatiegebruik. Een derde nadeel is het risico op het ontwikkelen van resistentie. Dit risico is wellicht groter bij patiënten in de acute fase, aangezien zij erg emotioneel zullen zijn onder de recent vernomen besmettingsstatus en daardoor meer therapieontrouw zouden kunnen zijn. Anderzijds kunnen er ook positieve gevolgen zijn van vroegbehandeling. cART kan patiënten ook psychisch ondersteunen en het gevoel geven dat er actief iets gedaan wordt aan de ziekte, in plaats van af te wachten totdat het virus de overhand krijgt. Ten slotte kan de kosteneffectiviteit van tijdelijke vroegbehandeling gunstig zijn. Reeds eerder heeft onderzoek aangetoond dat eerder starten met cART een kosteneffectieve strategie is omdat het aids voorkomt en eveneens nieuwe hiv-transmissie.

## PRIMO-SHM-STUDIE

Van mei 2003 tot en met maart 2010 hebben wij de Primo-SHM-studie uitgevoerd, een multicenterstudie waarbij patiënten met een bewezen PHI werden gerandomiseerd naar geen behandeling, 24 weken of 60 weken vroegbehandeling.<sup>9</sup> Het doel van deze studie was om i) de klinische voordelen van tijdelijke vroegbehandeling te bepalen, gemeten als de totale netto tijd dat patiënten zonder therapie konden, totdat zij moesten gaan (her)starten met levenslange cART volgens de huidige richtlijnen: tweemaal achtereenvolgens een CD4-getal  $<350 \times 10^6/l$ , ernstige klachten of een aids-diagnose (of wanneer een patiënt per se wilde (her)starten), en ii) de optimale duur van een dergelijke vroegbehandeling te bepalen. Patiënten met een bewezen PHI werden geïncludeerd in 13 hiv-behandelcentra in Nederland en gerandomiseerd over 3 studiearmen: geen behandeling, 24 weken of 60 weken cART. Indien arts of patiënt een sterke behandelwens hadden (bijvoorbeeld in geval van ernstige verschijnselen), werden patiënten over de 2 behandelarmen gerandomiseerd. In totaal werden 173 patiënten gerandomiseerd. De gemodificeerde *intention-to-treat*-analyse bestond uit 168 patiënten: 115 waren over de drie

armen gerandomiseerd en 53 over de twee therapiearmen. Het gemiddelde virale setpoint, gedefinieerd als de pVL 36 weken na randomisatie in de onbehandelde arm en 36 weken na het stoppen van de therapie in de behandelde arm, was significant lager in de 24 en 60 weken behandelingsarmen dan in de onbehandelde arm met een verschil van 0,5-0,8 log<sup>10</sup> kopieën per ml. De mediane totale tijd zonder therapie was ook significant langer in de 24 en 60 weken behandelingsarmen: het herstarten van therapie tijdens de chronische hiv-infectie werd uitgesteld met ongeveer twee jaar. Wij zagen geen verschil in de tijd zonder therapie tussen de 24 of 60 weken behandelingsarmen. Kortom, kortdurende vroegbehandeling van een PHI verlaagt het virale setpoint en stelt hiermee de start van chronische, levenslange therapie uit met een gemiddelde van 2 jaar. Deze resultaten bevestigen de resultaten van twee vergelijkbare, recent gepubliceerde, gerandomiseerde studies.<sup>10,11</sup>

Daarnaast hebben wij de kwaliteit van leven vergeleken over 96 weken tussen onbehandelde en vroegbehandelde (24 of 60 weken) PHI-patiënten. Vroegbehandeling bleek een positief effect te hebben op de kwaliteit van leven, ondanks de kortdurende medicatiegerelateerde bijwerkingen na aanvang van therapie.<sup>19</sup> Tot slot hebben wij laten zien dat vroegbehandeling niet is geassocieerd met een verminderde virologische respons na het herstarten met chronische therapie. Dit suggereert dat (het staken van) vroegbehandeling geen klinisch relevante resistentie veroorzaakt (*ongepubliceerde data*). Kortom, onze bevindingen ondersteunen het toepassen van vroegbehandeling gedurende de PHI.

De hamvraag blijft of de vroegbehandeling nog wel gestaakt zou moeten worden, gezien de kans op ongecontroleerde hiv-replicatie en chronische immunosuppressie en het daarmee samenhangende risico op morbiditeit en mortaliteit.<sup>20</sup> Op basis van de huidige data zal de keuze om wel of niet te stoppen met vroegbehandeling maatwerk blijven en mede afhangen van de omstandigheden: indien de therapie slecht verdragen wordt en/of de afweer goed is hersteld, dan kan de cART (tijdelijk) worden gestaakt. Heeft de patiënt echter een lage afweer, een hiv-negatieve partner en/of ervaart de patiënt geen bijwerkingen van de therapie, dan zou men de therapie kunnen voortzetten.

Samenvattend, wordt in dit artikel onderzoek naar de behandeling van PHI beschreven. De resultaten van de Primo-SHM-studie laten zien dat vroegbehandeling het virale setpoint verlaagt en de chronische, levenslange therapie uitstelt met een gemiddelde van twee jaar. Indien vroegbehandeling tijdens de PHI wordt toegepast, adviseren wij een cART-regime met een versterkte (gebooste) proteaseremmer, in ieder geval totdat de resultaten van de resistentiebepaling bekend zijn, gedurende minimaal 24 weken.

**LITERATUUR**

1. UNAIDS. AIDS epidemic update. Geneva: UNAIDS/WHO, 2009.
2. Sighem A van, Smit C, Holman R, Gras L, Stolte I, Bezemer D, et al. Monitoring Report 2012 Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring, 2012.
3. Veen MG van, Presanis AM, Conti S, Xiridou M, Stengaard AR, Donoghoe MC, et al. National estimate of HIV prevalence in the Netherlands: comparison and applicability of different estimation tools. *Aids* 2011;25:229-37.
4. Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Carr A, Hirschel B, et al. Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Infect Dis* 1998;26:323-29.
5. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;12:1365-71.
6. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2011;364:1943-54.
7. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, Eyster E, Hilgartner MW, Cohen AR, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Jama* 1996;276:105-10.
8. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272:1167-70.
9. Grijnsen ML, Steingrover R, Wit FWNM, et al. No treatment versus 24 or 60 Weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med* 2012;9(3):e1001196.
10. Hogan CM, Degruittola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, et al. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis* 2012;205:87-96.
11. Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med* 2013;368:207-17.
12. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2013;368:218-30.
13. Hecht FM, Wang L, Collier A, Little S, Markowitz M, Margolick J, et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Infect Dis* 2006;194:725-33.
14. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407:523-6.
15. Kaufmann GR, Zaunders JJ, Cunningham P, Kelleher AD, Grey P, Smith D, et al. Rapid restoration of CD4 T cell subsets in subjects receiving antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection. *Aids* 2000;14:2643-51.
16. Schmid A, Gianella S, Wyl V von, Metzner KJ, Scherrer AU, Niederost B, et al. Profound depletion of HIV-1 transcription in patients initiating antiretroviral therapy during acute infection. *PLoS One* 2010;5:e13310.
17. Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, Hunt PW, Hatano H, Sinclair E, et al. Antiretroviral Therapy Initiated within Six Months of HIV Infection is Associated with Lower T-cell Activation and Smaller HIV Reservoir Size. *J Infect Dis* 2013 Jul 16. [Epub ahead of print]
18. Hamlyn E, Jones V, Porter K, Fidler S. Antiretroviral treatment of primary HIV infection to reduce onward transmission. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5:283-90.
19. Grijnsen M, Koster G, Vonderen M van, Kasteren M van, Kootstra G, Steingrover R, et al. Temporary antiretroviral treatment during primary HIV-1 infection has a positive impact on health-related quality of life: data from the Primo-SHM cohort study. *HIV Med* 2012;13:630-5.
20. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360:1815-126.

## DERMATOLOGIE IN BEELD

# Het Delta-teken

## Scabies door de dermatoscoop!

M.T. Bousema<sup>1</sup>, E.J. van Oosten<sup>1</sup>, M.F. Jonkman<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort en Baarn

<sup>2</sup> Hoogleraar dermatologie, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

Correspondentieadres:

Mente T. Bousema

E-mail: [mentebousema@gmail.com](mailto:mentebousema@gmail.com)

*Een vaardigheid verspreid van Groningen naar Amersfoort en nu naar diegenen die het Delta-teken nog niet kennen!*

De diagnose scabies vermoedt de dermatoloog meestal vlot op basis van de anamnese en het lichamelijk onderzoek. Het vangen van een scabiesmijt of eieren door middel van microscopisch onderzoek van een KOH-preparaat is soms lastig. Epiluminiscentie microscopie of dermatoscopie kan daarbij uitkomst bieden.<sup>1</sup> Uit een studie van Dupuy et al. uit 2007 blijkt dat dermatoscopie in handen van een ervaren dermatoloog sensitief is voor scabies.<sup>2</sup>



Figuur 1. Meerdere gangetjes op de buigzijde van een pols.



Figuur 2. Dermatoscopiefoto met Heine met olie. De mijt is zichtbaar en wordt het Delta-teken genoemd (pijlen).

Indien u een verdacht gebied onderzoekt met de dermatoscoop dan kunt u kleine gangetjes onderscheiden, die door lichtbreking wit doorschijnen, en aan het einde daarvan de scabiesmijt herkennen als een driehoekig grijsbruin figuurtje of een V-vormige structuur. Dit figuurtje wordt in het Engels *Delta sign*, *Delta wign jet with contrail*, *Triangle sign* of *Jet-plane appearance* genoemd. De V-vorm komt overeen met het voorste deel van de mijt: de kop en de voorste poten.<sup>3,5</sup>

Van het gebiedje met de mijt kunt u dan bijvoorbeeld gericht een huidmonster nemen voor KOH-onderzoek. De opties zijn een huidschraapsel nemen, oppervlakkig epidermis afsnijden (*shaven*) met een mesje 10, of als u bedreven raakt de mijt met de punt van mesje 10 uitwippen onder begeleiding van een polarisatiedermatoscoop die enige werkafstand biedt. Indien u dit een aantal keren





Figuur 3. Dermatoscopiefoto met Heine zonder olie. Nu wordt ook het intra-epidermale gangetje door breking van licht zichtbaar. Het Delta-teken wordt iets minder duidelijk (pijl). Het effect is ook te bereiken met Dermalight in niet-gepolariseerd licht stand.

met succes heeft uitgevoerd en u het Delta-teken eenduidig herkent dan kan het KOH-onderzoek achterwege blijven. Het grote voordeel van dermatoscopische scabiesidentificatie is het niet-invasieve karakter, het gebruiksgemak en met name de grote tijdsbesparing.

De originele foto's en meer foto's van Delta-tekens vindt u op <https://sites.google.com/site/mtbousema>.

## LITERATUUR

1. Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M. Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol* 1997;133:751-3.
2. Dupuy A, Dehen L, Bourrat E, et al. Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:53-62
3. Fox G. Diagnosis of scabies by dermoscopy. *BMJ Case Rep* 2009;bcro6.2008.0279,
4. Walter B, Heukelbach J, Fengler G, et al. Comparison of dermoscopy, skin scraping, and the adhesive tape test for the diagnosis of scabies in a resource-poor setting. *Arch Dermatol* 2011;147:468-73.
5. Park JH, Kim CW, Kim SS. The diagnostic accuracy of dermoscopy for Scabies. *Ann Dermatol* 2012;24:194-9.



Figuur 4. Foto van een KOH-preparaat met een scabiesmijt en meerdere eieren.

## TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht

Correspondentieadres:  
Dr. Anton de Groot  
Schipslootweg 5  
8351 HV Wapserveen  
E-mail: antondegroot@planet.nl  
www.patchtesting.info

### ANAMNESE

Een vrouw van 42 jaar heeft al heel lang jeuk maar ook pijn op één bepaalde plek links achter op de rug. Ze kan er niet van afblijven.

### LICHAMELIJK ONDERZOEK

U ziet mediaal van het linkerschouderblad tot net over de mediaanlijn een gebied van onregelmatige hyperpigmentatie, waarin het huidreliëf enige vergroving vertoont. In en rond het gebied zijn enkele (verse) krabeffecten te zien.

### VRAGEN

1. Hoe heet deze aandoening en wat zijn de verschijnselen?
2. Wat is de oorzaak ervan?
3. Hoe gaat u uw patiënte behandelen?
4. Een huidafwijking met een soortgelijk klinisch beeld en etiopathogenese kan aan de arm gezien worden. Waar doelen we op?

De antwoorden vindt u op pagina 420.



Figuur 1.

## HUID OP DOEK EN BOEK

# De bevroren huid tussen moeder en dochter

F. Meulenberg<sup>1</sup>, J.J.E. van Everdingen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. *Publicist en onderzoeker 'ethiek en fictie', afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam*

<sup>2</sup>. *Dermatoloog, n.p.*

Correspondentieadres:

Frans Meulenberg

E-mail: [frans.meulenberg@woordenwinkel.nl](mailto:frans.meulenberg@woordenwinkel.nl)

In de korte roman *Marmeren huid* beschrijft de Kroatische schrijfster Slavenka Drakulić het verhaal van een moeder-dochterrelatie vol stiltes, schuldgevoelens, haat, jaloezie en het verlangen naar tederheid. Aan de basis van de haat-liefdeverhouding van de dochter jegens de moeder staat de volbloed erotiiserende schoonheid van de moeder:

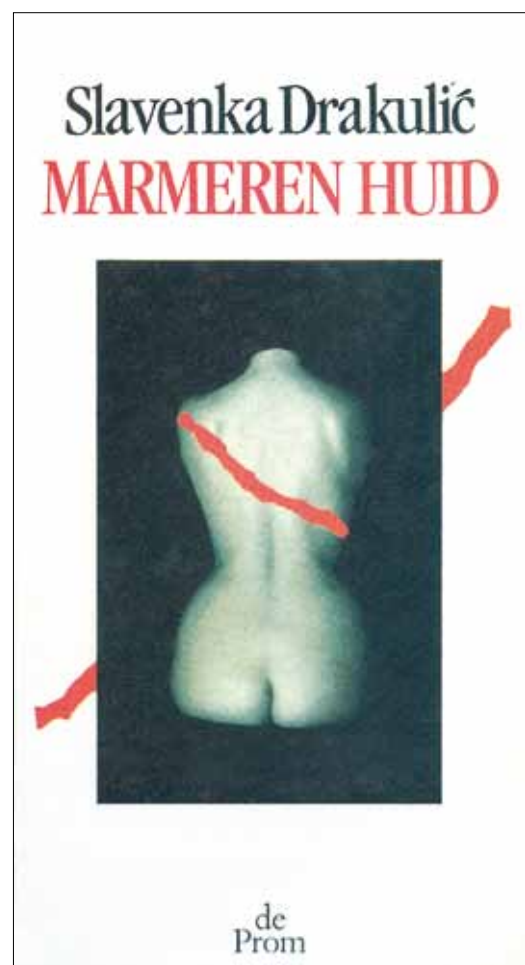
“Men zei van haar dat zij een schoonheid was. Een uitzonderlijke schoonheid. Haar aanwezigheid wierp een schaduw op de mensen om haar heen, ze leken doorzichtig en werden in haar nabijheid ineens nietig, gerimpeld, donker en smerig. Die verbijsterende, krachtige schoonheid liet een lege ruimte achter.”

Het is deze leegte die de dochter vanaf de puberteit probeert te vullen. Vooral omdat ze zich afgewezen en buitengesloten voelt als achter moeders deuren de zoveelste mannelijke voetstappen zijn te horen.

## BROKSTUKKEN

De keerzijde van schoonheid is arrogantie, verwaandheid of verveling en heeft als bijvangst, bij een ander: jaloezie. Jaloezie lekt uit vrijwel alle zinnen van het boek en de afstand tussen moeder en dochter die al heel groot was, wordt gaandeweg een kloof en als de moeder verliefd wordt op een nieuwe man zelfs een soort grand canyon. De stap van jaloezie naar wraak is klein, en de dochter verleidt haar nieuwe stiefvader. De moeder komt erachter als ze een jarretelgordel vindt die haar dochter kreeg van hun beider minnaar.

De dochter – de personages in deze roman hebben geen naam – ontwikkelt zich tot beeldhouwer. Dan besluit ze een beeld te maken van het lichaam van



de moeder. Normaliter werkt ze met hout of klei, maar dat wil niet echt lukken. Het materiaal is te slap, te zacht en biedt geen weerstand: “De hulpeloze kleverigheid maakt me misselijk.” Werkend aan het beeld is het alsof ze de huid van haar moeder voelt, “zo warm als klei. Als ik met een hand de huid om haar borsten aanraak, de huid die klam is van de benauwde kamer,” alleen marmer is krachtig genoeg. Bovendien is marmer lichter aan de oppervlakte hetgeen tegemoet komt aan de “transparantie van de huid”. Een voormalige docente spreekt haar toe: “We hebben geen lichaam, we zijn een lichaam.” Bij die opmerking gaan al haar eigen poriën op slot. Ze besluit het beeld te maken uit een blok marmer

dat ze met een beitel te lijf gaat. Ze werkt “als een bezetene tussen de brokstukken en het bijtende stof dat de huid, stembanden en longen wegvreet.” Ze noemt het beeld *Lichaam van mijn moeder*. Een alternatieve titel is er niet. Het is de enig denkbare titel voor de dochter.

## EXPOSITIE

Marmer heeft, net als menselijke huid, poriën. De keuze voor dit koele, harde en kille materiaal plus de manier waarop het materiaal verwoed wordt bewerkt, symboliseren niet alleen de ongenaakbaarheid van de moeder, maar zijn ook te beschouwen als een afrekening met de persoon en dus het lichaam van de moeder. Bij de opening van de expositie merkt een vriendin op dat al haar beelden van binnenuit lijken te zijn weggevreten. Toch lijkt de afgebeelde persoon aanwezig, “direct onder de oppervlakte van de marmeren huid.” Het beeld is een succes. De verbeelde sensualiteit werkt uitdagend:

“De bezoekers konden niet anders dan haar aanraken – aanrakingen die al na enkele dagen een smerig spoor op haar hadden achtergelaten. Dat spoor vervulde me met walging, maar ook met een merkwaardig gevoel van opwinding bij de gedachte aan al die onbekende mensen die iets hadden gedaan wat ik nooit had gekund – bij de gedachte aan het verbodene.”

In deze passage maakt Drakulić duidelijk hoezeer intimiteit tussen moeder en dochter altijd heeft ontbroken, en geeft ze meteen – op fraaie wijze – weer hoe het mooie lichaam van de moeder door vele handen en lijven, weliswaar ‘denkbeeldig’, is bezoedeld. In de kranten ontstaat een opgewonden polemiek tussen de recensenten. Een criticus



*Marmeren huid.*

spreekt over wreedheid en wraak, een ander over een nieuwe vrouw en “de authenticiteit van de lust”. Een derde is van mening dat alleen de hand van de man, van een minnaar een dergelijk beeld had kunnen uithouwen.

De afrekening nadert zijn hoogtepunt. Ver weg van de expositie leest deze moeder in de krant over de expositie, ziet een afbeelding van het beeld, en doet een mislukte zelfmoordpoging.

## AFSTAND

Zittend aan het bed van haar moeder overpeinst de dochter het verleden en de relatie met haar moeder. Het lichaam en de huid van de moeder spelen daarbij een hoofdrol. Zo herinnert ze zich een oudejaarsavond: “Haar vlees boven de kousenband. Haar vlees in het décolleté.” Er zijn weinig romans die zo’n zwaar huidstempel dragen als deze roman. Schoorvoetend beginnen moeder en dochter met elkaar te spreken. Ze maken een beginnetje van toenadering. Hoewel de moeder niet langer ongenaakbaar is en de situatie een grote intimiteit zou kunnen behelzen, blijft het voor beiden lastig om hun verworven afstandelijkheid te overbruggen. Ze blijven moeizaam schipperen tussen kilte en warmte. In de puntige verwoording van Drakulić:

“Haar nabijheid. De afstand.  
De bevroren huid ertussen.”

Een bevroren huid geeft weinig warmte af.



## ANTWOORDEN

## DERMATOPATHOLOGIE

## Casus 10

1d, 2c, 3b, 4d, 5c, 6b

## Histologische beschrijving

(zie tevens figuur 4 en 5):

*Epidermis:* normaal basket-weave stratum corneum. Uitgebreide virale veranderingen van de keratinocyten: meerkernige keratinocyten met eosinofiele inclusies en necrotische keratinocyten in de gehele epidermis, ballonvormige degeneratie, perifere condensatie van chromatine en 'matglasaspect'. Secundaire acantholyse en intra-epidermale vesikelvorming met in de vesikels neutrofiële granulocyten en kernpuin.

*Dermis:* dens lichenoid infiltraat bestaande uit lymfocyten, histiocyten en neutrofiële granulocyten met kernpuin. De lymfocyten en neutrofiële granulocyten dringen ook de epidermis in.

## Diagnose

Herpes simplex.

## Bepreking

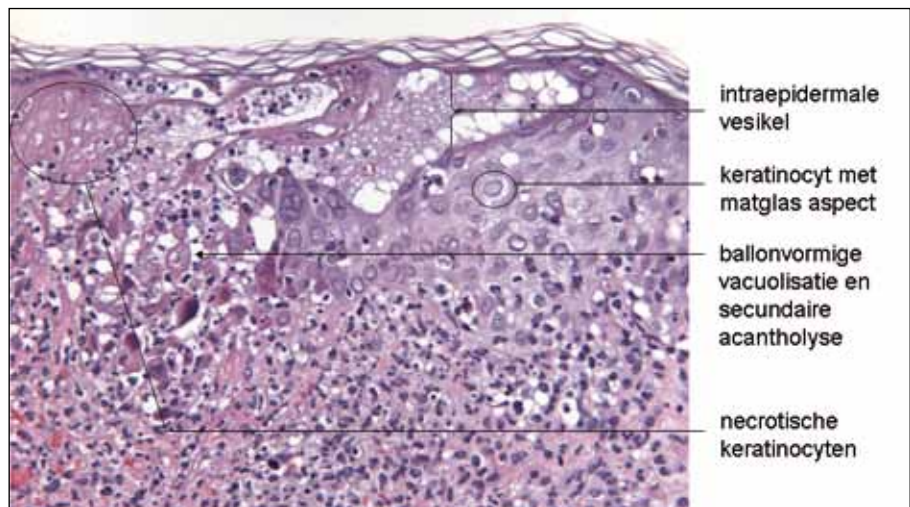
In dit preparaat zien we intra-epidermale vesikelvorming met uitgebreide ballonvormige degeneratie van keratinocyten. We hebben te maken met het **vesiculobulleuze reactiepatroon**.

De meerkernige keratinocyten met eosinofiele inclusies in de kern met eosinofiel cytoplasma en het matglasaspect van de kernen

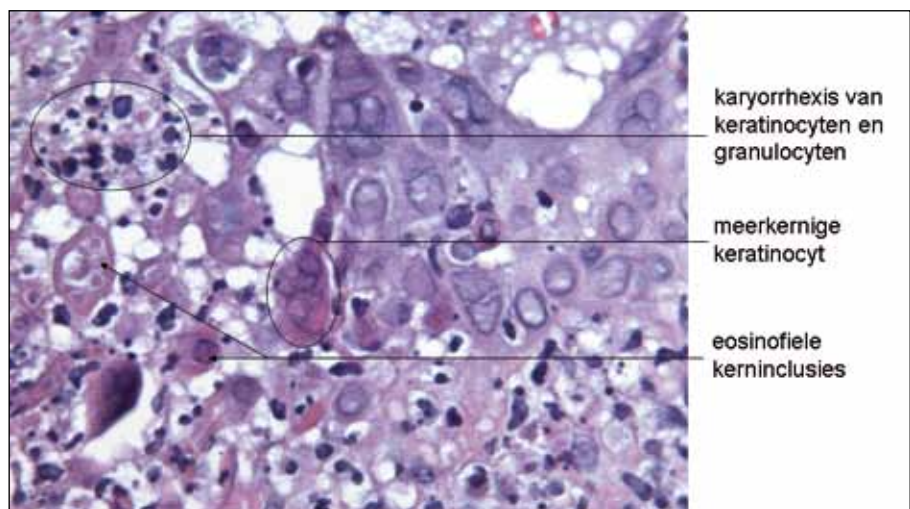
zijn kenmerkend voor een **herpesvirusinfectie**. Histologisch kan geen goed onderscheid worden gemaakt tussen herpes simplex, varicella of herpes zoster. De definitieve diagnose herpes simplex werd in deze casus gesteld op basis van een specifieke antiherpes-simplexvirus immunoperoxidasereactie.

Vroege laesies van herpes worden zelden gebiopteerd maar laten al veranderingen zien aan de basale keratinocyten met vacuolisatie in het cytoplasma. Daarna breidt deze vacuolisatie zich uit tot zogenoemde ballonvormige degeneratie waarbij de cellen dermate opzwellen dat ze loslaten van de omliggende cellen en sprake is van secundaire acantholyse. Later ontstaan hierdoor intra-epidermale vesikels die dikwijls gevuld zijn met neutrofiële granulocyten (pustels). Wanneer de vesikels ulceren en er een crust ontstaat, kunnen in deze crust histologisch nog steeds schimmen zichtbaar zijn van acantholytische, meerkernige keratinocyten. Het infiltraat is dikwijls superficiael en diep dermaal gelegen, perivascularair en soms ook interstitieel. Het bestaat uit lymfocyten en neutrofiële granulocyten met kernpuin. Fibrine kan neerslaan in en rond de oppervlakkige venulen (vasculitis). Niet alleen de epitheelcellen van de epidermis kunnen aangedaan zijn, maar ook die van de haar-talgklierunit en zweetklieren. Er kan sprake zijn van hypertrofie van schwanncellen met neuronale necrose; dit is de reden van de neuropathische pijn.

De link tussen kliniek en histologie wordt in tabel 1 gemaakt.



Figuur 4.



Figuur 5.

Tabel 1. Van kliniek naar histologie.

kliniek	histologie
vesikels	ballonvormige degeneratie en acantholyse
pustels	vesikels gevuld met neutrofiële granulocyten
erytheem	dilatatie van capillairen en venulen
purpura	extravasatie van erythrocyten
pijn	neuritis
crusta	collecties neutrofielen, schimmen van dode keratinocyten en serumrest
ulceratie	ontbreken van de epidermis als gevolg van uitgebreide necrose van keratinocyten

## DERMATOSCOPIE

### Casus 1

#### Oplossing

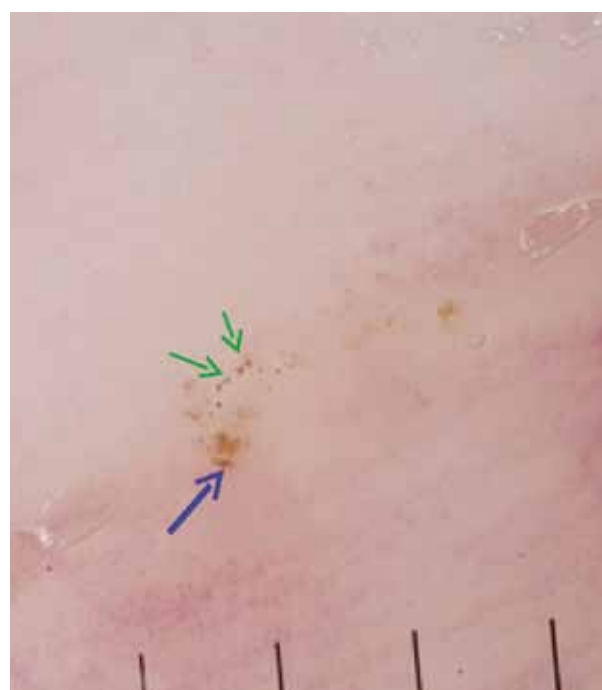
1D, 2D, 3E, 4I

#### Toelichting Quiz

Scabiës, oftewel schurft wordt veroorzaakt door de schurftmijt *Sarcoptes scabiei varietas hominis*. De volwassen vrouwelijke schurftmijt is ongeveer 0,4 mm bij 0,3 mm groot, het mannetje is kleiner: 0,2 bij 0,15 mm. De diagnose wordt meestal gesteld bij het vinden van mijten, eieren of feces in een kaliloog- of oliepreparaat van huidschraapsel van de huidafwijkingen (of middels huidbiopt). Een handige, nieuwere methode om de diagnose scabiës te stellen is met de dermatoscoop, waarbij sensitiviteit van 83% (Walter 2011) tot 91% (Dupuy 2007) is beschreven in vergelijking met 90% bij microscopische diagnostiek. De Delta-wing-jet, ook wel vliegerteken genoemd, presenteert de kop en twee voorste paar pootjes van de schurftmijt. Achter de mijt aan is vaak een feces- en eitjesspoor zichtbaar. De dermatoscoop kan ook gebruikt worden als een middel om te bepalen waar men het beste huidschraapsel kan afnemen.

#### Afbeelding

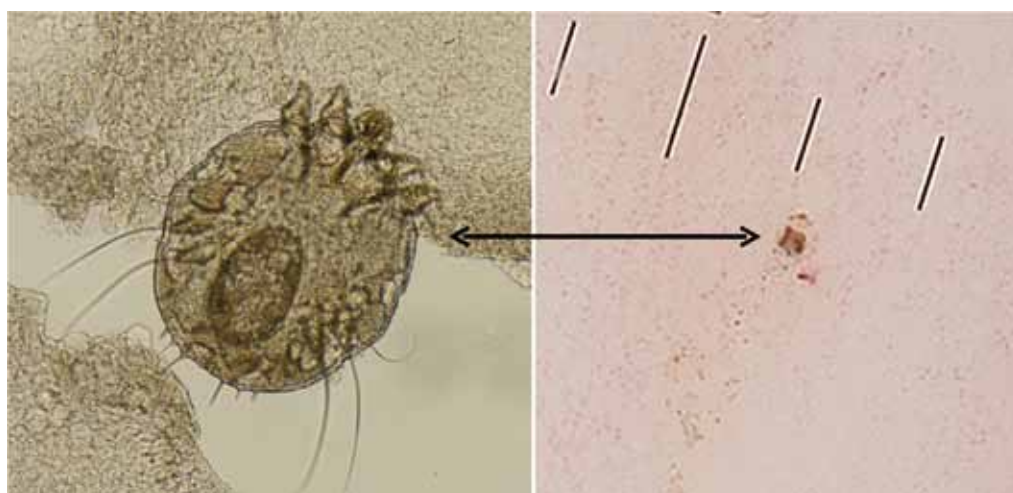
Dermatoscopisch beeld van een scabiësgangetje: aan het eind de scabiësmijt (blauwe pijl) met een spoor van skybala en eitjes (groene pijlen) achter zich aan.



Figuur 3. Dermatoscopisch detail van de onderarm.

## LITERATUUR

1. Walter B, Heukelbach J, Fengler, et al. Comparison of dermoscopy, skin scraping, and the adhesive tape test for the diagnosis of scabies in a resource-poor setting. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):468-473
2. Dupuy A, Dehen L, Bourra E. Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:53-62.



Figuur 4. Microscopische (met dank aan mw. E. Raaij-Helmer) naast een dermatoscopische opname van een scabiesmijt.

## TEST UW KENNIS

1. Hier is sprake van een NOTALGIA PARAESTHETICA. Het wordt gekarakteriseerd door episodes van jeuk en pijn in de huid, meestal dicht bij de mediale rand van het schouderblad. Klinisch zijn er bij notalgia paraesthetica in het begin geen afwijkingen aan de huid zichtbaar. Na verloop van tijd ontstaan cutane veranderingen door langdurig krabben en wrijven zoals hyperpigmentatie, verdikking en lichenificatie, littekens of hypopigmentatie. In het centrum kan men soms met een naald hyper- of hypo-esthesie aantonen.
2. De exacte oorzaak van notalgia paraesthetica is onbekend, maar de aandoening wordt beschouwd als een lokale sensibele neuropathie. Veel mensen met notalgia paraesthetica hebben een aantoonbare afwijking van de wervelkolom zoals stenose of degeneratieve veranderingen ter hoogte van de lokalisatie van de huidafwijking, overeenkomend met het innervatiegebied van de dorsale ruggenmergsgzenuwen T2-T6. Beknelling van de zenuwwortels speelt mogelijk een belangrijke rol (drukneuropathie). Lokale zenuwbeschadiging in de huid zelf door trauma, gordelroos of zonnebrand zou in een aantal gevallen ook aan notalgia paraesthetica ten grondslag kunnen liggen.
3. De behandeling van notalgia paraesthetica is vaak moeizaam. Therapie van eerste keus is capsaiïne crème 0,025% of 0,075% FNA, de eerste week vijfmaal per dag, daarna driemaal per dag gedurende drie weken. Capsaiïne, een extract van Spaanse rode peper, put de neurotransmitter 'substance P' uit, waardoor de geleiding van pijn- en jeukprikkelers zal verminderen. In het begin van de behandelingen zullen prikkelingen echter verergeren. Een alternatief is Emla<sup>®</sup> crème, dat bij voorkeur onder een occlusief pleisterverband wordt aangebracht. Beide middelen werken redelijk, maar zuiver symptomatisch. Orale behandeling met het anti-epilepticum gabapentine is waarschijnlijk een effectieve therapie. Notalgia paraesthetica is een chronische aandoening. Soms dooft het na verloop van maanden tot jaren vanzelf uit, maar recidieven zijn niet zeldzaam.
4. We doelen hier op de brachioradiale pruritus, een neuropathie met heftige, branderige en pijnlijke jeuk dorsaal en lateraal op de onderarm, verlopend over de musculus brachioradialis (figuur 2). Veel patiënten met deze aandoening hebben een anamnese van een nektrauma (auto-ongeluk, whiplash), of een 'beklemde zenuw'. Ook zijn bij hen degeneratieve verschijnselen van de cervicale wervelkolom gevonden, spondylose, nekhernia, vernauwing van de foramina, vermindering van de ruimte tussen de wervels, cervicale ribben en perifere zenuwafwijkingen zoals radiculopathie of polyneuropathie.

## LITERATUUR

1. Stumpf A, Stränder S. Neuropathic itch: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2013;26:104-9.
2. Huesmann T, Cunha RR, Osada N, et al. Notalgia paraesthetica: a descriptive two-cohort study of 65 patients from Brazil and Germany. *Acta Derm Venereol* 2012;92:535-40
3. De Groot AC, Toonstra J. *Casüistiek in de dermatologie – deel 2*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010:121-2.



Figuur 2. Lichenoïde roze papels met krabeffecten en enige schilfering bij de elleboog ten gevolge van brachioradiale pruritus