

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.

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 DERMATOCHIRURGIE

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK HUID OP DOEK EN BOEK

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stoof

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Groningen, M.J. Wiegman; 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 > 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
E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2014 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 215,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar. Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-. Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

INTERVIEW

De afdeling Dermatologie van het AvL ziekenhuis stelt zich voor 179
Saskia de Mare aan het woord over beroepsbelangen NVDV 182

ARTIKELN

Toen was nog heel gewoon was 185
Contactallergie voor Tinosorb® M 189
Gekweekte huid een verbluffende ontwikkeling met grote toekomst 193

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Twee gevallen van acute gelokaliseerde exanthemateuze pustulose (ALEP) 195
Gardner-diamondsyndroom en een scabiësinfectie 199

DERMATOPATHOLOGIE

202

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Honing 204

DERMATOSCOPIE

206

VERENIGING

Landelijke huidkankerdag: zien en gezien worden 207
Geschiedenisnieuws 208
Afscheid van twee boegbeelden van de dermatologie 209
De epidemiologie, de diagnose en het management van voedselallergie 212
Infantile hemangiomas, the implications of the changing landscape of treatment after propranolol 215
Burden and Chemoprevention of Skin Cancer 218

BOEKBESPREKING

Onze huid 221
Dermatovenereologie voor de eerste lijn 222

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een vrouw met een zwelling op de ringvinger 225

AFBEELDING OMSLAG

Lisanne Secker heeft een pentekening gemaakt van een aantal huizen op de Rapenburg in Leiden. De afbeelding op de cover is een deel van deze tekening *Rapenburg te Leiden*. De originele pentekening, is 40 x 30 cm.

Thema voor 2014: kunstwerken door dermatologen. Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden? Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar hans.groen@dchg.nl

INTERVIEW

De afdeling Dermatologie van het AvL ziekenhuis stelt zich voor “Onze kracht is multidisciplinaire samenwerking”

E.G. van Laar

Wetenschapsjournalist, dchg medische communicatie, Haarlem

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

Het Antoni van Leeuwenhoek (AvL) ziekenhuis beschikt over een gespecialiseerd Huid- en Melanoom Centrum. Patiënten, die mogelijk een vorm van huidkanker hebben of een voorstadium daarvan, kunnen er snel terecht voor een behandeling. De dermatologen en verpleegkundig specialisten van de afdeling Dermatologie werken binnen het centrum intensief samen met andere specialisten in een multidisciplinair team.

Vroeger was er geen afdeling Dermatologie in het Antoni van Leeuwenhoek. “43 jaar geleden ontstond er behoefte aan dermatologische zorg en werd een eerste dermatoloog (dr. Herman Neering) aangesteld, in eerste instantie deeltijd met af en toe een spreekuur”, vertelt dermatoloog dr. Germaine Relyveld. “Toen hij in 2005 met pensioen ging, waren er al ideeën om de dermatologie uit te breiden. De behoefte aan dermatologie was inmiddels groter, gezien de toename van patiënten met huidkanker. Gedetacheerd vanuit andere ziekenhuizen kwamen verscheidene dermatologen hier werken, maar er was nog weinig sprake van een vakgroep. De dermatologen hadden een consultatieve functie. De vakgroep van nu is ontstaan onder leiding van dermatoloog dr. Wietze van der Veen, die daarnaast samen met melanoomchirurg dr. Omgo Nieweg de initiatiefnemer was van het Huid- en Melanoom Centrum.



Figuur 1. Van links naar rechts: dr. Soe Janssens, dr. Marianne Crijns, Biljana Zupan-Kajkovski, dr. Germaine Relyveld, Stephanie van der Kleij (verpleegkundig specialist) en Sylvia ter Meulen (verpleegkundig specialist).

De vakgroep dermatologie kreeg daadwerkelijk rond 2009 vorm en bestaat nu uit vier dermatologen: dr. Marianne Crijns (afdelingshoofd), dr. Soe Janssens, dr. Germaine Relyveld en Biljana Zupan-Kajcovski. En wordt ondersteund door verpleegkundig specialisten Stephanie van der Kleij en Sylvia ter Meulen.

HUID- EN MELANOOM CENTRUM

Het Huid- en Melanoom Centrum is in 2009 van start gegaan en sinds 2010 officieel open. Het is een multidisciplinair centrum waar verschillende specialisten op het gebied van huidkanker nauw samenwerken om op efficiënte wijze optimale zorg te kunnen bieden. Het Huid- en Melanoom Centrum is bedoeld voor mensen met (verdenking op) een vorm van huidkanker, zoals basaalcel-, plaveiselcel-, merkelcelcarcinoom en melanoom. Het team bestaat uit verpleegkundig specialisten, dermatologen, chirurgen, hoofd-halschirurgen, plastische chirurgen, internisten, pathologen, radiologen, nucleair geneeskundigen, radiotherapeuten en genetici. De teamleden werken naast en met elkaar op één poli zodat patiënten makkelijk door meerdere specialisten gezien kunnen worden wanneer dat nodig is. Met de opkomst van de vakgroep en het centrum heeft het dermatologische werk meer structuur gekregen. "Het ziekenhuis heeft het belang van het centrum ingezien, geven ons de ruimte om het verder te ontwikkelen en staan ons bij met faciliteiten. Het is fijn te merken dat ze achter ons en het centrum staan. Melanoom is inmiddels een van de speerpunten van het AvL", zegt Relyveld. "We zijn er heel trots op dat we in vier jaar tijd van een opstartende afdeling uitgegroeid zijn tot een goed geoliede machine", vult dr. Marianne Crijns aan. "Dat dit door anderen ook gezien wordt, blijkt wel uit hoe vaak we benaderd worden voor samenwerking."

Binnen het Huid- en Melanoom Centrum zijn melanomen en andere vormen van huidkanker, zoals de naam al doet vermoeden, gescheiden. Er zijn melanoomdagen, waarop de hierbij benodigde specialisten aanwezig zijn. "We zijn de enige in Nederland met deze opzet. Patiënten zijn erg tevreden. Dat elke patiënt één contactpersoon heeft, werkt goed. Iedereen weet wat zijn of haar taak in het geheel is. We hebben duidelijke stroomdiagrammen die hoe, wat en waar definiëren. Het is mooi om te beginnen met zoiets nieuws, het te zien groeien en te merken dat het goed werkt. We zijn een hechte groep met zijn allen, een echt team zonder hiërarchie. Bij deze multidisciplinaire manier van werken hoort goed overleg. Bij het melanoomoverleg zijn dan ook bijvoorbeeld internisten, chirurgen, plastisch chirurgen, radiologen, neurologen en nucleair geneeskundigen aanwezig. Deze manier van werken, het bij elkaar meekijken, moet je liggen. De consequentie ervan is dat je spreekuur wat rommelig kan worden", legt Relyveld uit. Volgens Crijns is de kracht van de afdeling en het Huid- en

Melanoom Centrum de multidisciplinaire samenwerking met andere specialisten. "Dit faciliteert snel overleggen en schakelen en daarmee goede zorg voor de patiënt. We zien moeilijke tumoren, veel melanomen en ook huidtoxiciteiten veroorzaakt door behandelingen van andere tumoren. Er worden geavanceerde, nieuwe behandelmethoden ingezet en soms wordt experimenteel gewerkt als dat nodig is. Moeilijke gevallen komen hier terecht via specialisten elders, als onze expertise gewenst is. Dit alles vraagt om een multidisciplinaire aanpak."

BIJZONDERE ACTIVITEITEN

De dermatologen van het AvL werken volgens de richtlijnen en werken daarnaast aan verschillende studies mee. "Zo houden we ons bezig met een aantal pilotstudies, onder meer op het gebied van diagnostiek naar melanomen. Ook doen we in het Huid- en Melanoom Centrum onderzoek naar psychosociale problematiek samen met de afdeling Psychosociale research en epidemiologie. Verder voeren we een studie uit op het gebied van plaveiselcelcarcinomen, waarbij we kijken of het voorkomen van bepaalde cellen voorspellend is voor een goed of kwaadaardige tumor. Bovendien proberen we multicenterstudies op te starten om zo een grotere populatie te kunnen bereiken. De samenwerking met andere ziekenhuizen wordt geambieerd, we zijn op de goede weg. Digitale dermatoscopie, een hulpmiddel bij de beoordeling van moedervlekken, is een van de andere dingen waar we ons op toelagen. Drie dagdelen per week verzorgen onze verpleegkundig specialisten een *mole map*-spreekuur, gesuperviseerd door de dermatologen. *Mole mapping* wordt alleen uitgevoerd bij patiënten met speciale indicaties en (sterk) verhoogd risico op melanoom. Bovendien faciliteren we sneldiagnostiek. Mensen met een verdacht plekje kunnen door de huisarts worden verwezen en de volgende dag bij ons terecht. Mocht biopteren nodig zijn dan is de uitslag binnen een week bekend. Bij verdenking van een melanoom wordt nog dezelfde dag geëxcideerd", benadrukt Relyveld.

Naast hun specifieke huidkankerwerkzaamheden in het AvL zijn de dermatologen allen ook, als algemeen dermatoloog, werkzaam in andere centra. Relyveld: "Juist de combinatie van beide is erg interessant vind ik. Hier duik je de diepte in en zien we meer heftige huidreacties, bijvoorbeeld bij chemotherapie, dan in de periferie. Ook dermatologisch breed werkzaam zijn en bijblijven is leuk en waardevol." Naast werkzaamheden binnen de dermatologische zorg vervullen de leden van de vakgroep ook een aantal extramurale nevenactiviteiten. Vertegenwoordiging binnen Stichting Melanoom, de werkgroep huidtumoren Noord-Holland, de Nederlandse werkgroep hoofd-halstumoren en de Nederlandse Vereniging voor Psychodermatologie zijn daar voorbeelden van.

SFEER EN UITDAGINGEN

De sfeer in het AvL is het unieke aan het ziekenhuis vinden de leden van de vakgroep. “Daarin zit wel verschil met andere ziekenhuizen. We werken op een heel specifiek deelgebied. Patiënten zijn geen nummer en het is fijn dat patiënten aangeven tevreden te zijn. Het heeft misschien ook met de ziekte en impact ervan te maken. Het is dankbaar werk”, stelt Relyveld. Ook de sfeer onder de werknemers is bijzonder. “Eens per week is er stafoverleg, in de vorm van een lunch met alle specialisten. Daar is naast de medische staf ook de Raad van Bestuur aanwezig, ze brengen ons op de hoogte van wat er speelt binnen het hele ziekenhuis. Iedere keer wordt een ander onderwerp besproken, van ICT tot zorgprofielen”, aldus Crijns. Verpleegkundig specialist Stephanie van der Kleij vindt het AvL een erg prettig ziekenhuis om te werken. “Het is een klein ziekenhuis met een prettige sfeer. Er kan veel, worden veel studies gedaan en de patiëntenpopulatie is erg dankbaar. Je kan er echt voor de patiënt zijn. Ik heb een breed takenpakket met eigen spreekuren en ik zie nieuwe en controlepatiënten, leer excideren en triageer samen met mijn collega Sylvia ter Meulen de verwijzingen. De komende tijd wil de vakgroep zich verder toeleggen op confocale microscopie (zie kader *Confocale lasermicroscopie*) en daarnaast de diagnostiek en de therapeutische kant van melanoomzorg verder verbeteren. “Kwaliteit van leven vinden we heel belangrijk, we proberen er dan ook voor te zorgen dat het bezoek aan ons ziekenhuis zo min mogelijk belastend is voor patiënten. Kwaliteit van leven is dan ook iets wat we op verschillende manier meten”, zegt Crijns. De afdeling houdt zich ook bezig met onderwijs. Co-assistenten van het AMC worden begeleid. “Ze kunnen bij ons veel doen en zien bijzondere dingen”, stelt Crijns. Daarnaast kunnen medisch studenten hun wetenschappelijke stage bij de afdeling doen.

SAMENWERKING

Prof. dr. John Haanen, internist en divisiehoofd Medische Oncologie van het NKI-AvL, werkt veelvuldig samen met leden van de afdeling Dermatologie en is zeer tevreden over het Huid- en Melanoom Centrum. “We delen patiënten laagdrempelig. Ik heb poli in de gang waar de dermatologen ook zit-



Figuur 2. Confocale microscopie.

CONFOCALE LASERMICROSCOPIE

Vanaf begin 2014 beschikt de afdeling Dermatologie van het AvL over *Reflectance Confocal Microscopy* (RCM), een nieuwe technologie voor niet-invasief histomorfologisch onderzoek van de huid in vivo. RCM wordt gezien als een extra diagnostisch hulpmiddel dat de beoordeling van zowel de melanocyttaire als de niet-melanocyttaire huidlaesies kan verbeteren. Het apparaat genereert beelden met een hoog contrast en cellulaire resolutie. Hierdoor wordt de nauwkeurigheid van de klinische en dermatoscopische diagnose vergroot zonder het toepassen van invasieve technieken zoals biopsie of excisie. Aangezien het onderzoek van een huidlaesie met deze microscoop en de beoordeling van de beelden hiervan in praktijk 10-15 minuten in beslag neemt, zal de techniek met name gebruikt worden ter beoordeling van verdachte huidlaesies in tweede instantie en niet als een primair diagnostisch hulpmiddel. Zupan-Kajcovski: “Het doel van het aanschaffen van deze confocale lasermicroscoop is het uitbreiden van onze diagnostische mogelijkheden en in de toekomst willen we het ook inzetten voor onderzoek. We zijn geïnteresseerd in preoperatieve mapping van moeilijk afgrensbare huidmaligniteiten, zodat er zo min mogelijk biopten genomen hoeven te worden en geëxcideerd hoeft te worden. Bovendien zal het aantal recidieven met de inzet van dit apparaat verkleind kunnen worden.” Landelijk zijn er slecht op twee andere plekken ook een dergelijke microscoop, in het AMC en het Radboudumc. Met deze twee ziekenhuizen wordt nu samengewerkt. Ook de confocale lasermicroscoop wordt multidisciplinair ingezet en zal in de toekomst door verschillende specialisten gebruikt worden.

ten. Vaak vragen we elkaar even mee te kijken. Dit is bijvoorbeeld een heel prettige ondersteuning bij trials. De dermatologen screenen deze patiënten op huidreacties. Patiënten leven langer en hebben vaak te maken met huidtoxiteit. Op het gebied van vergevorderde melanomen (stadium IV) die chirurgisch uitbehandeld zijn, maar systemisch niet, zijn er veel ontwikkelingen. Bij nieuwe en experimentele behandelingen kunnen bijwerkingen zoals huidtoxiteit, of zelfs plaveiselcelcarcinoom, voorkomen. Het is dan fijn dat de dermatologen meekijken. Er wordt tevens samen onderzoek gedaan naar hoe vaak bijwerkingen bij bepaalde medicatie voorkomt”, vertelt Haanen. Volgens de internist was er voor de oprichting van het Huid- en Melanoom Centrum minder aandacht voor dermatologie. Patiënten moesten langer wachten. “Andersom krijgen ook wij sinds het bestaan van het centrum meer patiënten doorverwezen, het heeft in die zin een zuigende werking. Binnen het centrum werken de hoofd-halschirurgen en chirurgen mee. De verpleegkundig specialisten zijn ook belangrijk, ze slaan een brug tussen de chirurgen en dermatologen”, benadrukt Haanen.

Saskia de Mare aan het woord over beroepsbelangen NVDV

E.G. van Laar

Wetenschapsjournalist, dchg medische communicatie, Haarlem

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

Dr. Saskia de Mare is per 1 januari 2014 door het bestuur aangesteld als directeur Beroepsbelangen bij de NVDV. In dit artikel vertelt ze over deze nieuwe functie, het belang van beroepsbelangen en de uitdagingen op dit gebied. De Mare werkt als dermatoloog in het Rijnstate ziekenhuis in Arnhem en is sinds 2010 voorzitter van de Beroeps Belangen Commissie van de vereniging.

Tijdens haar coschappen kwam dr. Saskia de Mare erachter dat de dermatologie haar enorm aansprak. "Het is een visueel en echt doevak. Na een wetenschappelijke stage in Nijmegen kreeg ik de ruimte om te blijven en onderzoek te doen. Dit heeft geleid tot mijn promotieonderzoek op het gebied van psoriasis. Dat onderzoek heb ik in 1991 afgerond toen ik inmiddels in opleiding tot dermatoloog was, tevens in Nijmegen. Vervolgens ben ik toch vooral richting klinische zorg gegaan. Sinds december 1992 ben ik lid van de Maatschap Dermatologie in het Rijnstate ziekenhuis. Met acht dermatologen werken we op vier locaties in de regio Arnhem", zegt De Mare.

Waarom heeft u ja gezegd tegen de functie directeur Beroepsbelangen?

Het bestuur van de vereniging heeft de nieuwe functie in het leven geroepen om de continuïteit te waarborgen en om beter te kunnen anticiperen op de vele veranderingen die zich voordoen in het zorgstelsel en daarmee ook binnen de dermatologie. Voorheen ging de voorzitter van de BBC (Beroeps Belangen Commissie) na drie jaar weg en daarmee ging telkens veel kennis verloren. Ik heb ja gezegd, omdat ik die continuïteit wezenlijk vind. Ik heb ook ja gezegd omdat ik tijdens mijn voorzitterschap heb gemerkt dat je best veel kunt bereiken als we als artsen in gesprek gaan met beleidsmakers. Als je vanuit het vakgebied de impact van hun beleidsvoor-

stellen kunt laten zien en met goed onderbouwde aanpassingen komt, dan vind je vaak een luisterend oor. Als directeur kan je strategisch aan de gang met toekomstplannen. Het voordeel is dat je als vereniging niet alleen reactief bezig bent, maar ook



WIE IS DR. SASKIA DE MARE?

- Geboren op 6 mei 1961 te Wageningen.
- Studeerde geneeskunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen (klaar in 1987).
- Promoveerde in 1991 op psoriasis, *Proliferation and keratinization in psoriasis*, tevens in Nijmegen.
- Rondde in 1992 de specialisatie tot dermatoloog-venereoloog af.
- Werkt sinds 1992 in Ziekenhuis Velp, dat in 2001 fuseerde met ziekenhuis Rijnstate.
- Aandachtsgebieden: dermatochirurgie, oncologie (mohschirurgie) en flebologie.
- Is lid geweest van het medisch stafbestuur Ziekenhuis Velp (1997-2001), lid medisch stafbestuur Ziekenhuis Rijnstate/Velp (2001-2003) en is penningmeester van de maatschap Dermatologen Rijnstate (2006-heden).
- Is lid van de werkgroep Medisch Specialist 2015 en de stuurgroep Medisch Specialistisch Bedrijf i.o. van Ziekenhuis Rijnstate sinds februari 2013.
- Zit sinds 2010 in de Beroeps Belangen Commissie van de NVDV en is sinds 1 januari 2014 tevens directeur Beroepsbelangen NVDV.
- Woont in Arnhem met haar man en twee kinderen.

op de zaken vooruit kunt lopen. Dat is een mooie uitdaging en dat is voor mij de belangrijkste reden geweest om het te doen.

Wat zal de functie naar verwachting gaan inhouden? En hoe verhoudt dit zich tot het voorzitterschap van de BBC?

Ik ben nog maar net in functie en het verschil zal zich nog wat verder uitkristalliseren. Duidelijk is wel dat het directeurschap zich veel meer zal richten op de strategische beleidskant en het langeretermijnperspectief waarbij het gaat om de positionering van het dermatologisch vakgebied en de uitoefening van het beroep als dermatoloog. In de BBC spelen de meer operationele zaken die op de korte termijn behandeld moeten worden, bijvoorbeeld de DOT-structuur en de tarieven. Ook komen er vanuit het land vele praktische vragen van dermatologen. Door onze eigen doelen beter te benoemen en de strategische beleidskant wat meer te benadrukken zal het makkelijker zijn om de dialoog te kunnen voeren met de talrijke stakeholders zoals het CvZ (College voor zorgverzekeringen), het ministerie, de NZa (Nederlandse Zorgautoriteit), DBC-Onderhoud, de OMS (Orde van Medisch Specialisten) en niet te vergeten de zorgverzekeraars. Door hen uit te leggen hoe dingen vakinhoudelijk zitten en waarom bepaalde plannen daarom niet praktisch zijn, kun je veel voor elkaar krijgen. Beleidsmakers staan open voor dit soort input, omdat ze dan beseffen dat ze vakinhoudelijke kennis missen. Vaak levert dit een reactie op van ‘oh zit het zo, dan gaan we het aanpassen’. Voor hen is niet altijd helder wat het beleid voor consequenties op de werkvloer heeft en of de veranderingen het doel – het beter maken van mensen – niet voorbijschieten. Daarop volgt logischerwijs terugkoppeling naar de achterban. Beide groepen staan ver van elkaar af en spreken elkaars taal doorgaans niet. Wat wel eens wordt vergeten, is dat wij als artsen als geen ander het patiëntenbelang behartigen. Mijn belangrijkste opdracht is dus eigenlijk die van bruggenbouwer tussen dermatologen en beleidsmakers. De nieuwe functie van directeur faciliteert de continuïteit en strategisch bouwen, dat is de winst boven het reguliere werk vanuit de BBC. Ik heb inmiddels een goed netwerk met korte lijnen.

Hoe combineert u het met uw werkzaamheden in het Rijnstate?

In principe heb ik er vier uur in de week de tijd voor, die gebruik ik ruimschoots. Er zit wel wat overlap tussen het werk dat ik binnen de maatschap, het ziekenhuis en voor de vereniging op het gebied van beroepsbelangen doe. Dat scheelt. Ik blijf acht dagdelen spreekuur doen, maar krijg vrijstelling voor de twee dagdelen die staan voor maatschaps- en ziekenhuistaken. Dit maakt dat ik genoeg aandacht kan besteden aan mijn werk voor de vereniging.

Wat zijn thema's waar u zich de komende jaren als directeur Beroepsbelangen voor in wilt zetten?

Ik vind het allereerst belangrijk dat we de dermatologie als vak goed positioneren binnen de medische wereld. Wij zijn dé specialist van de huid en daarom moeten we zoveel mogelijk zelf diagnostiek en behandeling kunnen uitvoeren. De werkzaamheden zullen op termijn wat veranderen. Het beleid van overheid en verzekeraars is immers gericht op het terugbrengen van de groei aan medisch specialistische zorg. Enerzijds moet er meer zorg verplaatst worden naar de eerste lijn en anderzijds kiest de overheid voor taakherschikking. Kostentechnisch lijkt taakherschikking een voordeel, maar tegelijkertijd moet de afstemming tussen de arts en de verpleegkundige vlekkeloos zijn. Al vanaf 2012 mag een verpleegkundig specialist zelfstandig diagnoses stellen, behandelingen indiceren en uitvoeren. De vraag is waar dat in de dermatologie kan en waar het niet kan.

Een actueel thema is de rechtspositie van de dermatoloog, of die nu als vrijgevestigde, in dienstverband of academisch werkt. Zo verandert er voor alle dermatologen veel met de komst van de integrale tarieven in 2015. Blijft de dermatologie op termijn wel in het ziekenhuis? Welke behandelingen worden nog vergoed? Wat gebeurt er met onvergoede zorg? Wat kunnen we met anderhalvelijnszorg? Hiervoor zullen we plannen moeten maken en de achterban erbij betrekken en informeren.

Een derde thema is de discussie over kwaliteit van zorg. Met de komst van het Kwaliteitsinstituut is de regie in handen gekomen van dit overheidsinstituut. De kwaliteitsstandaarden zullen maatgevend worden. Onze richtlijnen zijn daar maar een onderdeel van. Bovendien wordt het gehele veld betrokken bij het opstellen daarvan, niet alleen medisch specialisten en patiënten. We moeten er voor waken dat al die belangen juist niet ten koste gaan van de kwaliteit en dat niet de doelmatigheid van zorg belangrijker wordt dan de effectiviteit.

Voor welke uitdagingen staat de dermatologie op het gebied van beroepsbelangen wat u betreft verder?

Op het gebied van declareren is nog een slag te maken. ‘Zorgfraude’ staat hoog op de politieke agenda. Er is vaak geen sprake van fraude, maar van onduidelijke regels. Zorgverleners interpreteren de regels soms anders dan de beleidsmakers. Het is dan ook van belang om beter te omschrijven wat ‘correct declareren’ is. Leden van de vereniging moeten weten wat de regels zijn en zich daaraan houden. Hier valt nog winst te behalen. Heldere voorlichting is hierbij belangrijk. De meeste regels gelden voor alle specialisten, zijn dan ook algemeen beschreven en soms multi-interpretabel. Het zal duidelijk naar de dermatologische praktijk vertaald moeten worden.

Een ander punt is de manpowerplanning. Er zijn nu bijna geen dermatologen werkloos, maar het is een reëel probleem voor de toekomst. Een simpele reken-som zegt dat 172 dermatologen in opleiding te veel is op een totaal van 475 praktiserende dermatologen.



Door het verschuiven van zorg naar de eerste lijn en door taakherschikking is te verwachten dat er minder dermatologen nodig zijn in de toekomst. Van de andere kant neemt huidkanker toe zodat de vraag naar dermatologische zorg voor dat deel groter wordt. Het Capaciteitsorgaan heeft voorstellen gedaan voor vermindering maar dat zal met alle betrokkenen nog afgestemd moeten worden. Een grote uitdaging voor de toekomst is ook uitkomstbepaling. De overheid wil dat niet de productie, maar uitkomsten centraal komen te staan. Daar is wat voor te zeggen maar goede uitkomstindicatoren zijn er nog niet. Bovendien zijn de zorgprestaties lastig te meten.

We moeten wennen aan de definitie van kwaliteit die de overheid en de zorgverzekeraars hanteren, aan de steeds belangrijker wordende transparantie en beseffen dat de zorg financieel gestuurd is. Transparantie is tot op zekere hoogte een goede verandering, maar hier moet nog wel een balans in gevonden worden. Het kan niet zo zijn dat specialisten alleen maar bezig zijn met vastleggen en zodoende nauwelijks aan zorg toekomen. Het opbouwen van goede databases is echter wel nodig. Laat zo maar zien welke behandeling beter is en leer van elkaar. Daarvoor moeten wel gegevens bijgehouden en gedeeld worden. Daar kunnen we allemaal wat van leren. Door de onderlinge samenwerking te versterken, versterken we ook de positie van de dermatologie.

ARTIKELEN

Toen was nog heel gewoon was Een zoektocht naar de verdwenen wereld van de mouleurs

E.J. Mendels

*Aios dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum,
Leiden*

*Correspondentieadres:
Elodie Mendels
E-mail: e.j.mendels@lumc.nl*

In deze tijd weten we niet beter of de dermatologische naslagwerken en studieboeken zijn doorspekt met foto's. In de achttiende en negentiende eeuw moesten artsen op andere middelen terugvallen om kennis te vergaren over het enorme arsenaal aan huidziekten. In die tijd was de moulage het belangrijkste visuele hulpstuk van de studenten en dermatologische artsen in opleiding. Deze uiterst natuurgetrouwe wassen afgietsels van de

huid werden met grote zorgvuldigheid gemaakt en beschilderd. Het resultaat was een driedimensionale weergave van de huidafwijking. Er zijn diverse belangrijke collecties van dermatologische moulages bewaard gebleven in Europa. Met name die van het Hôpital Saint Louis in Parijs en het Pathologisch-Anatomisches Bundesmuseum in Wenen zijn uniek. Ook Nederland kan zich op een aantal collecties beroepen, al zijn deze minder vrij toegankelijk. Het Museum Boerhaave en het Anatomisch Museum in het LUMC te Leiden hebben een kleine verzameling. In het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam ligt een vijftigtal moulages onder een laag stof in een dichte houten kast in de gang van de polikliniek huidziekten. In beide steden zijn de moulages voor het grootste deel van Duitse origine, voornamelijk van Heinrich Kasten (1842-1921). De enige collectie met een Nederlandse oorsprong ligt in het depot van het universiteitsmuseum van Utrecht. Ook deze liggen achter slot en grendel en zijn alleen op afspraak te bezichtigen. Ze zijn van de hand van Arie Meijers (1894-1965), de enige Nederlandse dermatologische mouleur.



Figuur 1. Moulage nr. 17 'Impétigo' van François Baretta.

Over de persoon Meijers is weinig bekend. Voor het schrijven van dit artikel moest daarom een zoektocht worden gestart naar zijn nabestaanden. Die werd uiteindelijk gevonden in de persoon van zijn zoon Wim Meijers, zelf inmiddels 91 jaar oud. In zijn woning te Bilthoven houdt hij de herinnering aan zijn vader in een geanimeerde uiteenzetting levend. A. Meijers groeide op in een streng christelijk gezin. Nadat hij tijdens de Eerste Wereldoorlog was ingekwartierd bij de afdeling Genie, kwam hij terecht bij het Academisch Ziekenhuis Utrecht. Daar werd hij aangesteld als amanuensis bij de klinieken voor chirurgie, obstetrie en gynaecologie, zo valt te lezen in het *Utrechts Nieuwsblad* van 10 maart 1920. Zijn zoon omschrijft hem eerder als 'manusje van alles'. Meijers was bijzonder technisch en handig. Zodoende werd hij door het ziekenhuis op veel fronten ingezet. Hij was radiolaborant, reparateur van medische instrumenten en verantwoordelijk voor het onderhoud van technische hulpmiddelen. Daarnaast begon hij kunstneuzen en -oren te



Figuur 2. Arie Meijers (1894-1965).

maken. “Mijn vader heeft zich dat allemaal zelf aangeleerd”, weet Wim Meijers zich te herinneren. “Hij was helemaal autodidact, maar de kunstneuzen zagen er onwaarschijnlijk echt uit. Sommige patiënten kwamen na hun operatie wel eens bij ons thuis. Dan kon je bijna niet meer zien dat het geen echte lichaamsdelen waren.” Meijers werkte ook als röntgenlaborant op de afdeling Huidziekten. Daar werd zijn technische kunde opgemerkt door Th. M. van Leeuwen, hoogleraar dermatologie. Hij was degene die Meijers aanstelde als mouleur. Het jaarverslag van de afdeling Dermatologie uit 1932 vermeldt: “De verzameling wasmodellen die in eigen beheer worden vervaardigd, neemt gestadig in omvang toe. Hoewel de bereikte resultaten zeer bevredigend zijn, konden deze na een bezoek van de heer Meijers aan de mouleur van het Hôpital Saint Louis in Parijs nog enigszins verbeterd worden, vooral wat de duurzaamheid van de kleur betreft.”

Toch was Meijers ook in dit vak grotendeels autodidact. Uiteindelijk werd hij de enige Nederlandse mouleur van naam. Hij staat binnen dat vakgebied echter in een lange traditie, die is terug te voeren tot de achttiende eeuw.

De eerste mouleur van wie dermatologische moulages bekend zijn, is Franz Heinrich Martens (1778-1805), illustrator en professor extraordinaire van de universiteit van Jena. Het principe van wasen afgietsels is veel ouder (primitieve vormen van het mouleren waren al bekend onder de oude Egyptenaren), maar Martens was de eerste die deze technieken specifiek toepaste op dermatologische aandoeningen. Hij was hierin zo bedreven dat Johann Wolfgang von Goethe zijn wasmodellen tentoon wilde stellen in een museum voor medische preparaten en moulages. Jammer genoeg is het daar nooit van gekomen. Rondom diezelfde periode

waren er andere mouleurs die pionierswerk verrichtten op het gebied van de dermatologische moulage. In London was dit Joseph Towne (1806-1879) verbonden aan het Guy's Hospital en in Wenen Anton Elfinger (1821-1864). Deze drie mannen kenden elkaar niet, wisten niets van elkaars werk en kenden geen internationale doorbraak. Toch werden ze door de eerste vooraanstaande dermatologen van die tijd gevraagd de meest uiteenlopende huidaandoeningen in was te vatten.

De internationale acceptatie van de dermatologische moulage liep dus in belangrijke mate samen met de institutionalisatie van de dermatovenerologie en de toename van wetenschappelijke communicatie in de tweede helft van de negentiende eeuw. Het eerste internationale congres van de dermatologie en syfilologie, in 1889 in het Hôpital Saint Louis in Parijs, was het begin van de bloeitijd van de moulages in Europa. Tijdens dit congres werden de werken getoond van de belangrijkste Franse mouleur uit die tijd, François Baretta (1834-1923).

Het is tekenend dat ook Baretta, ondanks zijn grote verdiensten en belang voor de dermatologie, geen medische achtergrond had. Zijn verhaal is daarin wel heel bijzonder. Hij werd ontdekt door de befaamde dermatoloog Charles Lailler. Tijdens een wandeling door Parijs stuitte hij in de Passage Jouffroy op een klein winkeltje, dat realistische stukken fruit van papier maché in de etalage had staan. Hij was direct onder de indruk van het precieze werk waarmee deze kunststukjes waren gemaakt. In de winkel – die overigens nog steeds bestaat en te bezoeken is – informeerde Lailler naar de kunstenaar die ze had gemaakt. Dit bleek François Baretta te zijn. Het was naar aanleiding van deze stukjes fruit dat Lailler hem vroeg enkele dermatologische moulages voor zijn privécollectie te maken. Dit was het begin van een zeer lange en vruchtbare samenwerking. Baretta begon zijn dermatologische loop-



Figuur 3. Academisch Ziekenhuis Utrecht, afdeling Dermatologie (eind jaren veertig).

Eerste rij; midden: professor van Leeuwen, links: dr. (later prof.) Zoon, tweede rij; schuin rechts achter professor van Leeuwen: Arie Meijers.



Figuur 4. Moulage nr. 85 'Psoriasis der nageln' van Arie Meijers.

baan dus als kunstenaar en zo zag hij zichzelf ook. In 1870 werd hij de vaste mouleur van het Hôpital Saint Louis. Uiteindelijk maakte hij meer dan tweeduizend moulages en zag zoveel dermatologische aandoeningen, dat hij ook een zeer goed diagnosticus werd.

De precieze methodes waarop de mouleurs te werk gingen, zagen ze voor een belangrijk deel als beroepsgeheim. Hierdoor is veel specifieke kennis verloren gegaan, toen het beroep in de jaren vijftig van de vorige eeuw aan urgentie verloor en uiteindelijk vrijwel geheel verdween. Er zijn ook duidelijk aanwijsbare verschillen tussen bijvoorbeeld de moulages van Meijers en Baretta te ontdekken, al deelden zij de techniek om de was van onderaf te verven, zodat de kleurstof op een realistische manier door de waslaag heen zou dringen. Deze Franse methode - die verschilt van de Duitse methode, waarbij de verf van bovenaf wordt aangebracht - leerde Meijers tijdens zijn bezoek in Parijs.

Het is vooral opvallend dat de moulages van Meijers uiterst praktijkgericht zijn. Over het algemeen is alleen het stuk huid te zien waarop de aandoening zich bevindt, meestal scherp uitgesneden. Veel beroemde mouleurs, waaronder Baretta, zetten hun moulages beduidend kunstzinniger op en beeld-



Figuur 5. Certificaat tweede prijs moulages op Internationale Dermatologische Congres in Boedapest in 1935 (A. Meijers).

den een groter deel van de patiënt af, waardoor de aandoening meer in perspectief kwam te staan tot de rest van de persoon. Onder hun moulages is vaak ook een signatuur te vinden. Meijers liet dat achterwege. Het feit dat hij zijn moulages minder spectaculair opzette, is wellicht ook een reden waarom zijn werk in deze tijd minder tot de verbeelding spreekt dan dat van zijn buitenlandse collega's. "Mijn vader was een uiterst bescheiden man", vertelt Wim Meijers. "Hij deed gewoon zijn werk en daar had hij genoeg aan. Hij was trots op zijn moulages, maar heeft eigenlijk nooit doorgehad hoe bijzonder het was wat hij deed." Wellicht is het deze bescheidenheid geweest, waardoor Meijers grotendeels door de medische geschiedenis lijkt te zijn vergeten. Toch kan het belang van zijn werk niet worden onderschat. "Hij won voor zijn werk zelfs de tweede prijs tijdens het Internationale Dermatologische Congres in Boedapest in 1935. Maar zelfs toen stond zijn naam niet op het certificaat.", lacht zijn zoon. "Daar was hij volgens mij wel een beetje boos over."

In de tweede helft van de twintigste eeuw verdwenen de moulages uit de collegezaal en uit het geheugen van geneeskundedocenten en hun leerlingen. Hun plek werd ingenomen door fotomateriaal en later door video's en computermodellen. In deze tijden van e-learning lijken de moulages voorgoed uit het leerproces te zijn verdwenen. Toch hebben steeds meer medische faculteiten, waaronder die in Zurich en Wenen, de driedimensionale afgietsels herontdekt als waardevol studiemateriaal. Momenteel worden de moulagecollecties in deze steden weer gebruikt als lesobjecten voor geneeskundestudenten. Ze zijn door hun exclusiviteit en realisme een belangrijke aanvulling op de overvloed aan foto's in de lesboeken. Deze herintroductie van de moulage is iets dat ook Nederlandse universiteiten zouden kunnen overwegen. Het bestuderen van moulages vergroot het inzicht van studenten en jonge arts-assistenten in de diversiteit aan huidziekten, juist omdat de wasafdrukken een vorm van realisme bereiken die tweedimensionale foto's paradoxaal genoeg ontberen. Deze bewering wordt onderstreept door een aantal studies die de

afgelopen jaren zijn gedaan. Zo vergeleken Garg et al. de scores van negentig medische studenten die onderwijs kregen in het herkennen van huidlaesies door middel van moulages (3D-groep) of foto's (2D-groep).⁴ Direct na het onderwijs bleek de 3D-groep significant hoger gescoord te hebben dan de 2D-groep ($p = 0,03$). Drie maanden later deed de 3D-groep het nog steeds beter dan de 2D-groep én dan de baseline (vóór het onderwijs). De 2D-groep was na drie maanden weer teruggevallen naar het kennisniveau van vóór het onderwijs. Het bestuderen van moulages lijkt dus een betere en langer blijvende impressie in het geheugen van de observator te geven, dan foto's, tekeningen of schilderijen. Ook Hernandez et al. en Wanat et al. benadrukken dit.^{5,6}

Naast dit onderwijskundige belang moet niet worden vergeten, dat de moulages ook behoren tot ons cultureel erfgoed. In het bijzonder de collectie moulages van Meijers, de enige van Nederlandse bodem, verdient een prominenter plek in de medische tentoonstellingen en het collectieve geheugen.

Met dank aan Wim Meijers, Johan Toonstra en Alexander de Bruijn.

LITERATUUR

1. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie 100 jaar 1896-1996.
2. Tilles G.. *La naissance de la dermatologie 1776-1880*. Editions R. Dacosta.
3. Wallach D, Tilles G. *La dermatologie en France*. Editions Privat.
4. Garg A, Haley H-L, Hatem D. *Modern Moulage Evaluating the Use of 3-Dimensional Prosthetic Mimics in a Dermatology Teaching Program for Second-Year Medical Students*. *Arch Dermatol* 2010;146(2):143-14.
5. Hernandez C, et al. *Assessing students' ability to detect melanomas using standardized patients and moulage*. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:e83-8.
6. Wanat KA, et al. *Improving students' ability to perform skin examinations and detect cutaneous malignancies using standardized patients and moulage*. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):816-7.

WERKGROEP GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Op woensdag 8 oktober 2014, voorafgaand aan de opening van de EADV, zal de European Society for the History of Dermatology and Venereology haar jaarlijkse bijeenkomst houden in Amsterdam. Deze vereniging werd op 30 september 1999 opgericht in het Victoria hotel aan het Damrak en viert nu haar derde lustrum. De Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie organiseert deze bijeenkomst en zal garant staan voor een boeiend programma.

Op zaterdagmorgen 11 oktober vindt tijdens de EADV een sessie plaats over de geschiedenis van de dermatologie, een must voor geïnteresseerden in dit onderwerp.



Contactallergie voor Tinosorb® M

A.C. de Groot, E.J. van Zuuren¹, C.E. Hissink²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Chemicus, Divisie Consument en Veiligheid, Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, Utrecht

Correspondentieadres:

Anton C. de Groot

Schipslootweg 5

8351 HV Waperveen

Telefoon: 0521320332

E-mail: antondegroot@planet.nl

www.patchtesting.info

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 56-jarige vrouw werd in het najaar van 2012 gezien op de afdeling Allergie van de dermatologische kliniek van het Leids Universitair Medisch Centrum. Patiënte had in het voorjaar een huidafwijking op haar gezicht, in de hals en de nek gehad, gekenmerkt door roodheid, schilfering en een schrale, branderig aanvoelende huid. De eruptie was 1-2 dagen na het aanbrengen van een antizonnebrandmiddel (zonnecrème verzorgend SPF 30) begonnen. Patiënte was niet atopisch en had nooit eerder klachten gehad van cosmetica-artikelen. De huisarts behandelde met triamcinolon-crème, waarna de afwijking binnen een week genas. Later kreeg patiënte, na het aanbrengen van een antizonnebrandmiddel van een ander merk (crème protexion SPF 50) wederom een jeukende eruptie op de plaatsen waar het middel was aangebracht.

Vanwege verdenking op een contact- of fotocontactallergie werd contact- en fotocontactallergologisch onderzoek uitgevoerd. Patiënte werd getest met de Europese basisserie, een fotocontactallergenenreeks (waarin een aantal UV-filters is opgenomen) en patiëntes eigen twee antizonnebrandmiddelen. De fotocontactallergenenreeks en patiëntes eigen producten werden *in duplo* getest. Eén van deze sets werd na 24 uur belicht met 5J/cm² breedband UVA (320-400 nm). De reacties werden afgelezen na 48 uur (D₂) en 72 uur (D₃). Daarbij werden positieve reacties gezien op zonnecrème verzorgend SPF 30 en crème protexion SPF 50 (beide onverdund getest, D₂:+, D₃:+, even sterke reacties op de belichte als de onbelichte testmaterialen). Op de allergenen in de Europese basisserie en de fotocontactallergenenreeks werden geen positieve reacties gezien.

De bestanddelen van beide producten werden vervolgens via de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit aangevraagd bij de fabrikanten ervan. Omdat er een groot verschil was in de verwachte levertijd van beide producten, werd patiënte in eerste instantie alleen getest met 32 bestanddelen van de zonnecrème verzorgend SPF 30, deels aangeleverd in mengsels. Het product zelf werd opnieuw epicutaan getest en reageerde wederom positief (D₂: ?+, D₃:+). Ook werd een positieve plakproefreactie gezien op een mengsel bestaande uit methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (nano), decylglucoside, propylene glycol en xanthan gum 58% in water; voor het testen werd het product in toto verdund met water tot 14% (aandeel vaste stoffen: 14% van 58% = 8,1%). Dit mengsel is de UV-filter Tinosorb® M, die ook aanwezig bleek te zijn in het protexion SPF 50 product. Xanthan gum was apart getest en was negatief. Omdat patiënte na het staken van de betreffende producten geen last meer had en een ander antizonnebrandmiddel zonder Tinosorb® M goed kon verdragen, was ze niet bereid nog een keer met de bestanddelen van deze UV-filter getest te worden. De ingrediënten van het tweede klachtproduct zijn daarom ook niet meer getest.

BESPREKING

Tinosorb® M wordt door de fabrikant ervan (BASF, Ludwigshafen, Duitsland) aangeprezen als een nieuwe technologie in de bescherming van de huid tegen ultraviolet licht, waarbij de ultrafijne (nano) partikels in het middel zowel als micropigment (dat licht verstrooit en weerkaatst) alsook als fotostabiele organische ultravioletabsorberende moleculen functioneren, zodat een breed spectrum-UV-filter (UVA + UVB) ontstaat (<http://personal-care.basf.com/ProductDetails?PRD=30482916>). Dit product, dat zowel voor antizonnebrandmiddelen als voor huidverzorgingsproducten wordt geadviseerd en wordt geleverd als een waterige emulsie, bevat de UV-filter methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (45-55%) (synoniem: bisoctrizole, CAS 103597-45-1). In de EU is het sinds 2000 toegestaan in cosmetische producten in een maximum concentratie van 10%. In een recente wetenschappelijke opinie van de Scientific Committee on Consumer Safety van de Europese Commissie (SCCS) is geoordeeld dat de nanovorm van methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol tot dezelfde maximum concentratie veilig gebruikt kan worden.¹ Nanodeeltjes in cosmetica moeten volgens de huidige EU-richtlijnen een afmeting hebben van van 1-100 nm.

Naast deze UV-filter bevat Tinosorb® M ook decylglucoside (6-10%) (CAS 58846-77-8), propylene glycol (0,2-0,6%) (CAS 57-55-6), xanthan gum (0,1-0,5%) (CAS 11138-66-2) en water (40-42%).^{1*} Deze stoffen zijn toegevoegd om de oplosbaarheid van de UV-filter in cosmetische producten te verbeteren, waarbij het surfactans decylglucoside en de emulgator/surfactans xanthan gum tevens de emulsie en de UV-micropartikels daarin stabiliseren. Contactallergie voor Tinosorb® M werd voor het eerst beschreven in 2006 door Andersen en Goossens.² Hun patiënt reageerde bij epicutaan allergologisch onderzoek op een antizonnebrandmiddel met Tinosorb® M en op Tinosorb® M oplossing 6% in water. De patiënt werd ook getest met decylglucoside in een verdunningsreeks van 0,5% tot 5% en met een aparte batch van decylglucoside 2% in water en reageerde op alle concentraties. Ook had hij een positieve reactie op een ander glucoside, cocoglucoside 2% in water. De auteurs concludeerden dat er sprake was van contactallergie voor decylglucoside in Tinosorb® M. Later verschenen diverse nieuwe meldingen van contactallergie voor Tinosorb® M in antizonnebrandmiddelen en andere cosmetica.³⁻⁸ De resultaten van de plakproeven bij deze patiënten zijn samengevat in tabel 1. Een aantal van deze patiënten werd ook getest met decylglucoside of laurylglucoside. In geen enkel geval werd het hoofdbestanddeel, te weten de UV-filter methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol zelf getest, omdat dit niet verkrijgbaar is. Twee patiënten die getest werden met decylglucoside (hiervan is geen commercieel testpreparaat beschikbaar) waren beiden positief. Eén van hen reageerde ook op cocoglucoside, de ander op cosmetica die lauryl, myristyl of cocoglucosides bevatten. Zes patiënten werden tevens getest met laurylglucoside 3% in vaseline (dat wel commercieel verkrijgbaar is bij Chemotechnique, www.chemotechnique.se) en vijf van hen hadden positieve reacties, waarbij één ook positieve plakproefreacties liet zien op shampoos met glucosides. In geen enkel geval zijn zowel decylglucoside als laurylglucoside samen getest. In een studie in de VS ten slotte werden positieve plakproeven gezien bij twee patiënten op Tinosorb® M. Dit middel is echter niet toegelaten in de VS door de Food and Drug Administration (FDA) en omdat zij geen producten elders gekocht hadden, bleef de relevantie van deze reacties onbekend.⁹

Decylglucoside (synoniem: decyl D-glucopyranoside) is een condensatieproduct van decylalcohol en glucose. Het is een emulsifier, non-ionisch surfactans en schoonmaakmiddel, dat veel wordt gebruikt in zowel rinse-off cosmetica zoals shampoos vanwege zijn mildheid voor de huid als in producten die op de huid blijven (*leave-on, stay-on cosmetics*) zoals cleansing milks, lotions en antizonnebrandmiddelen.² Contactallergie voor decylglucoside in antisepti-

sche gels en cosmetische producten zoals shampoos is verscheidene malen beschreven.^{4,10-14} Travassos et al.⁴ gaven aan dat bij de patiënten met cosmeticumallergie die tussen 2000 en 2010 door hen gezien werden, in acht gevallen decylglucoside het oorzaaklijke allergeen was; in vijf daarvan betrof het *sun care* producten.⁴ Sommige van de beschreven patiënten reageerden ook op laurylglucoside en cocoglucoside^{10,14} en een van hen was allergisch voor drie antizonnebrandcrèmes die Tinosorb® M bevatten.¹⁰ Bij de gelijktijdige reacties op decylglucoside, laurylglucoside (het condensatieproduct van laurylalcohol en glucose) en cocoglucoside (het condensatieproduct van *coconut* alcohol en glucose) kan sprake zijn van kruis-reactiviteit, contaminatie van een stof met de ander, gemeenschappelijke verontreinigingen of gemeenschappelijke substanties die gebruikt worden bij de productie van de betreffende glucosides.

Ofschoon het aantal gepubliceerde gevallen van contactallergie voor Tinosorb® M vooralsnog gering is (tabel 1), is het aannemelijk dat allergisch contacteczeem door deze UV-filter regelmatig voorkomt. Zo zagen Pereira et al. in Portugal in iets meer dan 3 jaar vijf gevallen van contactallergie in hun kliniek in een groep van 1033 patiënten die verdacht werden van (foto)contactallergie.³ De leden van de European Multicentre Photopatch Test Study (EMCPPTS) verrichtten plakproeven en fotoplakproeven bij 1031 patiënten die verdacht werden van fotocontactallergie met een uitgebreide reeks (foto)contactallergenen, waaronder Tinosorb® M. (Chemotechnique). Er werden slecht 5 patiënten met een fotocontactallergie hiervoor ontdekt, maar er waren 11 gevallen van 'gewone' contactallergie, het hoogste aantal onder alle geteste allergenen.¹⁵ Onlangs is geadviseerd om methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol 10% in vaseline toe te voegen aan een fotocontactallergenen reeks, met de aantekening dat de rol van decylglucoside nadere aandacht vraagt.¹⁶ Dit betreft het commerciële preparaat methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol 10% in vaseline, dat geleverd wordt door Chemotechnique en dat in feite Tinosorb® M is (ongeveer 17,5% in vaseline, waardoor de concentratie van de UV-filter op 10% uitkomt) en dus ook decylglucoside, propylene glycol en xanthan gum bevat.

CONCLUSIE

Wij beschrijven hier een patiënte met allergisch contacteczeem van het gezicht, de hals en de nek door contactallergie voor de UV-filter Tinosorb® M in twee merken antizonnebrandcrèmes. Contactallergie voor dit middel in antizonnebrandmiddelen en andere cosmetica lijkt met enige regelmaat voor te komen. Het allergeen in Tinosorb® M, dat een mengsel is van methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol, decylglucoside, propylene glycol, xanthan gum en water, is waarschijnlijk

* De INCI naam (International Nomenclature Cosmetic ingredients, de naam die op de verpakking of het product staat) is methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (and) aqua (and) decyl glucoside (and) propylene glycol (and) xanthan gum.

Tabel 1. Testresultaten van gepubliceerde gevallen van allergisch contacteczeem door Tinosorb® M (2-8).

Land en jaartal	Patiënt gegevens	Plakproefresultaten				Ref.
		Tinosorb® M ^a	Decylglucoside	Laurylglucoside	Overige allergenen	
Portugal 2009-12	M, 66	10% pet ++	5% pet ++	NG	cosmetica die lauryl, myristyl en cocoglucosides bevatten; zonnebrandmiddelen met Tinosorb® M	3,7
	V, 52	10% pet +	NG	3% pet +	<i>Myroxylon pereirae</i> , parfum-mix I, nikkel, zonnebrandmiddel en gezichtscosmetica met glucosides	
	V, 64	10% pet +	NG	3% pet +	zonnebrandmiddel en shampoos met glucosides	
	M, 64	10% pet ++	NG	3% pet +++	sodium metabisulfite	
	V, 39	10% pet ++	NG	3% pet +++		
Verenigd Koninkrijk 2011	M, 75	10% pet +	NG	negatief	colophonium, formaldehyde, DMDM hydantoin, methylene bis-oxazolidine, MCI/MI, parfum-mix II, octocrylene, zonnebrandmiddel met Tinosorb® M	5,6
	V, 85	10% pet +	NG	3% pet +	2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol	
België 2000-2010					2 patiënten allergisch voor methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol, geen details gegevens, waarschijnlijk wordt Tinosorb® M bedoeld	4
Spanje 2007 ^b	V, 54	2% pet +	NG	NG	zonnebrandcrème met Tinosorb® M, nikkel	8
Denemarken 2006	M, 67	6% aq. ++	0,5-5% aq. +	NG	cocoglucoside 2% aq., anti-zonnebrandmiddel MCI/MI, formaldehyde, quaternium-15	2

^a: het 10% pet (vaseline) preparaat is afkomstig van Chemotechnique Diagnostics; bevat naast 10% methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol ook decyl glucoside, propylene glycol en xanthan gum; ^b: in deze publicatie is aangegeven dat de patiënte werd getest met methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol 2% in vaseline. omdat echter Tinosorb® M als synoniem werd aangegeven en de UV-filter als pure stof niet verkrijgbaar is, is het waarschijnlijk dat hier Tinosorb® M 2% in vaseline getest is; NG: Niet getest; aq.: water; MCI/MI: methylchloroisothiazolinone (and) methylisothiazolinone; pet: petrolatum (vaseline); M: man; V: vrouw

vaker het surfactans decylglucoside dan de UV-filter methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol zelf. Hierover bestaat echter geen zekerheid, omdat de filter als pure stof niet beschikbaar is en decylglucoside voor plakproeven niet commercieel verkrijgbaar is en deze stoffen dus niet, respectievelijk niet altijd, getest worden bij patiënten met contactallergie voor Tinosorb® M. Wij adviseren om methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol 10% vaseline (Chemotechnique Diagnostics) aan de cosmeticareeks of zonnefilterreeks toe te voegen voor routinematig epicutaan testen (en op indicatie fototesten) bij alle patiënten die verdacht worden van contactallergie voor cosmetica. Tevens verdient het aanbeveling om daar laurylglucoside 3% in vaseline (Chemotechnique) aan toe te voegen om (een

aantal gevallen van) contactallergie voor het bestanddeel decylglucoside in Tinosorb® M te ontdekken. Wij hebben Chemotechnique Diagnostics verzocht om de mogelijkheden te onderzoeken testmaterialen met de UV-filter puur en met decylglucoside te produceren en beschikbaar te stellen.

DANKZEGGING

Dit onderzoek vond plaats in het kader van het project CESES (een studie naar bijwerkingen van cosmetica in Nederland), dat wordt uitgevoerd door het RIVM (projectleider: Mw. dr. M. Bakker) in opdracht van en gefinancierd door de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit.

Dit artikel is eerder gepubliceerd als Groot AC de, Zuuren EJ van, Hissink D. Contact allergy to Tinosorb® M: recommendations for diagnostics improvement in *Contact Dermatitis* 2014;70:251-4.

LITERATUUR

1. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on 2,2'-methylene-bis-(6(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol), 18 March 2013, revision of 23 July 2013; Available at: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_129.pdf
2. Andersen KE, Goossens A. Decyl glucoside contact allergy from a sunscreen product. *Contact Dermatitis* 2006;54:349-50.
3. Pereira N, Coutinho I, Andrade P, et al. The UV filter Tinosorb M, containing decyl glucoside, is a frequent cause of allergic contact dermatitis. *Dermatitis* 2013;24:41-3.
4. Travassos AR, Claes L, Boey L, Drieghe J, Goossens A. Non-fragrance allergens in specific cosmetic products. *Contact Derm* 2011;65:276-85.
5. O'Connell M, Kirk S, Wilkinson MS. Allergic contact dermatitis caused by Tinosorb® M. *Contact Derm* 2011;65:48-9.
6. O'Connell M, Wilkinson M. Allergic contact dermatitis to methylene-bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol. *Br J Dermatol* 2010;163 (suppl 1):79.
7. Andrade P, Gonçalo M, Figueiredo A. Allergic contact dermatitis to decyl glucoside in Tinosorb® M. *Contact Derm* 2010;62:119-20.
8. Gonzalez-Pérez R, Trébol I, García-Río A, Arrequi MA, Soloeta R. Allergic contact dermatitis from methylene-bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (Tinosorb M). *Contact Derm* 2007;56:121.
9. Gonzalez ME, Soter NA, Cohen DE. Positive patch- and photopatch-test reactions to methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol in patients with both atopic dermatitis and chronic actinic dermatitis. *Dermatitis* 2011;22:106-11.
10. Blondeel A. Contact allergy to the mild surfactant decylglucoside. *Contact Derm* 2003;49:304-5.
11. Horn HM, Murray C, Aldridge RD. Contact allergy to decyl glucoside. *Contact Derm* 2005;52:227.
12. Le Coz CJ, Meyer MT. Contact allergy to decyl glucoside in antiseptic after body piercing. *Contact Derm* 2003;48:279-80.
13. Giordano-Labadie F, Marguery MC, Viraben R. Decylglucoside: un nouvel allergène cosmétique. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:974 (ook gepubliceerd in *Rev Française d'allergologie d'immunologie clinique* 2005;45:76).
14. Krehic M, Avenel-Audran M. Allergic contact dermatitis from decyl glucoside in an antiseptic lotion. *Contact Derm* 2009;61:349-50.
15. European Multicentre Photopatch Test Study (EMCPPTS) Taskforce. A European multicentre photopatch test study. *Br J Dermatol* 2012;166:1002-9.
16. Gonçalo M, Ferguson J, Bonevalle A, et al. Photopatch testing: recommendations for a European photopatch test baseline series. *Contact Derm* 2013;68:239-43.

SAMENVATTING

Een patiënte wordt beschreven die allergisch contacteczeem ontwikkelde door het gebruik van twee antizonnebrandcrèmes. Zij bleek allergisch voor het bestanddeel Tinosorb® M, een UV-filter dat methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol, decylglucoside, propylene glycol en xanthan gum bevat. Het allergeen in dit mengsel is waarschijnlijk in de meeste gevallen decylglucoside. Het is aannemelijk dat contactallergie voor deze stof regelmatig voorkomt. Wij adviseren om methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol 10% in vaseline (Chemotechnique Diagnostics, bevat Tinosorb® M) en laurylglucoside 3% in vaseline (als indicator voor contactallergie voor decylglucoside, dat zelf niet commercieel verkrijgbaar is als testmateriaal; Chemotechnique Diagnostics) toe te voegen aan een cosmeticumreeks of zonnefilterreeks voor routinematig epicutaan testen (en op indicatie fototesten) bij alle patiënten die verdacht worden van contactallergie voor cosmetica.

TREFWOORDEN

Tinosorb® M – methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol – decylglucoside – contactallergie – antizonnebrandmiddel

SUMMARY

A patient who developed allergic contact dermatitis from the use of two sunscreen creams is described. She proved to be allergic to the ingredient Tinosorb® M, a UV-filter which contains methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol, decyl glucoside, propylene glycol and xanthan gum. The allergen in this mixture is in most cases decyl glucoside. It is likely that contact allergy to this chemical occurs regularly. We advise to add methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol 10% in petrolatum (Chemotechnique Diagnostics, contains Tinosorb® M) and lauryl glucoside 3% in petrolatum (as indicator for contact allergy to decyl glucoside, which is not commercially available for patch testing; Chemotechnique Diagnostics) to a cosmetic screening series or UV-filter test series for routine patch testing (and if indicated photopatch testing) in all patients suspected of contact allergy to cosmetic products.

KEYWORDS

Tinosorb® M – methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol – decyl glucoside – contact allergy – sunscreen cream

Gekweekte huid een verbluffende ontwikkeling met grote toekomst

Twintig jaar onderzoek VUmc Amsterdam

J.G. Spee

Dienst communicatie, VU medisch centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Jan G. Spee
VU medisch centrum
Dienst communicatie, 4 X 166
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Telefoon: 020 - 444 3455
Fax: 020 - 444 3450
E-mail: j.spee@VUmc.nl*

Meer dan een half miljoen mensen met een gemiddelde leeftijd van 62 jaar heeft een wond die niet dichtgaat. Dit komt voor bij mensen met diabetes,

decubitus, hartfalen of een slechte huiddoorbloeding. Met het stijgen van de jaren, neemt het risico op een complexe open beenwond (ulcus cruris) toe. Dagelijks zijn er dus mensen met open benen en enkels, doorligplekken of afstervend huidweefsel. Gekweekte huid is de oplossing voor deze problemen.

Het leven met een complexe wond is voor een patiënt enorm belastend en onverdraaglijk. De patiënt moet voor de verzorging en het verwisselen van het verband een à twee keer per week naar het ziekenhuis, heeft iedere dag pijn, kan nooit eens in bad of zwemmen en moet dag en nacht het verband omhouden. En er is altijd angst dat de wond onfris ruikt.



Figuur 1. Openbeenwond.



Figuur 2. Applicatie stukjes gekweekte eigen huid



Figuur 3. Week 24 - wondgenezing.

Bron: Centrum Oosterwal, drs. M.C. Mooij en S. Gauw.

WAT IS DAN DE NIEUWE ONTWIKKELING?

Professor Sue Gibbs, hoofd dermatologie laboratorium VUmc, kweekt al jarenlang huid voor onder meer onderzoek naar allergieën of huidaandoeningen. Tien jaar geleden lukte het haar voor het eerst om via een stukje eigen huid van de patiënt nieuwe huid te kweken. En dan ook nog huid van volledige dikte, dus zowel opperhuid als lederhuid.

HOE WORDT DE BEHANDELING UITGEVOERD?

Het proces gaat als volgt. Bij de patiënt wordt (onder lokale verdoving) een biopt afgenomen. De huidcellen uit het biopt worden gekweekt. Bij de kweek wordt gebruik gemaakt van donorhuid waaruit alle cellen zijn verwijderd. Die dient als matrix. Deze matrix vormt voor de hieraan toegevoegde patiënteigen huidcellen een ideale groeiomgeving. Een klein stukje patiënteigen huid van drie millimeter groeit in de matrix binnen drie weken uit tot een omvang van 1,5 bij 2 cm.

De kleur van de nieuwe huid is in eerste instantie wit/gelig, omdat er nog geen bloedvaten zijn ingegroeid. Die bloedvaten groeien na plaatsing op de wond vanuit het wondoppervlak (wondbed) in.

WAT IS ER ZO NIEUW AAN?

Het kweken van huid is natuurlijk niet nieuw. In de Verenigde Staten is dat al eerder gedaan. Daar werden niet de eigen cellen van de patiënt gekweekt maar donorcellen. Wat deze methode anders maakt, is het gebruik van patiënteigen huidcellen. En dat de nieuwe huid uit zowel lederhuid als opperhuid bestaat, is ook niemand eerder gelukt. Het belangrijkste van deze kweektechniek is **de hoop op genezing** voor mensen die soms al jarenlang kampen met een *ulcus cruris*.

IS HET AL IN DE PRAKTIJK GETEST?

Ja, het eerste pilot vond al snel na de eerste succesvolle kweken geleden plaats. Er werden negentien wonden (*complexe ulcera*) bij veertien patiënten behandeld. De wonden waren divers: van been-,

doorligwonden (*decubitus*) tot traumawonden. Om mee te mogen doen aan het onderzoek moesten alle deelnemende patiënten 'moeilijke gevallen' zijn. Na de behandeling met de gekweekte huid op de wond, sloten binnen twee maanden elf van de negentien wonden. Binnen één jaar waren zestien wonden geheeld. De overige drie wonden verbeterde wel, maar bleven open; zij bleken te groot te zijn. Alle deelnemers meldden vrij snel na het begin van het onderzoek dat de pijn afnam, ook al was de wond nog niet helemaal dicht. Deze resultaten zijn destijds gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften, zoals het *British Journal of Dermatology* in 2006, terwijl deze en latere klinische resultaten recent nog werden samengevat in het tijdschrift *Wound Repair and Regeneration* in 2013.^{1,2} Inmiddels zijn ruim honderd patiënten behandeld met de gekweekte eigen huid en door de veelbelovende resultaten is er nu recent een fase 2-klinische studie gestart voor de behandeling van *ulcus cruris*.

BEHANDELING IN HET KORT

- De arts legt de nieuwe gekweekte huid op de wond.
- De levende cellen in de huid starten het groei-proces.
- De nieuwe huid ziet er geel uit.
- De wond groeit vanuit de randen geleidelijk dicht.
- De pijn neemt af.
- De gekweekte huid groeit vast aan het wondbed.
- De nieuwe huid is van normale dikte en ziet er gezond uit.
- De genezingsduur is gemiddeld tussen de 8 en 24 weken.

LITERATUUR

1. Gibbs S, Hoogenband HM van den, Kirtschig G, Richters CD, Spiekstra S, Breetveld M, et al. Autologous tissue-engineered skin for healing in chronic wounds. *Brit J Dermatol* 2006;155:267-74.
2. Blok CS, Vink L, Boer EM de, Montfrans C van, Hoogenband HM van den, Mooij MC, et al. Autologous skin substitute for hard-to-heal ulcers: Retrospective analysis on safety, applicability, and efficacy in an outpatient and hospitalized setting. *Wound Repair Regen*. 2013;21:667-76.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Twee gevallen van acute gelokaliseerde exanthemateuze pustulose (ALEP)

J.L. Thijs¹, J. Toonstra², D.J. Hijnen^{2,3}

¹ Semi-arts, afdeling Dermatologie, UMCU, Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMCU, Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Diakonessenhuis, Utrecht

Correspondentieadres:

D.J. Hijnen

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Afdeling Dermatologie

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

E-mail: D.J.Hijnen@umcutrecht.nl

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is een pustuleuze dermatose die in zeer korte tijd ontstaat, meestal als reactie op een geneesmiddel. Wij beschrijven twee patiënten die zich recentelijk op de polikliniek presenteerden met de zeldzamere, gelokaliseerde vorm van deze aandoening; acute gelokaliseerde exanthemateuze pustulose (ALEP).

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt 1

De eerste patiënt betreft een 39-jarige zwangere vrouw (G3P2), bekend met M. Crohn waarvoor zij sinds jaren mercaptopurine gebruikt. Patiënte heeft sinds drie à vier dagen een rood gelaat met vele pustels. De afwijkingen zijn ontstaan binnen een dag na een griepvaccinatie. Ze vermeldt geen andere lichamelijke klachten, zoals koorts. Bij lichamelijk onderzoek zien we honderden niet folliculair gebonden miliaire pustels verspreid over het gelaat en de hals op een erythemateuze achtergrond, met name op de wangen en de kaaklijn (figuur 1 en 2). Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt laat een subcorneale pustel met geringe dermale eosinofilie en enkele apoptotische keratinocyten zien ter plaatse van de uitmonding van een haarfollikel. Op basis van het klinisch beeld en de histopathologie wordt de diagnose ALEP als reactie op de griepvaccinatie gesteld. Patiënte wordt behandeld met een lokaal klasse 2-corticosteroid en na vijf dagen zijn er vrijwel geen afwijkingen meer te zien (figuur 1).



Figuur 1. Casus 1. Talloze miliaire pustels op een erythemateuze achtergrond verspreid over het gelaat en de hals (links). Klinisch beeld na vijf dagen behandeling met een lokaal klasse 2-corticosteroid (rechts).



Figuur 2. Casus 1. Detailopname: miliaire pustels in het gelaat.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt 2

De tweede patiënt betreft een 15-jarig meisje met sinds drie dagen een rode, jeukende uitslag in het gezicht. Patiënte is twee weken geleden met amoxicilline behandeld vanwege een bovenste-luchtweginfectie. Bij inspectie van de huid zien we erythemateuze maculae verspreid over het gelaat met honderden miliaire pustels (figuur 3). Patiënte vermeldt geen andere klachten. Op basis van het klinisch beeld wordt de diagnose ALEP gesteld. Patiënte wordt behandeld met een lokaal corticosteroid (klasse 2), waarmee de afwijkingen binnen een week zijn verdwenen.

BESPREKING

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is een zeldzame aandoening die wordt gekarakteriseerd door het plotseling ontstaan van honderden niet-folliculair gebonden, sterciele pustels op een erythemateuze achtergrond. In het huidbiopt van onze eerste patiënte bevindt de pustel zich ter plaatse van het ostium van een haarfollikel. Dit berust hoogstwaarschijnlijk op toeval. Naast pustels wordt AGEP gekarakteriseerd door koorts en verhoogde aantallen neutrofiële granulocyten in het bloed.¹ In 90% van de gevallen van AGEP is er sprake van een geneesmiddelenreactie, waarbij β -lactam antibiotica en macroliden de belangrijkste veroorzakers zijn.²

Histologie laat subcorneale en/of intra epidermale pustels zien, met een uitgesproken oedeem in het stratum papillare en een perivasculair infiltraat met neutrofiële en soms eosinofiele granulocyten.^{1,2} De pathogenese van AGEP is niet geheel bekend, maar T-cellen lijken een belangrijke rol te spelen. Na activatie door antipresenterende cellen migreren cytotoxische T-cellen naar de dermis. Hier produceren ze IL-8 en GM-CSF, waardoor neutrofiële granulocyten worden aangetrokken. Tevens veroorzaken de cytotoxische T-cellen apoptose van keratinocyten, wat leidt tot de vorming van subcorneale vesikels.¹

De term acute gelokaliseerde exanthemateuze pustulose (ALEP) werd in 2005 geïntroduceerd.¹ Prange en collega's beschreven een vrouw met het klinische beeld van een AGEP, maar waarbij de huidafwijkingen beperkt bleven tot het gelaat. Sindsdien zijn er enkele casus beschreven in de literatuur. In de meeste gevallen was er sprake van een reactie op antibiotica.⁴⁻⁸ Echter, er zijn ook casus beschreven na gebruik van ibuprofen⁹, doxatyl¹⁰, sorafenib¹¹ en finasteride.¹² Een ALEP ten gevolge van een griepvaccinatie is niet eerder beschreven. In alle beschreven casus was er sprake van het karakteristieke klinische beeld van AGEP, maar met afwijkingen die zich beperken tot het gelaat, de hals en de thorax. In drie gevallen was er tevens sprake van koorts.^{3,4,6} Tabel 1 geeft een samenvatting van de tot nu toe beschreven gevallen van ALEP. Het belangrijkste in de behandeling van een ALEP is het staken van het uitlokkende medicijn. Vanwege het zelflimiterende karakter van de aandoening is verdere behandeling niet noodzakelijk. Wel kan het gebruik van lokale glucocorticosteroiden het herstel versnellen.

CONCLUSIE

Acute gelokaliseerde exanthemateuze pustulose is een zeldzame aandoening die meestal ontstaat na antibioticagebruik. Wij beschrijven twee gevallen van ALEP, waarvan één casus ontstond na een griepvaccinatie. Voor zover ons bekend is dit de eerste beschrijving van een ALEP ontstaan na een griepvaccinatie.



Figuur 3. Casus 2. Erythemateuze maculae met miliaire pustels verspreid over het gelaat (links) en de kin/hals (rechts).

Tabel 1. Eerder beschreven casus van ALEP.

Studie	Medicatie	Geslacht, leeftijd	Lokalisatie	Koorts	Ontstaan na (dagen)	Remissie (dagen)	Therapie
Prange 2005	penicilline	V, 52	gelaat	ja	1	7	niet vermeld
Corral de la Calle 2005	levofloxacin	M, 70	gelaat, hals	ja	2	7	staken medicatie
Betto 2008	amoxicilline-clavulaanzuur	V, 40	gelaat	nee	3	10	staken medicatie, lokaal adapaleen crème
Vickers 2008	amoxicilline	V, 29	gelaat	ja	2	4	staken medicatie
Rastogi 2009	ibuprofen	V, 64	gelaat	nee	niet vermeld		staken medicatie, lokaal corticosteroïd (klasse 1), chlorpheniramine, dexamethason
Kim 2010	docetaxel	V, 44	gelaat	nee	2	7	lokaal corticosteroïd, oraal antihistaminica
Liang 2011	sorafenib		onderste extremiteiten	nee	24	7	staken medicatie
Sim 2011	cephalosporine, bactrimel, vancomycine	V, 26	gelaat	ja	3	14	staken medicatie, methylprednisolon
Tresch 2012	finasteride	M, 21	thorax	nee	21	28	staken medicatie
Zweegers 2012	azitromycine	V, 33	gelaat	nee	1	7	staken medicatie
Thijs 2013, patiënt 1	griepvaccinatie	V, 39	gelaat, hals	nee	1	5	staken medicatie, lokaal corticosteroïd (klasse 2)
Thijs 2013, patiënt 2	amoxicilline	V, 15	gelaat, hals	nee	14	7	staken medicatie, lokaal corticosteroïd (klasse 2)

M, man; V, vrouw

LITERATUUR

- Speckaert MM, Speckaert R, Lambert J, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol* 2010;20:425-33.
- Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)- results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157:989-96.
- Prange B, Marini A, Kalke A, et al. Acute localized exanthematous pustulosis (ALEP). *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:210-2.
- Corral de la Calle M, Martín Díaz MA, Flores CR, et al. Acute localized exanthematous pustulosis secondary to levofloxacin. *Br J Dermatol* 2005;52:1076-7.
- Betto P, Germini L, Bonoldi E, et al. Acute localized exanthematous pustulosis (ALEP) caused by amoxicillin-clavulanic acid. *Int J Dermatol* 2008;47:295-6.
- Vickers JL, Matherne RJ, Mainous EG, et al. Acute localized exanthematous pustulosis: a cutaneous drug reaction in a dental setting. *J Am Dent Assoc* 2008;139:1200-3.
- Zweegers J, Bovenschen HJ. A woman with skin abnormalities around the mouth. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4613.
- Sim HS, Seol JE, Chun JS, et al. Acute localized exanthematous pustulosis on the face. *Ann Dermatol* 2011;23:S368-70.
- Rastogi S, Modi M, Dhawan V. Acute localized exanthematous pustulosis (ALEP) caused by Ibuprofen. A case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:132-4.
- Kim SW, Lee UH, Jang SJ, et al. Acute localized exanthematous pustulosis induced by docetaxel. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:44-6.
- Liang CP, Yang CS, Shen JL, et al. Sorafenib-induced acute localized exanthematous pustulosis in a patient with hepatocellular carcinoma. *Br J Dermatol* 2011;165:443-5.
- Tresch S, Cozzio A, Kamarashev J, et al. T cell-mediated acute localized exanthematous pustulosis caused by finasteride. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:589-94.
- Zweegers J, Bovenschen HJ. Een vrouw met huidafwijkingen rond de mond. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A4613.

SAMENVATTING

Acute gelokaliseerde exanthemateuze pustulose (ALEP) is een zeldzame pustulose dermatose die in zeer korte tijd ontstaat, meestal als reactie op een geneesmiddel. Er worden twee patiënten besproken die zich presenteren met honderden milliaire pustels verspreid over het gelaat en de hals. Bij de eerste patiënt is dit beeld ontstaan na

de griepvaccinatie, dit is niet eerder beschreven. Bij de tweede patiënt zijn de pustels ontstaan na amoxicillinegebruik. Tot nu toe werden slechts tien casus van ALEP beschreven.

TREFWOORDEN

acute gelokaliseerde exanthemateuze pustulose – ALEP

SUMMARY

Acute localized exanthematous pustulosis (ALEP) is an uncommon cutaneous eruption that usually occurs in response to drug therapy. We describe two patients with ALEP that presented with numerous pinhead-sized pustules on the skin of the face and neck. The first patient developed an ALEP after influenza vaccination. This is

the first report of an ALEP after influenza vaccination. The second patient presented with amoxicillin induced ALEP. So far only 10 cases of ALEP have been reported.

KEYWORDS

Acute localized exanthematous pustulosis – ALEP

Gardner-diamondsyndroom en een scabiësinfectie

J.A.F. Oosterhaven¹, L.W. Barkema², H.J.F. Semmelink³

¹ Destijds coassistent dermatologie, Antonius Ziekenhuis, Sneek

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antonius Ziekenhuis, Sneek

³ Patholoog, Pathologie Friesland

Correspondentieadres:

Jart Oosterhaven

Antonius Ziekenhuis

Afdeling Dermatologie

Postbus 20 000

8600 BA Sneek

E-mail: jartoosterhaven@gmail.com

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 19-jarige vrouw presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met sinds twee weken pijnlijke roodblauwe plekken op benen en abdomen zonder aanleiding (figuur 1). Haar voorgeschiedenis vermeldde meerdere knieoperaties waarbij er nooit sprake was geweest van bloedingscomplicaties. Patiënte gebruikte geen medicijnen en was verder goed gezond. De familieanamnese was negatief voor verhoogde bloedingsneiging.

Bij lichamelijk onderzoek werd een verzorgde, niet-zieke jonge vrouw gezien met multipele hematomen en ecchymosen op benen en abdomen. Er waren geen petechiën zichtbaar. Ze had geen evidente marfan- of ehlers-danloskenmerken.

Laboratoriumuitslagen

INR 1,0 (normaal 0,8 – 1,2); aPTT 33,3 seconden (normaal 23,0 – 34,3 seconden); trombocyten $265 \times 10^9/L$ (normaal $150 - 400 \times 10^9/L$); factor VIII 87% (normaal 80 - 120%); binding von willebrand-factor aan trombocyten 94%.

Differentiële diagnose

Bij deze patiënte met hematomen en een niet afwijkend stollingsonderzoek werd voor de differentiële diagnose gedacht aan hench-schönleinpurpura, spontane panniculitis (weber-christiansyndroom), een arteriitis, vasculitis of het gardner-diamondsyndroom (GDS). Ook dermatitis artefacta en het syndroom van Münchhausen werden overwogen. Om het laatste uit te sluiten zou de spontane etiologie van de hematomen moeten worden geobjectiveerd. In deze casus leek zelfmutilatie echter onwaarschijnlijk gezien de anamnese en de spreiding van de hematomen over het lichaam.

Histologie

Discrete lymfocytair ontsteking met opvallende extravasatie van erythrocyten diep in de dermis (figuur 2). Duidelijke ontstekingsverschijnselen met fibrine, vaatwandbeschadiging of andere traumaverschijnselen werden niet waargenomen. Geen



Figuur 1. Ecchymosen op beide benen.

specifieke afwijkingen, maar GDS kan goed bij deze bevindingen passen.

Diagnose

GDS werd als diagnose *per-exclusionem* overwogen. Fysieke oorzaken leken uitgesloten, daarom werd er ingegaan op psychische factoren.

Het was inmiddels echter enkele weken later en terloops noemde patiënte dat ze last had gekregen van jeuk rond de polsen, tussen de vingers en aan de benen. Bij nadere inspectie werden interdigitaal, op de polsen en benen erythematosquameuze papels gezien en vesiculae aan de ulnaire zijde van de hand. Verder werd interdigitaal een lineaire laesie gezien, die deed denken aan een uitgegraven tunneltje (figuur 3). Hierdoor rees de vraag of patiënte wellicht geïnfecteerd zou kunnen zijn met de scabiësmijt. Navragen leerde dat een vriendin uit haar directe omgeving onlangs was behandeld voor scabiës. Om de diagnose te bevestigen werd een KOH-preparaat vervaardigd dat een hoesje van een scabiësei, de rest van een scabiësmijt (het zogenaamde 'spijkerjasje') en scybala (faeces van de mijt) toonde.

Therapie

Er werd gekozen patiënte te behandelen met perme-trine crème (Loxazol). Het hele gezin werd ter profylaxe meebehandeld. De jeukklachten van patiënte verdwenen, nieuwe hematoomvorming bleef uit en de aanwezige hematomen waren spoedig volledig afgebroken en geresorbeerd.

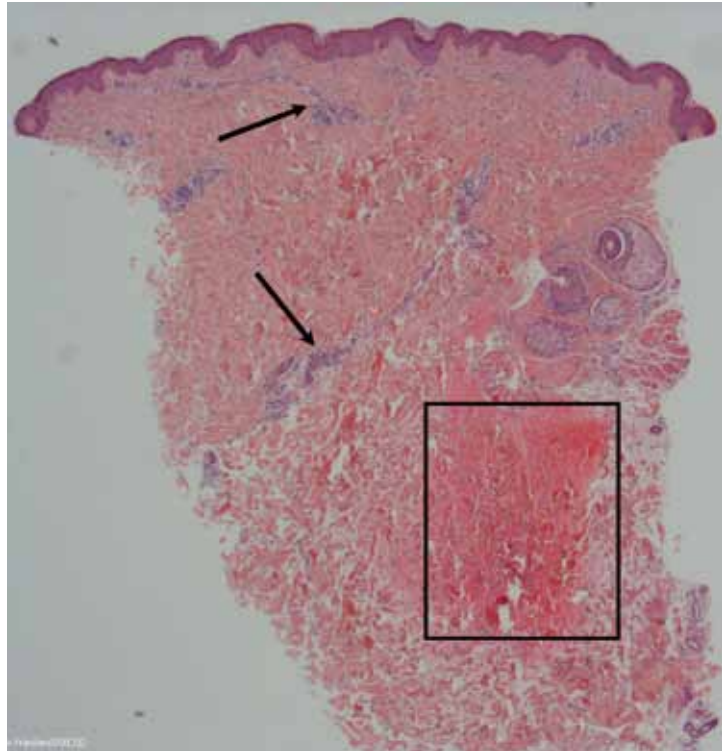
BESCHOUWING

GDS is een zeldzaam ziektebeeld waarbij in tijden van psychologische of fysieke stress spontaan hematomen ontstaan. Het komt vrijwel uitsluitend voor bij vrouwen.¹

Verscheidene studies suggereren een multifactoriële pathofysiologie. Het immuunsysteem lijkt een rol te spelen. Mogelijk ontstaat er een auto-immunreactie tegen het eigen fosfatidylserine, een fosfolipide dat zich normaliter aan de binnenzijde van het celmembran bevindt. Bij GDS-patiënten blijkt 50% van het fosfatidylserine zich te presenteren aan het celoppervlak. Specifieke antilichamen tegen dit fosfolipide zijn gevonden.² Hiernaast spelen mogelijk vaattonusbeïnvloedende factoren en defecten in het fibrinesysteem een rol.^{3,4} Ten slotte blijft de mogelijkheid aanwezig dat het ontstaan van hematomen, al dan niet onbewust, veroorzaakt wordt door wrijven of knijpen, bijvoorbeeld onder invloed van jeuk. De associatie met scabiës die bij onze patiënt is gevonden, is niet eerder beschreven. De scabiësinfectie lijkt in deze casus dus enkel een fysieke trigger voor het ontstaan van GDS. Normaliter verloopt een scabiësinfectie zonder het ontwikkelen van spontane hematomen.

Klinische presentatie

Vaak wordt GDS voorafgegaan door (lichte) mechanische beschadiging, stress, operatie of fysieke inspanning. In de prodromale fase kan er sprake



Figuur 2. Biopt huidabdomen, Hematoxyline-eosinekleuring. Discreet perivascuair lymfocytair infiltraat, te gering voor vasculitis (pijlen). Opvallende extravasatie van erythrocyten diep in de dermis (kader).



Figuur 3. Scabiëstunneltje interdigitaal, begrensd door witte squamae (pijl).

zijn van vermoeidheid of malaise. Vervolgens treedt er lokaal een branderige of jeukende sensatie op. Deze is meestal gelokaliseerd op de extremiteiten en de romp. Minuten later is er induratie waar te nemen. Erythemateuze plaques van 3-10 cm doorsnede zijn na 4-5 uur zichtbaar. De plaques zijn pijnlijk en gezwollen. Gedurende de daaropvolgende dagen worden de laesies blauwpaars en veranderen in hematomen of ecchymosen. Het hematoom verkleurt van blauw naar groen naar geel, wordt binnen 7-10 dagen geresorbeerd en geneest restloos. Algemene symptomen als koorts, spier- en gewrichtspijn, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesiën en syncope worden af en toe beschreven. Meer dan de helft van de patiënten klaagt over gastro-intestinale problemen als buikpijn, braken, diarree en hemate-

mesis waarvoor soms klinische opname plaatsvindt. Overige associaties met menorrhagie, hematurie, glomerulonefritis en CVA zijn eveneens (sporadisch) beschreven. Recidief episodes komen frequent voor, soms afgewisseld met jaren van remissie.¹

Geassocieerde psychopathologische kenmerken

Het is niet zonder reden dat GDS het synoniem *psychogene purpura* heeft gekregen.⁵ In veel publicaties is de aandoening in verband gebracht met pre-existente hysterische persoonlijkheidskenmerken (met onder andere theatrale uitingen, gestoord affect, seksuele aanpassingsproblemen, provoceren, angst en afhankelijkheid), egoïstische karaktertrekken, obsessief-compulsieve stoornis en emotionele labiliteit (met veelal depressie). Geregeld wordt ook een combinatie met masochistische neigingen gezien. Daarnaast hebben deze patiënten vaker moeite met het onderdrukken van agressie en uiten emoties meer op somatische wijze. Het geheel aan gevonden psychopathologische afwijkingen is kenmerkend voor de borderline persoonlijkheidsstoornis.^{6,7} Traumatische jeugdervaringen kunnen eveneens een rol spelen.⁸

Therapie

De behandeling van GDS, waarbij fysieke oorzaken zijn uitgesloten, is gecompliceerd. Corticosteroiden, cytostatica, antibiotica, psychofarmaca en meer middelen zijn in allerlei combinaties geprobeerd. Geen enkele behandelingsmethode heeft tot nu toe veel effect gesorteerd.^{1,9} Geadviseerd wordt om tijdens gesprekken met de patiënt aandacht te besteden aan de psychosociale component van de ziekte. Hiernaast dienen niet-essentiële therapieën en somatische testen te worden ingezet, maar langzamerhand te worden verminderd (tweesporenbeleid). Deze optie lijkt de kans op acceptatie en genezing het grootst te maken.¹⁰ Hoewel GDS een diagnose *per exclusionem* is, kan tijdige onderken-

ning de patiënt veel onnodige therapieën besparen. Vanwege de geringe behandelopties is het belangrijk om fysieke stressfactoren als uitlokkende factor uit te sluiten. Deze zijn vaak te verhelpen, in tegenstelling tot de psychosociale oorzaken.

LITERATUUR

1. Ivanov OL, Lvov AN, Michenko AV, Kunzel J, Maysr P, Gieler U. Autoerythrocyte sensitization syndrome (Gardner-Diamond syndrome): review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(5):499-504.
2. Strunecka A, Krpejsova L, Palecek J, Macha J, Maturova M, Rosa L, et al. Transbilayer redistribution of phosphatidylserine in erythrocytes of a patient with autoerythrocyte sensitization syndrome (psychogenic purpura). *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1990;117(6):829-41.
3. Merlen JF. Ecchymotic patches of the fingers and Gardner-Diamond vascular purpura. *Phlebologie* 1987;40(2):473-87.
4. Lotti T, Benci M, Sarti MG, Teofoli P, Senesi C, Bonan P, et al. Psychogenic purpura with abnormally increased tPA dependent cutaneous fibrinolytic activity. *Int J Dermatol* 1993;32(7):521-3.
5. Ratnoff OD. Psychogenic purpura (autoerythrocyte sensitization): an unsolved dilemma. *Am J Med* 1989;87(3N):16N-21N.
6. Agle DP, Ratnoff OD, Wasman M. Studies in autoerythrocyte sensitization. The induction of purpuric lesions by hypnotic suggestion. *Psychosom Med* 1967;29(5):491-503.
7. Hallstrom T, Hersle K, Mobergen H. Mental symptoms and personality structure in autoerythrocyte sensitization syndrome. *Br J Psychiatry* 1969;115(528):1269-76.
8. Campbell AN, Freedman MH, McClure PD. Autoerythrocyte sensitization. *J Pediatr* 1983;103(1):157-60.
9. Settle EC, Jr. Autoerythrocyte sensitization successfully treated with antidepressants. *JAMA* 1983;250(13):1749-50.
10. Meeder R, Bannister S. Gardner-Diamond syndrome: Difficulties in the management of patients with unexplained medical symptoms. *Paediatr Child Health* 2006;11(7):416-9.

SAMENVATTING

Een patiënte ontwikkelt bij fysieke stress door een scabiesinfectie spontaan pijnlijke hematomen zonder hematologische laboratoriumafwijkingen. De diagnose *per exclusionem* is gardner-diamondsyndroom. Deze aandoening treft vrijwel uitsluitend vrouwen. De pathofysiologie lijkt multifactorieel. Onder meer het immuunsysteem en de borderline persoonlijkheidsstoornis spelen een rol. Deze casus toont aan dat fysieke oorzaken moeten worden uitgesloten omdat ze, anders dan psychosociale oorzaken, vaak behandelbaar zijn. Een tweesporenbeleid wordt geadviseerd om deze aandoening zowel somatisch als psychisch te benaderen.

TREFWOORDEN

gardner-diamondsyndroom – auto-erythrocytaire sensibilisatiesyndroom – psychogene purpura – painful bruising – scabiës

SUMMARY

A female patient with physical stress due to a scabies infection spontaneously developed painful hematomas without hematological laboratory changes. The diagnosis ‘per exclusionem’ is Gardner-Diamond syndrome. This illness almost exclusively affects women. The pathophysiology seems to be multifactorial. The immune system and borderline personality disorder play a role. This case shows the importance of excluding physical causes since they are often treatable, unlike psychological causes. A dual-approach, considering both somatic and psychological issues, is advised.

KEYWORDS

Gardner-Diamond syndrome – autoerythrocyte sensitization syndrome – psychogenic purpura – painful bruising – scabies.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

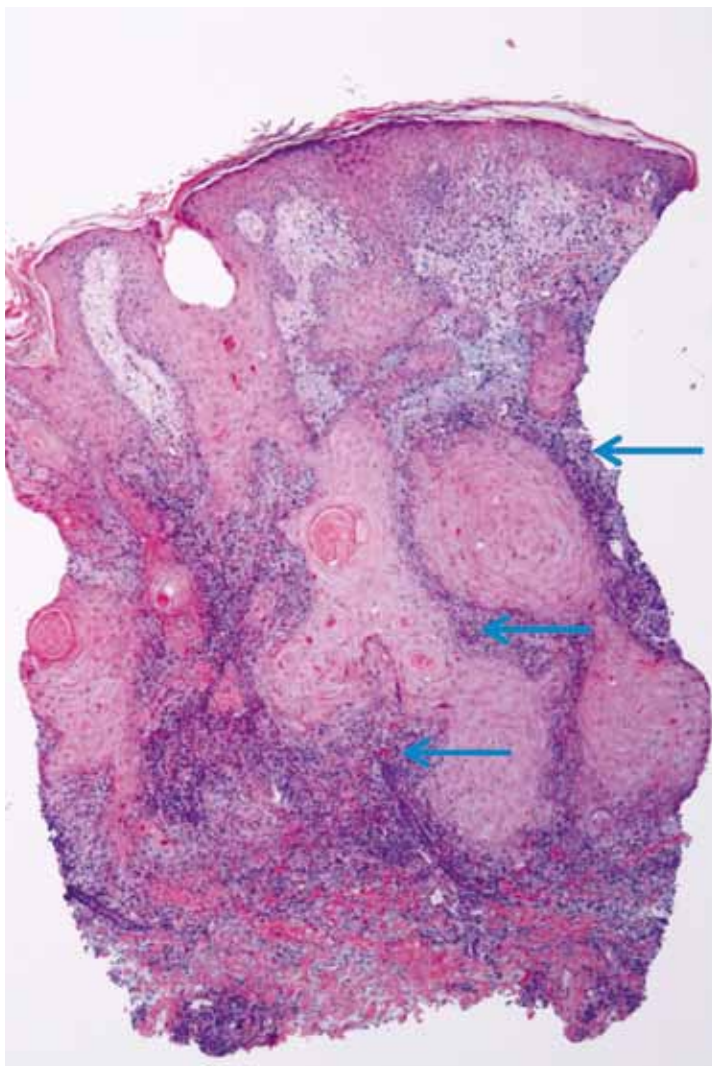
KENNISQUIZ

Dermatopathologie

P.K. Dikrama¹, T. Middelburg¹, A.M.R. Schrader², V. Noordhoek Hegt³

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
² Aios pathologie, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
³ Patholoog, afdeling Klinische Pathologie, Pathan/Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam en Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:
 P.K. Dikrama
 E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl



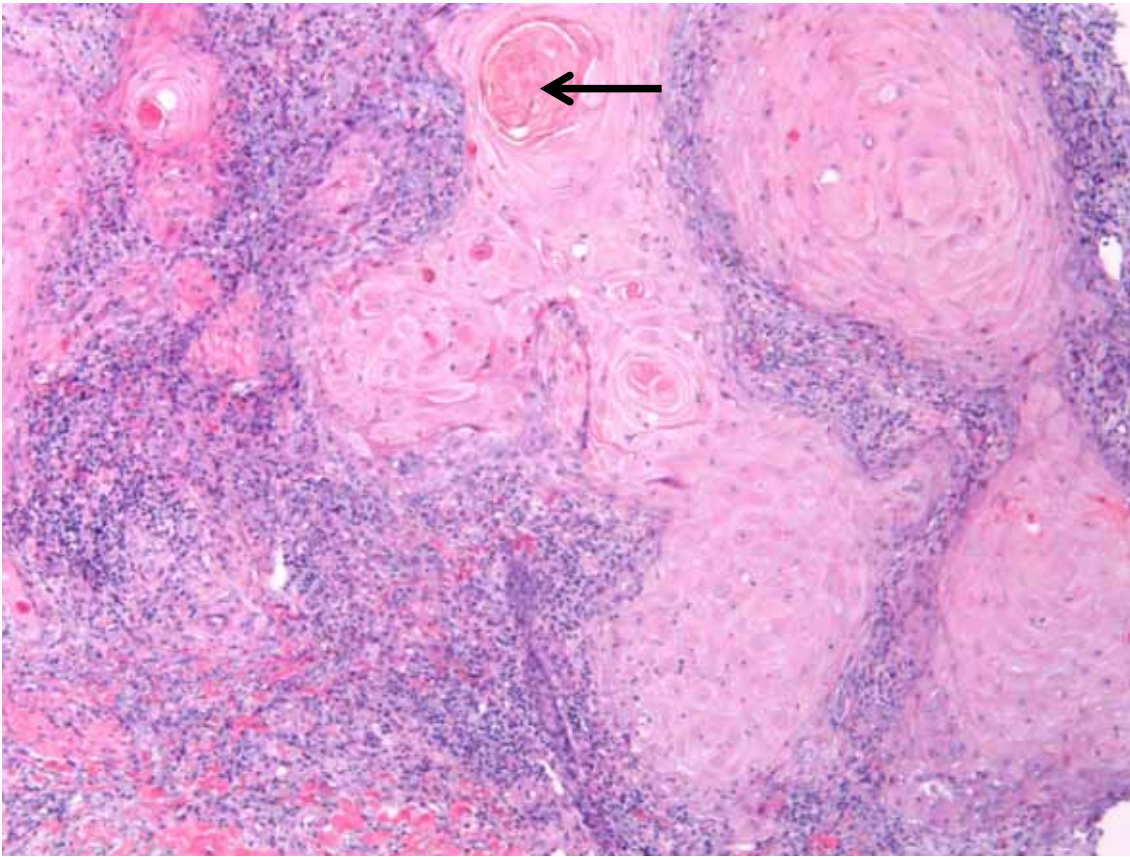
Figuur 1.

In de kennisquiz over dermatopathologie komen veel voorkomende dermatosen en huidtumoren aan bod. Om het accent te leggen op de histologie worden klinische gegevens niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel 'Van kliniek naar histologie' waarin de samenhang tussen kliniek en histopathologie wordt verklaard.

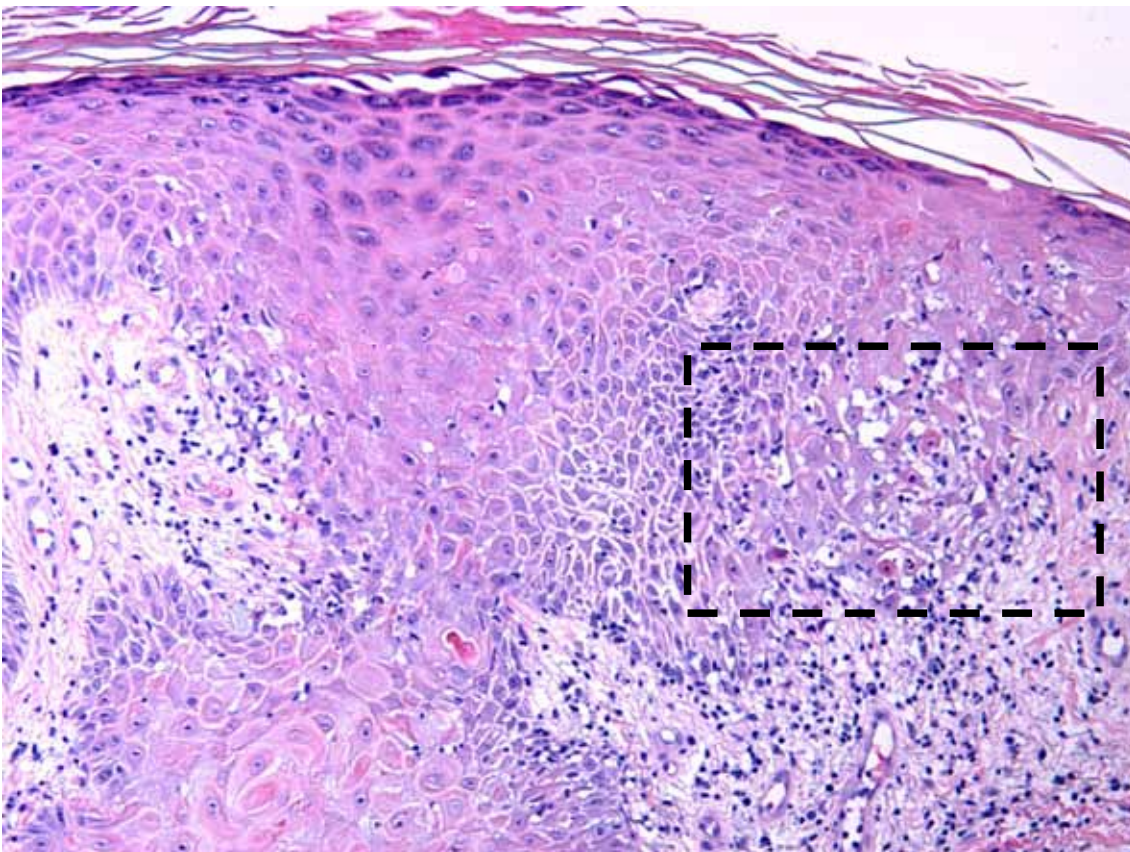
CASUS 14

- Dit is een afwijking uitgaande van cellen vanuit de (figuur 1):
 - epidermis
 - adnexen
 - dermis
 - subcutis
- Wat wordt aangegeven met de blauwe pijlen (figuur 1)?
 - dens perivascular en periadnexaal infiltraat
 - infiltraat bestaande uit atypische lymfocyten
 - reactief infiltraat bij de tumor
 - granulomateuze ontsteking
- Wat wordt aangegeven met de zwarte pijl (figuur 2)?
 - getromboseerd bloedvat
 - Civatte body
 - hoorncyste
 - corpus alienum met vreemdlichaamsreactie
- Wat wordt aangegeven in het kader (figuur 3)?
 - epidermotropisme van atypische lymfocyten
 - solaire elastose
 - keratinocyten met virale kenmerken
 - atypische keratinocyten met grensvlakontsteking
- De histologische bevindingen passen het meest bij:
 - geïrriteerde verruca seborrhoica
 - plaveiselcelcarcinoom
 - pseudo-epitheliomateuze hyperplasie
 - mycosis fungoïdes tumorstadium
 - geruptureerde epidermale cyste met vreemdlichaamsreactie
 - basaalcelcarcinoom

De antwoorden kunt u vinden op pagina 227.



Figuur 2.



Figuur 3.

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Honing

W.A. van Vloten

Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

Correspondentieadres:
Willem A. van Vloten
E-mail: w.a.vanvloten@wxs.nl

GESCHIEDENIS

Honing wordt vaak beschreven in de mythologie en in de geschiedenis van veel landen. In Griekenland, waar al bijen werden gehouden in de prehistorie zijn er veel mythen waarin honing wordt genoemd. Zoals het gebruik van nectar door de goden van de Olympus.

Het belang van honing voor mensen wordt ook genoemd in verschillende klassieke teksten van het oude Griekenland, zoals in de *Ilias* en *Odysee* van Homerus, maar ook in teksten van de filosofen Plato, Aristoteles en Democritus.

Hippocrates, 'de vader van de geneeskunst' benadrukte al dat de voedingswaarde en de waarde van honing als medicijn niet toevallig zijn. Eeuwen later namen de Romeinen de kunst van het bijenhouden over van de Grieken en brachten andere volkeren hiermee in aanraking. Omdat het houden van bijen zich heeft uitgebreid onder heel verschillende klimatologische omstandigheden is honing een belangrijke voedingsbron voor de mensheid geworden. Hoe belangrijk de rol van de imker is, blijkt uit de



Figuur 1. Een bij die suikers uit bloemen van de Manuka boom (*Leptospermum scoparium*) verzamelt voor de Manuka honing.

titelplaat van het boek *De naerstigen byen-houder* uit 1683, waarop te zien is hoe het overlijden van de bijenhouder aan de bijen wordt verteld.

EIGENSCHAPPEN

Antibacteriële werking

Manuka honing is het meest onderzocht op de antibacteriële werking. Manuka honing komt van bijen die suikers uit bloemen van de Manuka boom (*Leptospermum scoparium*) verzamelen. Deze boom is inheems in Nieuw-Zeeland en in Zuidoost-Australië (figuur 1). De bloemen zijn wit of soms rozerood van kleur. De Maori gebruikte de boom al als natuurlijk medicijn.

Antibacteriële eigenschappen van honing werden voor het eerst beschreven in 1892. De antibacteriële werking wordt toegeschreven aan gluconzuur en waterstofperoxide. Dat zijn omzettingproducten die de bij afscheidt in de voedersapklier onder invloed van het enzym glucoseoxidase.

Honing heeft een antibacteriële en antimycotische werking tegen onder meer *Pseudomonas aeruginosa*, stafylokokken, streptokokken, *E. coli*, *Candida albicans* en tegen de antibioticaresistente bacteriën meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en vancomycineresistente enterokokken (VRE).¹

Ontstekingsremmende werking

In klinische studies is waargenomen dat honing zorgt voor vermindering van ontsteking, oedeem en vochtafscheiding. Bij tweedegraadsbrandwonden neemt de blaarvorming direct af, waardoor de pijn vermindert.

Stimulering van weefselgroei

Ten eerste wordt door waterstofperoxide, dat in lage concentraties wordt gevormd, de angiogenese en groei van fibroblasten gestimuleerd. Ten tweede wordt een wond door honing (pH 3-4) verzuurd. Bij deze lage pH geeft hemoglobine meer zuurstof af.

Geurneutraliserende werking

Onaangename wondgeuren worden veroorzaakt door ammonia, aminen en zwavel, die bacteriën produceren bij het afbreken van aminozuren uit serum en dode cellen.

Bacteriën kunnen in een wond door toevoeging van honing (met een hoog suikergehalte) suikers verbranden in plaats van aminozuren. Hierbij wordt geurloos melkzuur gevormd.

GEBRUIK IN DE DERMATOLOGIE

In-vitrostudies toonden French et al. aan dat honing achtmaal sterker werkt tegen coagulase-negatieve stafylokokken dan als de bacterieremming veroorzaakt door de osmolariteit alleen.²

“De werkzame eiwitten in honing worden in het lichaam snel afgebroken, dus honing eten om van een infectie af te komen, werkt niet, op de huid smeren kan wel”, aldus Kwakman in zijn proefschrift.³

Vandamme et al. beschrijven in een meta-analyse van 55 studies de rol van honing bij de behandeling van brandwonde en ulcera. In alle studies leek honing een stimulerend effect op de wondgenezing te hebben. In de studies gaf honing ook vermindering van de ontsteking, de geur en de pijn. Helaas hadden vele studies methodologische tekortkomingen.⁴

In een meta-analyse van 25 trials (totaal 2987 personen) geven Jull et al. de resultaten weer van het effect van honing op de wondgenezing bij verschillende soorten acute en chronische ulcera. Bij acute brandwonden, zowel partiële als full-thickness, zou honing de wondgenezing vertragen vergeleken met excisie en transplantatie.

Bij chronisch veneuze ulcera geeft honing overigens geen significante versnelling van de wondgenezing.⁵ Ook Molan beschrijft in zijn overzichtsartikel het positieve effect van honing op de wondgenezing.⁶ Dat honing ook effect heeft bij intertrigineus eczeem van de grote plooiën toonden Nijhuis en Houwing aan in een studie bij 31 patiënten. Zij vergeleken zinkoxidezalf met honingzalf in een links-rechtsstudie. Beide behandelingen waren effectief. Honingzalf gaf meer vermindering van de jeuk.⁷ Subrahmanyam behandelde 104 patiënten met oppervlakkige brandwonden en vergeleek het effect van honing met die van zilverulfadiazinegazen. Behandeling met honing leidde in 91% tot steriele wonden ten opzichte van 7% in de groep behandeld met zilverulfadiazine. Gezond granulatiweefsel werd eerder gezien in de honinggroep: 7,4 versus 13,4 dagen. Van de wonden behandeld met honing

genazen 87% binnen 15 dagen tegen 10% in de controlegroep.⁸

In een experimentele links-rechtsstudie bij varkens toonden du Pont et al. de genezende werking van honing aan bij kunstmatig veroorzaakte brandwonden. Honing werd vergeleken met suikerpasta van dezelfde osmolariteit. Behandeling met honing gaf in 6 weken genezing zonder bijwerkingen. In de groep behandeld met suikerpasta ontstonden uitgebreide ontstekingsinfiltraten.⁹

CONCLUSIE

Over de rol van honing bij de wondgenezing wordt wisselend geoordeeld. Naast zeer positieve onderzoeksresultaten zijn er ook twijfels. Helaas zijn er geen dubbelblind gerandomiseerde studies beschreven. Toch kan honing wellicht een rol spelen bij de behandeling van ulcera van de huid naast andere methoden. Het is een veilig middel zonder bijwerkingen.



LITERATUUR

1. Eilders M, Zwage S. Honing. *De bij als wondgenezer. Pharma Selecta* 2003, nr. 17.
2. French VM, Cooper RA, Molan PC. The antibacterial activity of honey against coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:228-31.
3. Kwakman PHS. *Thrombocidins and honey: mechanisms of action and optimization of antimicrobial activity. Proefschrift Universiteit van Amsterdam, 1 juli 2010.*
4. Jull AB, Walker N, Deshpande S. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD005083. doi:10.1002/14651858.CD005083.pub3.
5. Vandamme L, Heyneman A, Hoeksema H, et al. Honey in modern wound care: A systematic review. *Burns* 2013. pii: S0305-4179(13)00197-6. doi: 10.1016/j.burns.2013.06.014. [Epub ahead of print]
6. Molan PC. Potential of honey in the treatment of wounds and burns. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:13-9.
7. Nijhuis WA, Houwing RH, Zwet WC van der, et al. A randomised trial of honey barrier cream versus zinc oxide ointment. *Br J Nurs* 2012;21(22):9-10,12-3.
8. Subrahmanyam M. Topical application of honey in the treatment of burns. *Br J Surg* 1991;78:497-8.
9. Pont JS du, Ahmed K, Karim R, et al. Honing: lokaal therapeutikum zonder bijwerkingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:982-4.

QUIZ

Dermatoscopie

A.M. Huibregtse¹, N.A. Kukutsch²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² 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 heeft u voornamelijk gepigmenteerde /melanocytaire dermatoscopische afwijkingen beoordeeld in de quiz. In deze nieuwe reeks van tien quizcasus 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 kunt u vinden op pagina 228.

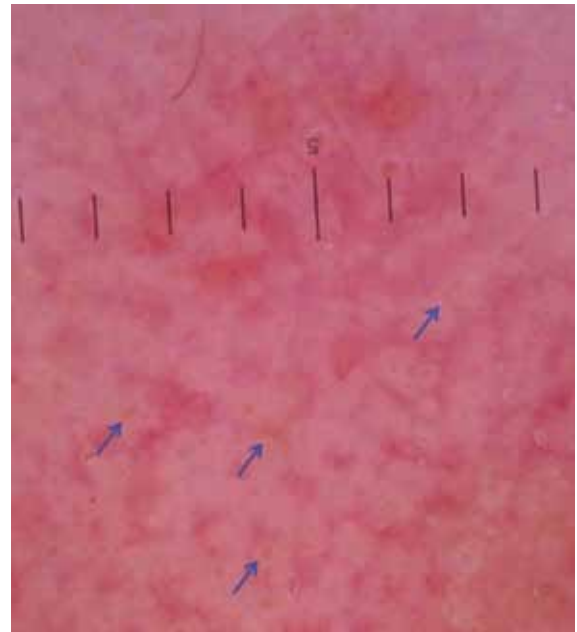
CASUS 5

Vraag 1. Welk type patroon is op deze dermatoscopiefoto herkenbaar?

- Strawberrypatroon
- Vingerafdrukpatroon
- Atypisch vaatpatroon
- Starburstpatroon
- Cobblestonepatroon



Figuur 1.



Figuur 2.

Vraag 2. Welke dermatoscopische structuur is zichtbaar bij de blauwe pijltjes?

- Pseudonetwerk
- Folliculaire openingen met keratinepropje
- Pseudohoorncysten
- Vaatkluwens
- Blotches

Vraag 3. Welke van de onderstaande therapeutische/diagnostische opties zou u kiezen?

- Excisie met 2 mm marge
- Excisie met 3 mm marge
- 3 mm biopt uit de rand
- Cryotherapie
- Hydrocortisoncrème

Vraag 4. Wat is uw diagnose?

- M. Bowen
- (Amelanotisch) melanoom
- Keratoacanthoom
- Plaveiselcelcarcinoom
- Basaalcelcarcinoom
- Aktinische keratose
- Verruca seborrhoïca
- Folliculitis
- Eczeem nno

VERENIGING

BESTUUR

Landelijke huidkankerdag: zien en gezien worden

Yvette Assen

Lid bestuur NVDV

Hoe vaak ziet u een patiënt op het spreekuur bij wie een huidmaligniteit is geëxideerd zonder dat een dermatoloog is geconsulteerd? Onlangs zag ik een mevrouw (zelf verpleegkundige) die een chirurg had bezocht voor een basaalcelcarcinoom op haar arm. Na een eerste irradicale excisie volgde een re-excisie met, zo stond vol trots in het ok-verslag, een centimeter marge en meenemen van de fascie. Blijkbaar is het nog niet vanzelfsprekend dat iedere patiënt met een huidmaligniteit eerst de dermatoloog bezoekt alvorens een behandeling plaatsvindt. Zo hebben de meeste dermatologen ook wel patiënten op het spreekuur met meerdere littekens na excisie verrucae seborrhoeicae en naevi door collega-specialisten.

De NVDV heeft sinds kort een PR-commissie die per jaar twee thema's in de spotlight zet. Het eerste thema is huidkanker. Het moet voor alle betrokkenen (patiënten, huisartsen, collega-specialisten enzovoort) duidelijk zijn dat de dermatoloog centraal staat bij de behandeling van huidkanker. Die boodschap stelt de PR-commissie centraal rond de volgende huidkankercampagnedag op 17 mei.

De dermatoloog heeft het meest getrainde oog om een maligniteit te onderscheiden van een benigne afwijking. Vervolgens zijn we ook goed in staat om het gros zelf te behandelen.

Hoe versterken we het beeld dat wij de regisseur en in grote mate ook de behandelaar zijn van huidmaligniteiten? Ten eerste door te zorgen dat we die

moelijke excisie niet doorsturen naar de plastisch chirurg maar de ingreep zelf doen of laten doen door een ervaren collega-dermatoloog. Binnen elke vakgroep/maatschap verwacht je dan een chirurgisch vaardig iemand. Dit betekent dat we ook in de opleiding meer op de chirurgische vaardigheden moeten inzetten dan de 2-4 maanden die daar nu voor staan.

Ten tweede zullen we de indicaties scherp moeten stellen. Voor nieuwe middelen zoals vismodegib maar ook voor de mohschirurgie. Over de indicatie van mohschirurgie kunnen we met elkaar discussiëren. Als het aanbieden van mohschirurgie maar niet afhankelijk is van het feit of we de techniek in huis hebben. Als we de indicatie voor mohschirurgie te nauw stellen, doen we patiënten tekort. Als we de indicatie te ruim nemen, zal de zorgverzekeraar (niet langer) met ons afrekenen.

De landelijke 'Check jij je huid' dag op 17 mei wordt dit jaar voor het eerst mede georganiseerd door de domeingroep oncologie. Het is een goede gelegenheid om het publiek de rol van de dermatoloog te laten zien. De huidkankerdag is bij uitstek een kans om patiënten te laten zien dat ze als eerste bij de dermatoloog moeten zijn.

Het bestuur wil met een vernieuwd PR-beleid de samenleving laten zien wat de dermatoloog aan zorg kan bieden. De huidkankerdag neemt een centrale plek in bij de PR-campagne rond dit onderwerp. Hoe meer leden zich hiervoor inzetten des te beter kunnen we anderen overtuigen dat bij huidkanker de dermatoloog gezien moet worden.

Geschiedenisnieuws

A. Glastra

Secretaris van de Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

Correspondentieadres:

Auguste Glastra

E-mail: auguste.glastra@gmail.com

Enkele leden van de werkgroep geschiedenis hebben op 13 december 2013 de 7e Domus Dag bezocht, gewijd aan de medische geschiedenis. Het thema was: De medische studie, terugblik op een halve eeuw. De veranderingen in de structuur van de medische studie werden geschetst, op zich al een historisch boeiend onderwerp. Ontwikkelingen in de opleiding tot arts werden geanalyseerd, zoals het Maastrichts onderwijsmodel. Vele herinneringen werden opgeroepen bij de films en verhalen over coryfeeën in de geneeskunde, zoals Borst en Boerema. De beroemde keukenstoel uit de collegezaal van Borst in het Binnengasthuis stond pontificaal op het sprekerspodium.

Aan het einde van deze boeiende dag is bekend gemaakt dat onlangs de Nederlandse Vereniging voor Medische Geschiedenis is opgericht. Dit is van belang voor allen die de medische geschiedenis ter harte gaat. De doelstellingen zijn: het verspreiden van kennis van de medische geschiedenis, het verzorgen van onderwijs en bijscholing, het stimuleren van wetenschappelijk onderzoek en van belangstelling voor het medisch cultureel erfgoed, en ten slotte het bevorderen van verantwoord archiefbeheer. Alle informatie is te vinden op www.nvmg.nl en het lidmaatschap kost slechts € 35,- per jaar. Een aantal leden van onze werkgroep heeft op 30 januari 2014 een bezoek gebracht aan de Stichting Centrum Medisch Erfgoed, gevestigd te Urk. In dit centrum is een collectie medisch historisch materiaal bijeen-



Figuur 1. Het kennis- en documentatiecentrum voor medische geschiedenis te Urk. Professor Mart van Lieburg geeft uitleg aan de werkgroep geschiedenis van de NVDV (januari 2014).



Figuur 2. Auguste Glastra, secretaris werkgroep geschiedenis NVDV, in het kennis- en documentatiecentrum voor medische geschiedenis te Urk (januari 2014).

gebracht, die begonnen is door prof. dr. M.L. van Lieburg. Inmiddels zijn er meerdere collecties toegevoegd, onder andere die van het Koninklijk Instituut voor de Tropen. De hoeveelheid documentatie is gigantisch. Dit leesmuseum is een paradijs voor onderzoekers. Informatie is te vinden via www.mgnportaal.nl of via e-mailadres scme@medischegeschiedenis.nl. De Stichting Centrum Medisch Erfgoed is op allerlei manieren te steunen, door schenking van boeken of tijdschriften, een financiële bijdrage of vrijwilligerswerk. Onlangs is een website gelanceerd, www.mgnportaal.nl. Doel van het portaal is documentatie en inventarisatie van de geschiedenis, geschiedbeoefening en activiteiten op het terrein van de geschiedenis van de geneeskunde, farmacie, tandheeskunde, diergeneeskunde en verpleegkunde in Nederland en zijn voormalige koloniën. Het portaal (een website), nog in opbouw, geeft toegang tot historische gegevens van onder andere wetenschappelijke verenigingen en universiteiten. Participanten in het portaal zijn de Nederlandse Vereniging voor Medische Geschiedenis (NVMG) en de Stichting Centrum Medisch-Historische Documentatie en Medisch Erfgoed te Urk. Onze werkgroep beraadt zich nu op de mogelijkheden tot deelname.

Ten slotte zijn er regelmatig cursussen op het gebied van de medische geschiedenis. Er is reeds een cursus gestart, maar via een e-mail aan m.vd.hoef@nvvh.knmg.nl kunt u vragen of er nog plaats is bij de volgende modules van deze cursus en wanneer de volgende cursus start.

De werkgroep gaat onverdroten verder met activiteiten, ook voor de komende EADV in Amsterdam. Heel graag krijgen we van u, dermatologen en artsen in opleiding tot dermatoloog, feedback op ons werk. Vragen en wensen op medisch historisch gebied zijn welkom.

Afscheid van twee boegbeelden van de dermatologie

R. Hoekzema

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VUmc en AMC, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Prof. dr. Rick Hoekzema
E-mail: r.hoekzema@vumc.nl*

Op vrijdag 10 januari vond aan de Vrije Universiteit in Amsterdam een wetenschappelijk symposium plaats ter gelegenheid van het afscheid van prof. dr. Th. M. (Theo) Starink en dr. T.J. (Tom) Stoof. In een goed gevuld auditorium volgden meer dan tweehonderd dermatologen, (oud-)assistenten, (oud-)collega-specialisten van andere disciplines en bevriende relaties het wetenschappelijk programma en de feestelijke afsluiting. De grote opkomst, excellente sprekers en plezierige sfeer maakten van deze dag een bijzondere ervaring voor beide coryfeeën en alle aanwezigen.

Na een welkomstwoord door afdelingshoofd prof. dr. Rick Hoekzema werd het wetenschappelijk programma geopend door collega Colette van Hees uit het Rotterdamse Erasmus MC. Op interactieve wijze gaf zij een overzicht van de diverse, soms moeilijk te herkennen, klinische beelden binnen de vulvopathologie en benadrukte het belang van het multidisciplinair vulvaspreekuur samen met de gynaecoloog. Vervolgens lichtte reumatoloog dr. Alexandre Voskuyl (VUmc) in zijn presentatie de meerwaarde toe van een andere multidisciplinaire activiteit: de polikliniek voor auto-immuunziekten op het grensvlak van dermatologie en reumatologie. Dit spreekuur is in het VUmc al jaren succesvol, onder gezamenlijke supervisie van Tom Stoof en hem zelf.

Internist-hematoloog dr. Otto Visser (VUmc) hield een leerzame presentatie over de organisatie rond allogene stamceltransplantaties bij hematologische maligniteiten, van de complexe logistiek rond



Figuur 1. Theo Starink en Tom Stoof voor het VUmc.

donorscreening tot de aanpak bij graft versus host-ziekte en de rol hierbij van de dermatoloog. Het ochtendprogramma werd afgesloten door prof. dr. Peter van de Kerkhof uit het UMC St Radboud te Nijmegen, met een lezing over verleden, heden en toekomst van de behandeling van psoriasis. Met zijn pleidooi voor *personalized medicine* bij de therapie van ernstige psoriasis hield hij de aandacht van het gehoor vast, ondanks het lonkend lunchbuffet.

Het middagprogramma werd geopend door prof. dr. Maarten Vermeer uit het LUMC te Leiden, zelf opgeleid in het VUmc en befaamd expert op het gebied van cutane lymfomen. Hij hield een fraaie voordracht over het belang voor de dermatologische diagnostiek van clinicopathologische correlaties. Voor de correcte diagnose van veel huidaandoeningen is voor de clinicus kennis van de histopathologie en van de relatie tussen microscopie en macroscopie onontbeerlijk. Meer dermatologen dan nu het geval is, zouden zich moeten bekwamen in de dermatopathologie, om een vruchtbare dialoog te kunnen aangaan met hun patholoog.

Hierna nam prof. dr. Maurice van Steensel uit Maastricht (MUMC) het gehoor mee op een boeiende reis door het verleden van de geneeskunde, met speciale aandacht voor de betekenis van 'metabellita', de leer der veranderingen. Dankzij observaties van briljante geleerden uit vorige eeuwen ten aanzien van veranderingen (in het menselijk lichaam) beschikken wij over de enorme kennis van nu. Als voorbeeld noemde Van Steensel onder andere de ontdekker van de bloedsomloop, William Harvey.

Prof. dr. Peter Steijlen, eveneens uit het MUMC, gaf een voordracht over mozaïcisme in de genodermatologie. Hij memoreerde het feit dat Theo Starink al in 1981 een mozaïek van de ziekte van Darier (*keratosis follicularis*) publiceerde: deze *Acantholytische en dyskeratotische epidermale naevus* werd internationaal bekend als 'de naevus (of het hamartoom) van Starink'. Op humoristische wijze trakteerde Steijlen het gehoor op een scala aan segmentale syndromen en maakte duidelijk dat mozaïcisme een universeel fenomeen is: van de gestreepte (*brindle*) boxer van de buurman tot de bloesem aan de bomen van zijn eigen oprijlaan. Het wetenschappelijk deel werd afgesloten door opleidingswetenschapper en gynaecoloog prof. dr. Fedde Scheele (VUmc en St Lucas Andreas ziekenhuis Amsterdam, tevens vicevoorzitter van het CGS, het College Geneeskundige Specialisten) met een lezing over medisch specialisten voor de toekomst. Hij zette het gehoor duidelijk aan het denken met zijn stelling dat iedereen die betrokken is bij de scholing van toekomstige medische specialisten zich moet afvragen in hoeverre de huidige opleiding nog aansluit bij de ontwikkelingen in de gezondheidszorg.

Na het wetenschappelijk deel van het symposium lichtte Rick Hoekzema het 'Tijdperk TS/TS' toe, beginnend met de in-jaren-oudste éminence grise, Tom Stoof. Na een cum laude afgeronde studie



Figuur 2. Tom Stoof.

schei- en natuurkunde aan de VU promoveerde hij in 1974 op de biosynthese van ribosomaal RNA. Een loopbaan in de basale wetenschap lag voor de hand en hij werd aangesteld als hoofdonderzoeker bij de afdeling Experimentele Pathologie van de Medische Faculteit te Rotterdam, het huidige Erasmus MC. Daar deed Tom 10 jaar lang onderzoek aan viraal-geïnduceerde leukemieën bij muizen en publiceerde onder andere in *Nature*. Tussen de experimenten door studeerde hij in Rotterdam geneeskunde en behaalde zijn artsexamen (wederom) cum laude. Hij koos daarna voor de dermatologie en werd opgeleid in het AZVU (Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit, later VUmc), aanvankelijk door professor van Dijk en de laatste twee jaar door diens opvolger, Theo Starink. Aansluitend bleef Tom tot eind 2012 aan de afdeling verbonden als staflid, chef de policlinique en plaatsvervangend opleider. Hij was populair bij collega-stafleden, arts-assistenten en andere medewerkers (en daarnaast de persoonlijke 'hof-dermatoloog' van het halve ziekenhuis). In 2014 blijft Tom aan het VUmc verbonden voor het vulvaspreekuur via de afdeling gynaecologie. Zijn dankwoord na afloop van het symposium was doorspekt met zijn karakteristieke droge humor en culmineerde in toenemende lachsalvo's van het gehoor.

Theo Starink is meer dan 40 jaar in dienst geweest van het VUmc. Na zijn studie geneeskunde aan de VU kwam hij in 1973 als 25-jarige in opleiding bij professor Van Dijk en werd aansluitend, nog voor zijn 30^e jaar, benoemd tot chef de policlinique. In 1986 promoveerde hij op het coudensyndroom en andere genetisch bepaalde haarfollikeltumoren, en het daaropvolgende jaar werd hij opleider. Weer een jaar later, in 1988, volgde zijn benoeming tot hoogleraar-afdelingshoofd, een functie die hij tot 2000 invulde in samenwerking met prof. dr. Rein Willemze. Na diens vertrek naar Leiden bleef Theo Starink afdelingshoofd tot 2012 en opleider tot 2014. Hij wordt landelijk beschouwd als één van de beste klinici en leidde in de loop van de jaren meer dan 50 dermatologen op, waarvan het merendeel bij het symposium aanwezig was. Maar ook de rest van het dermatologenbestand is mede door hem

geschoold, dankzij zijn jarenlange betrokkenheid bij het landelijk cursorisch onderwijs. Na het volgen van Martin Brownstein's befaamde *Skin Pathology Course* in Amerika in 1983 was in Theo Starink bovendien de passie voor de dermatopathologie ontbrand, waarna hij zich in rap tempo ontwikkelde tot landelijke autoriteit en vraagbaak. Met ingang van zijn emeritaat heeft Theo het opleiderschap overgedragen aan dr. Marjolein Wintzen, maar hij blijft aan de afdeling verbonden voor de dermatopathologie en het meebeoordelen van complexe patiënten. Vanwege zijn grote verdiensten voor de Nederlandse dermatologie ontving hij tijdens het symposium uit handen van de loco-burgemeester van Amstelveen de koninklijke onderscheiding Officier in de Orde van Oranje-Nassau. In zijn dankwoord, gelardeerd met door hem zelf prachtig gefotografeerde beeldhouwwerken, ging hij in op het belang van 'vormen en gevormd worden'. Van zijn liefde voor de morfologie, het (be)kijken en begrijpen wat men ziet, hoopt hij samen met zijn echtgenote nog lang te kunnen genieten door het bezoeken van musea en fotograferen.

Na afloop van het symposium (mogelijk gemaakt dankzij steun van Abbvie, Galderma, Janssen, LEO Pharma, MSD en Pfizer) volgde een druk bezochte



Figuur 3. Theo Starink ontvangt een koninklijke onderscheiding van loco-burgemeester Herbert Raat.

receptie. Daar werden de beide jubilarissen begroet door een lange rij (oud-)collega's en andere bekenden en namen cadeaus in ontvangst. De dag werd in het Amsterdamse restaurant Breitner afgesloten met een diner voor naaste familie, stafleden, arts-assistenten en sprekers.



Figuur 4. Dermatologen, (oud-)assistenten, (oud-)collega-specialisten van andere disciplines en bevriende relaties volgen met belangstelling het wetenschappelijk symposium in het auditorium van het VUmc.

Foto's bij dit artikel: Paul Starink.

PROMOTIE

De epidemiologie, de diagnose en het management van voedselallergie

T.M. Le

Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

Dr. T.M. Le

Afdeling Dermatologie/Allergologie

HPN G02.124

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500

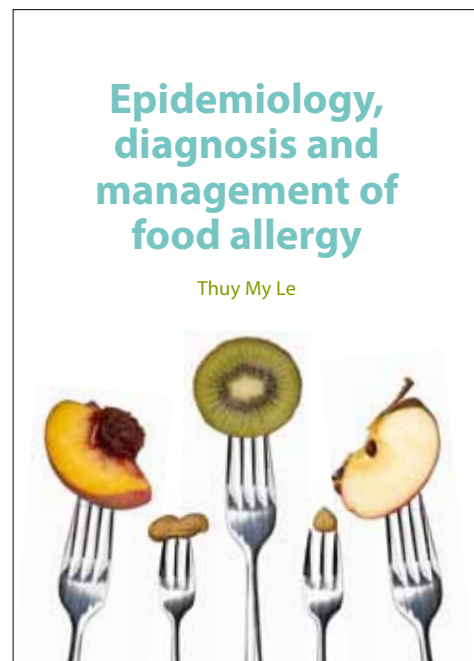
3508 GA Utrecht

E-mail: t.t.m.le-5@umcutrecht.nl

Op 27 november promoveerde Thuy-My Le aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift getiteld *Epidemiology, diagnosis and management of food allergy*. Haar promotor was prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen en haar copromotoren waren dr. A.C. Knulst en dr. E. van Hoffen. In het proefschrift zijn verschillende aspecten van voedselallergie onderzocht: de epidemiologie, diagnose en behandeling. In dit artikel wordt een samenvatting van het proefschrift gegeven.

EPIDEMIOLOGIE VOEDSELALLERGIE IN NEDERLAND

Het proefschrift beschrijft de prevalentie van zelfgerapporteerde klachten op voedingsmiddelen in een aselechte steekproef van een Nederlandse stedelijke populatie (stad Utrecht). Er werd in het onderzoek gefocust op 24 vooraf geselecteerde voedingsmiddelen. Dit zijn voedingsmiddelen waarvan verwacht werd dat ze de meeste voedselallergische reacties zouden veroorzaken en het bevat de meeste voedingsmiddelen die ook verplicht moeten worden gemeld op het etiket als ze als ingrediënt worden gebruikt. De prevalentie van zelfgerapporteerde reacties op voedsel was hoog in Nederlandse volwassenen en kinderen: respectievelijk 25% en 17% voor alle voedingsmiddelen en 11% en 10% voor de 24 geselecteerde voedingsmiddelen. De prevalentie van een waarschijnlijke voedselallergie (suggestieve symptomen en positief IgE voor een van



geselecteerde voedingsmiddelen) was een stuk lager, respectievelijk 4,1% voor volwassenen en 2,3% voor kinderen. De prevalentie van voedselallergie zoals bevestigd met dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie was bij volwassenen 3,2%.¹ Bij zowel volwassenen als kinderen (7-10 jaar) waren fruit (appel, kiwi, perzik), noten (walnoot, hazelnoot) en pinda's de meest voorkomende oorzaak van voedselallergie. Het is opmerkelijk dat voor pinda's een groter percentage kinderen symptomen rapporteerde en gesensibiliseerd was in vergelijking met volwassenen. Omdat de meeste personen niet over een pinda-allergie heen groeien, kan dit een indicatie zijn dat de prevalentie van pinda-allergie toeneemt.¹

Er werd ook onderzocht of de prevalentie van zelfgerapporteerde klachten op voedingsmiddelen verschillend was ten aanzien van etniciteit en geslacht. De prevalentie van zelfgerapporteerde klachten op voedingsmiddelen in allochtonen was even hoog als

in Nederlandse autochtonen. Gezien de stijgende aantallen immigranten naar westerse landen, is het voor artsen van belang om zich er bewust van te zijn dat klachten van voedsel ook een veelvoorkomend probleem is in deze groep. Wat betreft geslacht: de prevalentie van klachten op voedsel was hoger in jongens dan in meisjes, terwijl bij volwassenen het omgekeerde werd gezien. De reden voor deze verandering na de puberteit kan te maken hebben met een verandering in geslachtshormonen.¹

In het proefschrift werden ook de potentiële verschillen in voedselallergie tussen individuen uit de algemene bevolking en patiënten van de polikliniek van een tertiair ziekenhuis onderzocht. Verrassend genoeg bleek de aard van voedselallergie (ernst, sensibilisatie en uitkomst van provocatietest) bij patiënten die gezien worden in de polikliniek van een tertiair ziekenhuis niet verschillend te zijn van die in de algemene populatie.¹

FRUIT-, NOTEN- EN PINDA-ALLERGIE

Pinda's, noten en fruit zijn frequente oorzaken van voedselallergie in westerse landen. Hoewel aangenomen wordt dat pinda's en noten vaker ernstige reacties veroorzaken dan fruit, is dit niet eerder binnen één patiëntenpopulatie onderzocht. Dit werd in het proefschrift onderzocht. Het percentage ernstige symptomen (respiratoire of cardiovasculaire klachten) in patiënten met een pinda-, noten- en fruitallergie was respectievelijk 47%, 39% en 31% voor respiratoire klachten en 11%, 5,0% en 3,4% voor cardiovasculaire klachten. Dus, hoewel pinda's en noten vaker ernstige symptomen veroorzaakten dan fruit, waren ernstige reacties voor fruit niet zeldzaam.² Hazelnoot en appel zijn in Europa de meest voorkomende oorzaak van voedselallergie. In Noord-Europa zijn de symptomen meestal mild en geassocieerd met kruisreactiviteit met het berkenpollenallergeen Bet v 1 (*pathogenesis-related 10-eiwit* (PR-10-eiwit)). In mediterrane landen zijn symptomen meestal ernstiger en gerelateerd aan *lipid transfer protein* (LTP). In het proefschrift werd de sensibilisatie voor PR-10-eiwitten en LTP tussen Nederlandse patiënten met een anafylactische reactie op hazelnoot en appel vergeleken met Nederlandse patiënten die een milde reactie hierop hadden. Alle appelallergische patiënten, zowel de patiënten met een milde reactie als de patiënten met een anafylactische reactie, waren gesensibiliseerd voor PR-10-eiwitten maar niet voor LTP. Echter, de anafylactische hazelnootallergische patiënten vertoonden niet zo'n duidelijk sensibilisatiepatroon: sommige herkenden zowel PR-10-eiwitten als LTP, andere herkenden alleen LTP of alleen PR-10-eiwitten en weer andere herkenden geen van beide. Dit geeft aan dat bij Nederlandse volwassenen PR-10-eiwitten en LTP niet voorspellend zijn voor de ernst van appel- en hazelnootallergie.³

Veranderde eetgewoonten kunnen een rol spelen in de ontwikkeling van voedselallergie. Een voorbeeld hiervan is kiwiallergie. Kiwi is relatief recent geïntroduceerd op de Europese markt, wordt inmiddels

veel geconsumeerd en is tegenwoordig een van de meest voorkomende oorzaken van voedselallergie. De klinische manifestatie van kiwiallergie en het patroon van IgE-herkenning voor verschillende kiwiallergenen werd onderzocht in kiwiallergische patiënten verspreid over Europa. 24% van de patiënten had een ernstige kiwiallergie (spreiding over Europa: 18% tot 59%). Sensibilisatie voor het stabiele allergeen Act d 1 en het hebben van een kiwiallergie in IJsland waren de twee factoren die onafhankelijk gerelateerd waren aan een ernstige kiwiallergie.⁴ Door middel van huidpriktesten en voedselprovocaties werd ook onderzocht of er een verschil in allergeniciteit was tussen verschillende kiwisoorten. Twee kiwisoorten, namelijk de veel geconsumeerde gele kiwi (Hort16A) en een nieuw verkrijgbare groene kiwisoort (Summer 3373) bleken minder allergeen dan de nu meest geconsumeerde groene kiwisoort (Hayward). Dit zou mogelijk een veilig alternatief zijn voor patiënten met een kiwiallergie.⁵

DIAGNOSTIEK VAN VOEDSELALLERGIE

Voor het diagnosticeren van voedselallergie kan er gebruik gemaakt worden van huidpriktesten en bloedonderzoek, waarbij het specifiek IgE voor het desbetreffende voedingsmiddel wordt gedetecteerd. De gouden standaard voor het diagnosticeren van een voedselallergie is de dubbelblinde placebocontroleerde voedselprovocatie. De dubbelblinde placebocontroleerde voedselprovocatie is duur, tijdrovend, belastend voor patiënten en vraagt om een gespecialiseerde ziekenhuissetting. In de praktijk wordt daarom de diagnose voedselallergie vaak gesteld op basis van een grondige anamnese en bepalen van specifiek IgE. In dit proefschrift werd gevonden dat in de algemene bevolking orale



Figuur. Thuy-My Le met haar promotor prof. dr. Carla Bruijnzeel-Koomen.

allergieklasten en pollenallergie geassocieerd zijn met een klinisch relevante sensibilisatie voor voedsel. Deze twee criteria zouden behulpzaam kunnen zijn in het besluit bij wie het nuttig zou zijn om IgE-testen te verrichten en te verwijzen naar een allergiecentrum. Met name orale allergieklasten waren sterk gerelateerd aan een waarschijnlijke voedselallergie.¹

Het gebruik van allergeencomponenten in de diagnostiek van voedselallergie, de zogenoemde *component resolved diagnosis*, kan de diagnostische waarde verhogen en kan behulpzaam zijn bij het voorspellen van de ernst. Dit is wel afhankelijk van het voedingsmiddel en geografische invloeden. Zo werd in dit proefschrift aangetoond dat door het gebruik van een panel van zes kiwiallergenen in de ImmunoCAP, de diagnostische waarde steeg naar 65%, vergeleken met 20% voor huidpriktesten en 46% voor ImmunoCAP met kiwi-extract.⁴ Ook voor andere voedingsmiddelen, zoals hazelnoot, kers en selderij, is in de literatuur aangetoond dat *component resolved diagnosis* de diagnostische sensitiviteit verbetert.⁶⁻⁸ Een ander voordeel bij gebruik van allergeencomponenten is dat het in sommige gevallen de ernst van de voedselallergie kan voorspellen. Zo werd bij kiwiallergie gevonden dat Act d r gerelateerd was aan een ernstige kiwiallergie.⁴

BEHANDELING VAN (ACUTE) VOEDSELALLERGISCHE REACTIES DOOR PATIËNTEN, HUISARTSEN, SEH EN SCHOLEN

Voedselallergie is een van de belangrijkste oorzaken van anafylaxie en daarom is het belangrijk dat patiënten en artsen een ernstige reactie op voedsel kunnen herkennen en ook adequaat kunnen behandelen. Bij een ernstige voedselallergische reactie is adrenaline de behandeling van eerste keus.

Patiënten hadden moeite om te oordelen of het nodig was om acute medische hulp te zoeken voor de voedselallergische reactie: maar liefst 44% van de patiënten met milde klachten van voedselallergie had acute medische hulp gezocht, terwijl 52% van de patiënten met ernstige klachten geen hulp had gezocht. Verder bleek dat patiënten met ernstige klachten even vaak acute medische hulp zochten bij de huisarts als bij de spoedeisende hulp. De richtlijnen met betrekking tot het voorschrijven van adrenaline als belangrijkste noodmedicatie werden niet goed gevolgd door huisartsen en artsen van de spoedeisende hulp.⁹

Vanwege de belangrijke rol die huisartsen spelen in de acute medische zorg bij voedselallergie, werden de behandeling en de kennis van anafylaxie bij huisartsen onderzocht. Dit gebeurde door huisartsen te vragen wat ze zouden doen bij drie verschillende casus waarbij de patiënt een voedselallergische reac-

tie had. De behandelvoorstellen van de huisartsen bij de voedselgeïnduceerde anafylactische reacties waren suboptimaal: een aanzienlijk deel van de patiënten zou niet met adrenaline behandeld worden in de acute situatie. De observatieperiode was vaak te kort en bij ontslag werd de adrenaline auto-injector vaak niet aan patiënten voorgeschreven.¹⁰ Kinderen brengen een groot deel van hun tijd op school door en daarom is het ook belangrijk dat scholen voorbereid zijn op de preventie en behandeling van voedselallergische reacties. Echter, basisscholen in Europa zijn onvoldoende voorbereid op voedselallergische reacties. Er waren tekortkomingen in het identificeren van voedselallergische kinderen, in het creëren van een veilige schoolomgeving voor voedselallergische kinderen en in de behandeling van een ernstige voedselallergische reactie.¹

De bovenstaande bevindingen benadrukken het belang van educatieprogramma's voor patiënten, scholen, huisartsen en artsen van de spoedeisende hulp met als doel het bewustzijn en de kennis te vergroten in het herkennen en behandelen van anafylactische reacties.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- De prevalentie van zelfgerapporteerde reacties op voedsel is hoog in Nederlandse volwassenen en kinderen: respectievelijk 25% en 17% voor alle voedingsmiddelen en 11% en 10% voor 24 geselecteerde voedingsmiddelen. De prevalentie van een waarschijnlijke voedselallergie (suggestieve symptomen en positief IgE voor één van de geselecteerde voedingsmiddelen) is een stuk lager, respectievelijk 4,1% en 2,3%.
- Hoewel pinda's en noten verantwoordelijk zijn voor de meeste ernstige reacties, zijn ernstige reacties voor fruit niet zeldzaam.
- De anamnese speelt een belangrijke rol in de diagnose van voedselallergie: het hebben van orale allergieklasten en pollenallergie zijn geassocieerd met een klinisch relevante sensibilisatie voor voedsel.
- Het gebruik van allergeencomponenten kan de diagnostische waarde verhogen en kan behulpzaam zijn bij het voorspellen van de ernst. Dit is wel afhankelijk van het voedingsmiddel en geografische invloeden.
- De adrenaline auto-injector wordt door artsen te weinig voorgeschreven en door patiënten te weinig gebruikt.

LITERATUUR

Opvraagbaar bij de auteur.

Infantile hemangiomas, the implications of the changing landscape of treatment after propranolol

D.J.J. Hermans

*Afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch ziekenhuis,
Den Bosch en Radboudumc, Nijmegen*

Correspondentieadres:

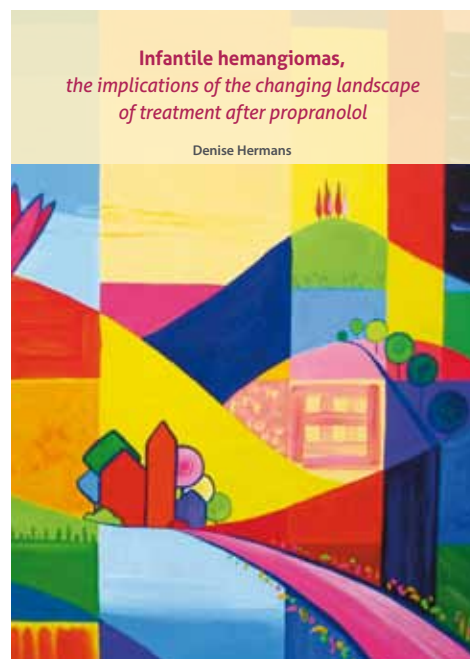
Dr. Denise J.J. Hermans

E-mail: Denise.Hermans@radboudumc.nl

Op 19 november 2013 promoveerde Denise J.J. Hermans aan de Radboud Universiteit Nijmegen op haar proefschrift getiteld: *Infantile hemangiomas, the implications of the changing landscape of treatment after propranolol*. Haar promotoren waren prof. dr. L.J. Schultze Kool en prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof en haar copromotoren dr. C.J.M. van der Vleuten en dr. I.M. van Beynum.

INFANTIELE HEMANGIOMEN

Infantiele hemangiomen (IH) zijn, met een geschatte incidentie van ongeveer 4-5%, de meest voorkomende wekedelentumoren op de kinderleeftijd.¹ Omdat het onderscheidend natuurlijke beloop van IH wordt gekenmerkt door een periode van disproporcionele groei gevolgd door spontane involutie, wordt er bij de meeste patiënten een ongecompliceerd beloop gezien en is een expectatief beleid gerechtvaardigd. Bij een significante minderheid is er echter sprake van substantiële morbiditeit en is behandeling aangewezen. Hierbij valt te denken aan vitale risico's (IH in de luchtwegen), pijnlijke of uitgebreide ulceratie, functionele risico's (lokalisatie dichtbij het oog) en psychosociale implicaties (grote faciale IH). Ondanks de relatief hoge incidentie en de potentiële complicaties bestaan er geen internationale, uniforme richtlijnen in de behandeling van IH. Desondanks zijn er in de afgelopen decennia verschillende therapeutische modaliteiten beschreven. Tot enkele jaren geleden waren hoge doses orale corticosteroiden de behandeling van eerste keuze.² Deze behandeling gaat echter gepaard met



potentieel bedreigende bijwerkingen en is wisselend effectief.³

PROPRANOLOL

In 2008 werd door een Franse onderzoeksgroep bij toeval het gunstige effect van propranolol op IH ontdekt en beschreven. Bij twee kinderen met een IH werd propranolol voorgeschreven in verband met cardiale complicaties ten gevolge van respectievelijk de behandeling met orale corticosteroiden en de grote omvang van het IH. De groei van het IH stagneerde, gevolgd door vervroegde, versnelde en blijvende regressie.⁴

Propranolol is een lipofiele, niet-selectieve bèta-adrenerge receptorantagonist. Sinds begin jaren zestig van de vorige eeuw wordt deze bètablokker ook aan kinderen voorgeschreven bij onder andere

aangeboren hartziekten, aritmieën en hypertensie. Propranolol grijpt waarschijnlijk via verschillende mechanismen aan op de groei van het IH. Op de eerste plaats wordt de adrenaline gemedieerde vasodilatatie geremd. Verder onderdrukt bèta-adrenerge receptorblokkade de expressie van angiogenetische factoren, waardoor de proliferatie van endotheelcellen stagneert. Tevens is bekend dat bèta-adrenerge receptorblokkade apoptose kan induceren, zo ook van capillaire endotheelcellen.⁵ Tot slot lijkt het reni-neurotensinesysteem (RAS) een sleutelrol te spelen in de pathogenese van IH en vormt dit mogelijk een belangrijk aangrijpingspunt voor propranolol.^{6,7}

De ontdekking van propranolol heeft geleid tot een revolutionaire verandering in de behandeling van IH, met grootse gevolgen voor de klinische praktijk. In mijn proefschrift worden IH met een gecompliceerd beloop onder de loep genomen en worden de implicaties van het veranderende landschap van behandelingsmogelijkheden, na de ontdekking van propranolol, verder onderzocht. Een overzicht van de belangrijkste onderzoeken en bevindingen wordt in dit artikel gegeven.

PROPRANOLOL VOOR GECOMPLICEERDE IH

Na de ontdekking van het gunstige effect van propranolol op IH, is de multidisciplinaire werkgroep voor hemangiomen en congenitale vaatmalformaties in Nijmegen (Hecovan-werkgroep; www.hecovan.nl) ook gestart met deze behandeling. Van september 2008 tot nu, werden er in ons centrum gemiddeld 50 patiënten per jaar behandeld met propranolol in verband met (dreigende) complicaties. Onze ervaringen met de eerste 174 behandelde patiënten werden beschreven.⁸ Voor 99,4% van de patiënten was de behandeling succesvol binnen 3 weken, gedefinieerd als lichter en zachter worden van de tumor, met vermindering van zwelling, verbetering van ulceratie en verdwijnen van symptomen in geval van luchtwegbetrokkenheid. Met betrekking tot het behandelprotocol kon er geconcludeerd worden dat er een zekere flexibiliteit noodzakelijk is ten aanzien van de doseringen en de behandelduur. Dit om het optimale therapeutische resultaat te bereiken met zo weinig mogelijk bijwerkingen. Zo bleek bij sommige patiënten met onvoldoende effect bij de gemiddelde dosering van 2,0 mg/kg/dag, een dosisverhoging tot 3,0 mg/kg/dag wel tot het gewenste resultaat te leiden. Daarentegen maakt, in geval van het ontstaan van bijwerkingen, een dosisverlaging vaak het succesvol voortzetten van de behandeling mogelijk. Ook de behandelduur is flexibel en dient te worden aangepast op de specifieke patiënt en behandelindicatie. Zo kan voor ulcererende IH de behandeling worden verkort tot de leeftijd van 9-12 maanden, maar wordt voor diepe peri-orbitale IH en luchtweg-IH, een behandeling tot de leeftijd van 15-18 maanden geadviseerd. Wat betreft de veiligheid van deze behandeling, werden er bij 108 van de 174 patiënten (62,1%) bijwerkingen gerapporteerd. Ondanks dit relatief

hoge percentage, waren de bijwerkingen over het algemeen mild, reversibel en dosisafhankelijk. Nachtelijke onrust, koude acra, slaperigheid en piepen tijdens een bovensteluchtweginfectie werden het meest gerapporteerd. In de literatuur is hypoglykemie de meest zorgwekkende bijwerking, versterkt door het feit dat propranolol de vroege symptomen van hypoglykemie kan maskeren.⁹ Daarom werd er bij de risicopatiënten in ons cohort een intensieve en frequente monitoring gehandhaafd, in combinatie met adequate instructies voor de ouders. In onze patiëntengroep waren de gemeten glucoseniveaus normaal en werden er geen hypoglykemische bijwerkingen gerapporteerd.

ULCERATIE EN DE ROL VAN PROPRANOLOL

Ulceratie is een van de meest gerapporteerde en zorgwekkende complicaties van IH. Het is de meest voorkomende reden om te verwijzen naar een specialist omdat het vaak veel pijn kan veroorzaken. Desondanks is er relatief weinig bekend over het onderliggende pathomechanisme van ulceratie. Om meer inzicht te verwerven in deze complexe patiëntengroep met een ulcererend IH werden er twee studies uitgevoerd.

De eerste studie met als doel de verschillen tussen ulcererende en niet-ulcererende IH nader in kaart te brengen. In een retrospectieve studie werden 465 IH-patiënten die het Radboudumc bezochten tussen 1997 en 2007 geanalyseerd.¹⁰ Ulceratie werd geregistreerd bij 23% van de patiënten en de gemiddelde ulceratietijd was 8,1 weken (SEM 1,6). Er kon geconcludeerd worden dat grote IH, met een superficiële component, met name gelokaliseerd in het hoofdhalsg gebied en luiergebied, frequenter ulcereerden. Ulceratie trad meestal op tijdens de proliferatiefase van het IH en patiënten met een ulcererend IH waren significant vaker prematuur geboren. Met betrekking tot de behandeling van ulcererende IH bestaat er geen uniforme therapeutische benadering. De meest geaccepteerde trias in de behandeling is: (1) adequate pijnbestrijding, (2) topicale of orale antibiotica en (3) adequate wondzorg. Dit aangevuld met een behandeling om de involutie van het IH te bespoedigen. Voor het propranololtijdperk



Figuur. Denise Hermans ontvangt haar bul van prof. Schultze Kool.

hield dit vaak een behandeling in met orale corticosteroiden. Deze combinatie bleek in veel gevallen echter niet succesvol. Daarom werd in een tweede studie de rol van propranolol als behandeling voor deze complexe patiëntengroep onderzocht.¹¹ Twintig patiënten met een ulcererend IH, behandeld met propranolol, werden gematched en op een retrospectieve manier vergeleken met twintig patiënten die behandeld werden vóór het propranololtijdperk. Er kon geconcludeerd worden dat de patiënten die behandeld werden met propranolol een significant kortere ulceratieduur hadden dan de patiënten in de controlegroep (8,7 weken versus 22,4 weken; $t = 2,6$, $df = 38$, $p = 0,012$, 95% betrouwbaarheidsinterval, 3,2-24,2). Daarbij bleek het moment waarop de behandeling met propranolol werd gestart ook relevant te zijn; zo bleek het starten vroeg in de proliferatiefase bijna altijd te resulteren in een kortere ulceratietijd. Deze bevindingen, in combinatie met het beschreven risicoprofiel in de eerste studie, geven aan dat het vroeg opstarten van propranolol, zo mogelijk in de fase vóór ulceratie, zorgt voor optimale effectiviteit van de behandeling en minimale morbiditeit ten gevolge van het IH.

DE ERVARINGEN VAN OUDERS MET DE VERSCHILLENDE BEHANDELINGEN

Sinds de ontdekking van de rol van propranolol voor IH zijn er verschillende studies verschenen waarin deze behandeling wordt vergeleken met een behandeling met orale corticosteroiden.^{12,13} Onduidelijk was echter wat het verschil in impact van deze behandelingen was. Om deze reden werd er een studie uitgevoerd om dit nader te bekijken. Hiervoor werden zestien patiënten met een cervicofaciaal-IH behandeld met propranolol, gematched met zestien vergelijkbare patiënten die in het verleden behandeld waren met orale corticosteroiden.¹⁴ Er kon geconcludeerd worden dat de ouders van de kinderen in de oralecorticosteroidgroep, zich significant meer zorgen maakten en onzeker voelden, gedurende de behandelperiode van hun kind. In aanvulling hierop ervoeren de ouders van de kinderen in de propranololgroep minder negatieve invloed op hun algemene dagelijkse bezigheden en gaven zij een significant hogere kwaliteit van leven score voor de periode tijdens en na de behandeling.

In de overige hoofdstukken van mijn proefschrift wordt het belang van propranolol in de behandeling van luchtweg-IH beschreven, evenals het veelbelovende gunstige effect op het kaposiform hemangio-endotheloom.^{15,16} Tevens wordt de rol van 3D-stereofotogrammetrie bij het in kaart brengen van groei en regressie van het IH beschreven.¹⁷

IMPLICATIES VOOR DE HUIDIGE KLINISCHE PRAKTIJK

Voorafgaande aan het propranololtijdperk, was een behandeling alleen geïndiceerd in geval van levensbedreigende of ernstige functiebedreigende

IH. Met het toenemende bewijs van effectiviteit in de literatuur, in combinatie met de toenemende ervaring, breidt het indicatiegebied voor behandeling van IH zich langzaam uit. Met het oog op deze ontwikkeling is en blijft het van het grootste belang, dat voor elke individuele patiënt de balans tussen effectiviteit en de mogelijke bijwerkingen kritisch worden geëvalueerd. Wanneer na deze afweging de beslissing wordt genomen om een behandeling met propranolol te starten, is het belangrijk om deze volledig op de individuele patiënt af te stemmen.

TOEKOMST

Uitgebreide prospectieve studies met een lange follow-up zijn een belangrijk doel voor de toekomst, met name om de langetermijnveiligheid van deze behandeling voor deze indicatie in kaart te brengen. De vrij recente bevinding dat propranolol zijn effect heeft op IH middels modulatie van het renineangiotensinesysteem heeft geïnspireerd tot het zoeken naar meer gerichte en alternatieve therapieën voor deze indicatie. Een aantal onderzoeken beschrijft inmiddels de ervaring met ACE-remmers (captopril) en andere bètablokkers als atenolol, acebutolol en nadolol.¹⁸⁻²² Deze therapeutische opties zijn veelbelovend maar dienen hun toegevoegde waarde in grotere studies in de toekomst te bewijzen. Naast de orale toedieningsweg is ook het gebruik van topicale bètablokkers in de recentere literatuur beschreven en lijkt deze met name geschikt voor kleinere superficiële IH.²³

CONCLUSIE

De ontdekking van de rol van bètablokkade in de behandeling van IH heeft belangrijke implicaties voor de routinebehandeling van deze soms gecompliceerde patiëntengroep. Op dit moment is propranolol de eerstekeusbehandeling voor levens- en functiebedreigende IH. Hierbij kunnen morbiditeit en restafwijkingen veelal beperkt worden door vroeg in de proliferatiefase van het IH te starten. De *wait and see*-strategie toepassen voor alle IH is dan ook niet meer van deze tijd.

LITERATUUR

1. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008;25:168-73.
2. Bennett ML, Fleischer AB, Jr., Chamlin SL, et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001;137:1208-13.
3. Rossler J, Wehl G, Niemeyer CM. Evaluating systemic prednisone therapy for proliferating haemangioma in infancy. *Eur J Pediatr* 2008;167:813-5.
4. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New Eng J Med* 2008;358:2649-51.
5. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *British J Dermatol* 2010;163:269-74.

6. Itinteang T, Withers AH, Leadbitter P, et al. Pharmacologic therapies for infantile hemangioma: is there a rational basis? *Plast Reconstr Surg* 2011;128:499-507.
7. Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, et al. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:759-65.
8. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol* 2013;168:837-43.
9. Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, et al. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2010;146:775-8.
10. Hermans DJ, Boezeman JB, Kerkhof PC van de, et al. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol* 2009;19:152-6.
11. Hermans DJ, Beynum IM van, Schultze Kool LJ et al. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. *J Am Ac Dermatol* 2011;64:833-8.
12. Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, et al. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:601-13.
13. Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, et al. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol* 2011;28:649-54.
14. Hermans DJ, Zweegers J, Evers AW, et al. Parental experiences with propranolol versus oral corticosteroids for complicated infantile hemangioma, a retrospective questionnaire study. *Eur J Dermatol* 2013;23(6):857-63.
15. Broeks IJ, Hermans DJ, Dassel AC, et al. Propranolol treatment in life-threatening airway hemangiomas: a case series and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1791-800.

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

Burden and Chemoprevention of Skin Cancer

L.M. Hollestein

Wetenschappelijk onderzoeker, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:
Dr. Loes M. Hollestein
Erasmus MC
Afdeling Dermatologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Telefoon: 010-7035886
E-mail: l.hollestein@erasmusmc.nl

Op 11-12-13 promoveerde Loes Hollestein aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift getiteld: *Burden and Chemoprevention of Skin Cancer*. Haar promotor was prof. dr. T. Nijsten en haar copromotor was dr. E. de Vries. In dit proefschrift wordt de epidemiologie en de ziektelast van huidkanker in Nederland beschreven. Daarnaast werd onderzocht of het gebruik van medicatie huidkanker kan voorkomen of de overleving bij melanoom kan verbeteren.



Burden and Chemoprevention of Skin Cancer

Loes Hollestein

EPIDEMIOLOGIE

Voor de beschrijving van de epidemiologie van het plaveiselcelcarcinoom (PCC) en het melanoom werd gebruikgemaakt van de data van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR). Basaalcelcarcinomen (BCC) worden alleen geregistreerd door Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) Zuid en deze cijfers werden geëxtrapoleerd naar de Nederlandse bevolking met behulp van gegevens over de bevolkingssamenstelling van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). In 2011 werden meer dan 5.000 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met een melanoom, meer dan 9.000 met een PCC en meer dan 35.000 met een BCC. Met bijna 50.000 nieuwe patiënten per jaar is huidkanker de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland. De incidentiecijfers van het melanoom en het PCC nemen met 4 tot 9% per jaar toe. In eerdere epidemiologische studies werd verondersteld dat de toegenomen incidentie van het melanoom is ontstaan door overdiagnose, omdat er veel dunne melanomen werden gediagnosticeerd en de mortaliteit vaak stabiel bleef. Overdiagnose is de diagnose van tumoren die nooit verder zullen groeien of zo langzaam groeien, dat de patiënt overlijdt aan een andere doodsoorzaak voordat de tumor zonder medisch ingrijpen symptomatisch zou zijn geworden. In Nederland nam zowel de incidentie van dikke melanomen als de mortaliteit toe en daarom lijkt deze toename niet enkel toe te schrijven te zijn aan overdiagnostisering of betere registratie, maar is er écht weer een toename in het aantal ziektegevallen. Dit is een zorgwekkende ontwikkeling, want mensen die aan een melanoom sterven overlijden gemiddeld 20 jaar eerder dan mensen met een gezonde levensverwachting.

BURDEN OF DISEASE

Naast incidentie en mortaliteit kan ziektelast in een populatie ook worden gemeten door het aantal verloren gezonde levensjaren (*Disability Adjusted Life Years* [DALY]) te berekenen. Deze maat bestaat uit fatale en niet-fatale ziektelast. De fatale ziektelast speelt een grote rol bij het melanoom, maar ook de niet-fatale ziektelast van huidkanker zorgt voor veel morbiditeit. Zo ontwikkelt bijvoorbeeld 30% van alle patiënten met een BCC binnen 5 jaar meerdere BCC's.¹ Verder komen de meeste huidkankers in het gezicht voor, waardoor mensen littekens in het gezicht kunnen krijgen en soms een deel van hun neus of oog verliezen. In totaal gaan jaarlijks zo'n 20.000 gezonde levensjaren door het melanoom verloren en 5.000 tot 8.000 door het BCC en het PCC samen (afhankelijk van de zwaarte van de ziektelast door littekens). Om betere schattingen te kunnen maken van de totale ziektelast in de populatie is het nodig om de impact van het BCC en het PCC op individueel niveau verder te onderzoeken.

CHEMOPREVENTIE: EEN LAGE DOSIS ASPIRINE

Gezien de snelle toenames van het aantal huidkankerpatiënten is het belangrijk te zoeken naar mogelijkheden voor primaire preventie van huidkanker door bescherming tegen de zon en mogelijk chemopreventie. Chemopreventie is een alternatieve manier van preventie, die ingezet zou kunnen worden bij patiënten met een hoog risico op huidkanker. Chemopreventieve medicatie moet hoogstwaarschijnlijk levenslang gebruikt worden. Daarom is het belangrijk dat het gebruik van deze medicatie veilig is. Zeker voor de preventie van BCC en PCC, die geassocieerd zijn met een zeer lage mortaliteit, is het belangrijk dat de medicatie geen of bijzonder weinig bijwerkingen geeft. Idealiter heeft de medicatie ook nog andere gezondheidseffecten, zoals de preventie van andere kankers en de preventie van hart- en vaatziekten. Uit eerdere onderzoeken is gebleken, dat het gebruik van een lage dosis aspirine het risico op kanker zou kunnen verlagen. Een lage dosis aspirine is daarom een goede kandidaat voor chemopreventieonderzoek. De koppeling tussen IKNL Zuid en het PHARMO Database Network werd gebruikt om de associatie tussen het gebruik van een lage dosis aspirine (≤ 100 mg per dag) en alle kankers te onderzoeken. IKNL Zuid is een populatiegebaseerde kankerregistratie in het zuiden van Nederland. PHARMO is een netwerk van patiëntgecentraliseerde databases, dat onder andere een database bevat met alle recepten die zijn opgehaald in de openbare apotheek. Door deze gecombineerde *Big Data* database is nauwkeurige informatie over het gebruik van aspirine en de diagnose van kanker beschikbaar. *Cox proportional-hazards*-model met een tijdsafhankelijke definitie van aspirinegebruik werd gebruikt om de *hazards*-ratio's (HR) te berekenen. De analyse werd beperkt tot de aspirinegebruikers, omdat het niet mogelijk was om de analyse aan te passen voor verschillende confounders. Uit eerdere studies is gebleken dat aspirinegebruikers pas na enkele jaren een verlaagd risico op kanker hebben. Onze hypothese was dat het risico op kanker bij langetermijnaspirinegebruikers lager is dan bij mensen die aspirine slechts voor een korte periode gebruiken. De duur van een lage dosis aspirine had geen effect op het risico op kanker (HR per jaar aspirinegebruik voor alle kankers 1,02, 95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 1,00-1,04). De HR voor het ontwikkelen van huidkanker bij aspirinegebruik waren vergelijkbaar (HR melanoom: 1,06, 95% BI 0,96-1,17; HR PCC 1,02, 95% BI 1,00-1,04; HR BCC 1,02, 95% BI 0,99-1,05). Lange termijn aspirinegebruik (> 6 jaar) was niet geassocieerd met een verlaagd risico op kanker ten opzichte van korte termijn gebruik (< 2 jaar) (HR per jaar aspirinegebruik voor alle kankers 1,17 95% BI 1,02-1,34). Een lage dosis aspirine als primaire preventie van kanker in aspirinegebruikers is daarmee niet effectief. Deze resultaten sluiten niet uit dat een lage dosis aspirine effectief kan zijn voor mensen met een hoog risico op kanker.



Loes Hollestein wordt toegesproken door haar promotor prof. Tamar Nijsten.

CHEMOPREVENTIE: NSAIDS

Als tweede werden de *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) onderzocht op mogelijke chemopreventieve eigenschappen tegen huidkanker. Uit twee eerdere gerandomiseerde studies bleek dat cyclooxygenase (COX)-2-remmers BCC en PCC kunnen voorkomen bij patiënten met een hoog risico op huidkanker. Eén van deze trials werd gestopt op verzoek van de Food and Drug Administration (FDA) nadat rofecoxib van de markt werd gehaald. NSAIDs kunnen ook door verschillende COX-onafhankelijke mechanismen (onder andere Wnt pathway, PPAR, NFκB, β-catenin) proliferatie en angiogenese remmen en apoptose induceren. Topicaal diclofenac (een NSAID) wordt al gebruikt als behandeling van actinische keratose, een premaligniteit van het PCC. NSAIDs zijn ook verkrijgbaar zonder recept en zijn daarvoor niet allemaal geregistreerd in PHARMO. Het gebruik zonder recept is waarschijnlijk intermitterend en kortdurend. Daarom werd in deze studie alleen het NSAID-gebruik van langer dan 1 jaar onderzocht. HRs voor langdurig NSAID gebruik werden berekend door middel van *Cox proportional-hazards*-model met NSAID-gebruik als tijdsafhankelijke variabele. De duur van NSAID-gebruik was niet geassocieerd met een verlaagd risico op BCC en PCC (HR per jaar NSAID-gebruik voor BCC 0,94, 95% BI: 0,88-1,01 HR PCC 0,96 95% BI: 0,89-1,04). De dagelijkse dosis had geen invloed op het effect van de duur van NSAID-gebruik (p voor interactie BCC 0,77, PCC 0,55). Een fotosensibiliserend effect is beschreven voor een aantal NSAIDs. Dit kan een beschermend effect van NSAIDs maskeren. Daarom werden de fotosensibiliserende NSAIDs als aparte groep geanalyseerd, maar gebruik van deze NSAIDs was niet geassocieerd met een verhoogd risico op BCC of PCC. De selectieve cyclooxygenase (COX)-2-remmers zijn waarschijnlijk de meeste effectieve NSAID, maar het aantal BCCs en PCCs bij COX-2-gebruikers was te laag voor een betrouwbare analyse.

CHEMOPREVENTIE: β-BLOKKERS

Ten slotte werd onderzocht of β-blokkers de overleving van het melanoom kunnen verbeteren bij patiënten met een melanoom van > 1 mm breslowdikte. De β₂-adrenoreceptor op melanoomcellen wordt geactiveerd door stress hormonen en kan van belang zijn bij metastasering. β-Blokkers zouden de metastasering kunnen vertragen of voorkomen. Data van het gebruik van β-blokkers bij alle patiënten met een eerste melanoom boven de 1 mm werden verkregen via de koppeling tussen IKNL Zuid en het PHARMO Database Network. Het gebruik van β-blokkers voor en na de diagnose van het melanoom was niet geassocieerd met een gunstig effect op de overleving (HR 0,82, 95% BI 0,55-1,24). De relatieve overleving werd gebruikt als een benadering van de ziektespecifieke overleving en was gelijk tussen β-blokkergebruikers en niet-gebruikers (81% voor β-blokkergebruikers en 84% voor de niet-gebruikers). De meeste patiënten gebruikten β₁-adrenoreceptorspecifieke β-blokkers, terwijl niet-selectieve β-blokkers waarschijnlijk effectiever zijn om metastasering te voorkomen. Dit kon helaas niet worden onderzocht, vanwege het lage aantal gebruikers van niet-selectieve β-blokkers in de onderzoekspopulatie van onze studie. Een grotere studie is nodig om het mogelijke effect van niet-selectieve β-blokkers te kunnen onderzoeken.

Samenvattend is de ziektelast van huidkanker in Nederland hoog en groeiende, en bieden de meest voor de hand liggende opties voor mogelijke chemopreventie vooralsnog geen oplossing.

LITERATUUR

1. Flohil CS, Koljenovic S, Haas ER de, Overbeek LI, Vries E de, Nijsten T. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. *Br J Dermatol* 2011; 165(4):874-81. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10488.x.

BOEKBESPREKING

Onze huid zo zichtbaar maar ongezien

W.P. Arnold

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede-Wageningen

*Correspondentieadres:
Peter Arnold
E-mail: arnoldp@zgv.nl*

Sinds Polano is er in de afgelopen 30 jaar geen hoogleraar meer geweest die voor een breed publiek een boek over dermatologie schreef. Het initiatief van Jan Bos is daarom lovenswaardig: eind 2013 verscheen zijn maar liefst 610 pagina's tellende uitgave *Onze huid; zo zichtbaar maar ongezien*. Het omslag vermeldt onder andere de volgende tekst: "(...) In dit populair wetenschappelijke boek gaat hoogleraar Jan D. Bos in op alle facetten die met de huid te maken hebben. Het eerste deel gaat over onze 'normale huid'. Daarna wordt uitvoerig stilgestaan bij 'huidfalen'. Het derde deel gaat over 'huid en cultuur'. Tot slot is er een deel waarin zogenaamde parafernalia aan de orde komen, waaronder een verzameling spreekwoorden en gezegden waar de huid, nagels of haren in voorkomen en een lijst met webadressen van huidpatiëntenverenigingen (...)." Zoals het een werk over de huid betaamt, zijn alle hoofdstukken rijkelijk voorzien van prachtige afbeeldingen.

Bij het doorbladeren en lezen valt op dat de auteur een representant is van een bijna uitgestorven generatie, de 'homo universalis'. De huidige generatie academici weet vaak ontzettend veel over een specialistisch detail en mist soms de rol en het belang hiervan in het grotere geheel. Zo niet Jan Bos. Hij heeft duidelijk een brede basis meegekregen tijdens zijn middelbare schooltijd, studies culturele antropologie en geneeskunde en specialisaties in zowel de interne geneeskunde als dermatologie & venerologie (toen venerologie nog een echt specialisme was). Hierdoor ontstaan voor de lezer talrijke verrassende inzichten en uitspraken: "Hersenen zijn niets meer, maar ook niets minder dan een instulping van de opperhuid die ontstaat tijdens het begin van een nieuw leven in de moederschoot." "Men kende in de Middeleeuwen in de Arabische geneeskunde ook al de vaccinatie tegen de pokken, terwijl de uitvinding daarvan toch meestal aan de Engelsman Jenner (1749-1823) wordt toegeschre-



Auteur: Jan D. Bos
Uitgever: Uitgeverij Elikser, Leeuwarden, 2013
ISBN: 978 90 8954 589 3
610 pagina's
€ 49,50
Verkrijgbaar via boekhandel of uitgeverij:
www.elikser.nl

ven." "De roodwitte zuil van de barbier verwijst nog naar de functie van het aderlaten." "Mensenrassen bestaan niet: de nog pas uit 1962 daterende indeling op basis van huidskleur is op grond van moderne genetica onzinnig."

De brede basis van het boek is tegelijkertijd ook haar zwakte: er staan af en toe lappen tekst in die zelfs voor een dermatoloog nauwelijks door te worstelen zijn. Laat staan voor een academicus zonder medische achtergrond. Deels wordt de soms moeilijke leesbaarheid eveneens veroorzaakt door het ontbreken van een ondersteunende, corrigerende

redactie en ook de uitgever heeft het blijkbaar niet noodzakelijk gevonden om een Neerlandicus de tekst op fouten en slecht lopende zinnen te controleren: "Tussen de winkels vinden we de parfumerie, de drogist..." Dat zijn toch ook winkels? "...de huid zoals die onverstoord een leven lang meegaat..." Als er één ding ooit in het leven niet onverstoord is, is het de huid wel! Over 'splitters' en 'lumpers': "...kan irritatie oproepen, want hun (!) kan worden verweten..." "Groepje Merkelcellen in de onderste laag van de opperhuid, met zenuwuiteinden in verband daarmee." = Groepje Merkelcellen... die met

zenuwuiteinden verbonden zijn. "Piloten en astronauten, en ook wel passagiers, hebben zo hun eigen beperkingen met betrekking tot vliegen en ruimte reizen, ook samenhangend met de huid." (???) Tot slot zijn sommige uitspraken inmiddels weer door de literatuur achterhaald (bijvoorbeeld de vermeende 50/50/50 regel) en worden citaten niet consequent van de bron voorzien (wel vermelden dat "Er zijn eeuwen voor nodig om een populaire opvatting te vernietigen" van Voltaire is, maar niet dat "De mens lijdt het meest door het lijden dat hij vrees" van onze eigen Jacob Cats).

Dermatovenereologie voor de eerste lijn

C.B.M. Bles

Huisarts, Huissen

Correspondentieadres:

Drs. C.B.M. Bles

Huisartsenpraktijk Bles & Poels

Plaza 3

6852 RL Huissen

E-mail: cbmbles@nlzorg.net

In januari 2014 is een geheel herziene 9^e druk verschenen van het boek *Dermatovenereologie voor de eerste lijn*. Bij de 7^e druk in 2003 was gekozen voor een toegevoegde CD-rom met beeldmateriaal. Dit was een verbetering ten opzicht van de 6^e druk waarin nog geen foto's waren toegevoegd. Ook bevatte de CD-rom een toets die met name voor de huisarts en coassistent geschikt was als een soort e-learning.

De teksten in het boek en op de CD-rom waren als aanvulling bedoeld, maar in de praktijk kwam het erop neer dat het sobere boek in de kast bleef en alleen de CD-rom werd gebruikt. Je miste dan onbedoeld toch een stuk theorie. Het belangrijkste praktische voordeel is dat bij de 9^e druk de foto's niet zijn uitgebracht op een aparte CD-rom maar in de desbetreffende hoofdstukken zijn opgenomen, zodat tekst en beeld direct aan elkaar zijn gekoppeld. In de nieuwe uitgave is het aantal zeer illustratieve foto's fors uitgebreid. Dit komt de behulpzaamheid bij het stellen van een dermatologische diagnose



Auteurs: dr. J.H. Sillevius Smitt, dr. J.J.E. van Everdingen, prof. dr. Th.M. Starink, prof. dr. H.E. van der Horst
 Uitgever: Bohn Stafleu van Loghum, Houten
 ISBN: 9789036804509
 Prijs: € 75,-
 Verkrijgbaar via de webshop: www.bsl.nl

ten goede. Daarnaast zijn er veel nieuwe tabellen en figuren toegevoegd die in tegenstelling tot de oude druk in kleur zijn afgedrukt. Hierdoor zijn ze opvallender en duidelijker. Verdiepende teksten staan in gekleurde kaders, hetgeen de leesbaarheid bevordert.

Het hoofdstuk *Anamnese en dermatologische inspectie* is uitgebreid met veel illustratieve foto's, waardoor het hulpschema PROVOKE bruikbaar gaat leven. Aanvullend lichamelijk onderzoek met een dermatoscoop wordt slechts summier besproken.

In het hoofdstuk *Aanvullend onderzoek* wordt het maken van een KOH-preparaat (zouden we als huisarts vaker moeten doen...), belichting van de huid met een woodlamp en histopathologisch onderzoek door middel van een biopsie uitgelegd en geïllustreerd. Een handig onderdeel van dit hoofdstuk is de beschrijving van de vier typen immunologische reacties. Voor de diagnose en de therapiekeuze (antihistaminica en/of corticosteroiden) bij allergische aandoeningen is kennis van de type I- en IV-reacties die in de dermatologie het meeste voorkomen, belangrijk. Om deze kennis weer snel paraat te krijgen geeft het boek een heldere beschrijving.

In het hoofdstuk *Het voorkomen van huidaandoeningen* is het dermatologische deel van het zorgaanbod middels twee figuren mooi inzichtelijk gemaakt (14% van het zorgaanbod huisartsen ten opzichte van 2,3% van het zorgaanbod ziekenhuis). In een normpraktijk wordt gemiddeld 1 patiënt per week naar de dermatoloog verwezen.

In het hoofdstuk *Dermatotherapie* worden de mogelijke lokale bijwerkingen van corticosteroiden nu geïllustreerd met vier foto's. Hierbij zou nog duidelijker vermeld kunnen worden dat voor het voorkómen van lokale bijwerkingen een intermitterend schema te verkiezen is. Angst voor lokale bijwerkingen van corticosteroiden wordt immers vaak genoemd in de huisartsenpraktijk.

Nieuw in het hoofdstuk *Psoriasis en andere erythemasquameuze dermatosen* is een handige tabel met differentiële diagnoses. De verschillende vormen van psoriasis, voorkeursplaatsen en frequentie worden inzichtelijk gemaakt door een vijftal tekeningen binnen een figuur. De tweedelijns therapie wordt uitgebreid besproken naar aanleiding van de nieuwste inzichten. De tekst matcht redelijk met de net uitgekomen NHG-standaard Psoriasis en de illustraties van het hoofdstuk zijn handig om naast de standaard te houden.

Het hoofdstuk *Eczemateuze dermatosen* werkt ook veel praktischer dan de voormalige combinatie boek en CD-rom. De figuur *Contact allergisch eczeem* geeft in één overzicht de lokalisaties in specifieke gedeelten van het lichaam met de indicaties voor de te testen allergenen. Zeer praktisch om tijdens een

consult met een patiënt met verdenking contact-eczeem te gebruiken.

Nieuw bij de bespreking van constitutioneel eczeem zijn toegevoegde foto's van atopische stigmata. Hoofdcriterium en nevencriteria voor de diagnose atopisch eczeem zijn toegevoegd in een tabel. De behandelingsmogelijkheden worden uitgebreid beschreven dan in de vorige versie, onder andere de plaats van calcineurineremmers naar aanleiding van de nieuwste bevindingen.

Bij gegeneraliseerde jeuk blijft het ezelsbruggetje HUIDPASTA handig. Daarnaast de opmerking dat men de neiging heeft om bij iedere vorm van pruritus antihistaminica voor te schrijven, terwijl deze alleen zinvol zijn bij vormen van jeuk waarbij histamine een belangrijke rol speelt. Gelokaliseerde jeuk, met name pruritus ani komt in de huisartsenpraktijk veel voor. Het boek geeft een overzicht van de therapie mogelijkheden.

In het hoofdstuk *Urticaria* wordt bij chronische urticaria het gebruik van salicylaten afgeraden. Patiënten met een medische indicatie hiervoor zijn dan dus aangewezen op andere antitrombotica. Een vermindering van de urticaria tijdens een proefperiode van zes weken, een dieet vrij van azoekleurstoffen (voedingsadditiva) en benzoaten (conserveringsmiddelen) zou het mogelijke belang van weglaten daarvan aantonen. Bij patiënten met een penicilline-allergie wordt een penicillinevrij dieet aanbevolen, maar het blijft onduidelijk hoe dit in de dagelijkse praktijk gerealiseerd moet worden.

Het hoofdstuk *Benigne tumoren* is zeer handzaam voor de huisartsenpraktijk. Ook hier weer overzichtelijker dan op de CD-rom en veel uitgebreider beschreven dan in de vorige versie. De indeling van benigne huidtumoren staat op grond van morfologische kenmerken in een tabel bij elkaar. Bij de verruca seborrhoica is een foto van dermatoscopie toegevoegd. Behulpzaam bij donkere verruca, waarbij het onderscheid met een melanoom moeilijk kan zijn. Voor de noodzaak om een laesie te excideren is het vaststellen van een 'index of suspicion' behulpzaam. De criteria staan bij elkaar in een gekleurd kader.

In het hoofdstuk *Premaligne en maligne huidtumoren* staan duidelijke overzichten met tabellen van de premaligne huidtumoren, in situ maligne huidtumoren en maligne huidtumoren. De indicatie voor nacontroles bij basocellulaire carcinomen wordt verduidelijkt in een tabel met prognostische factoren. De alarmsymptomen waarbij een huidlaesie verdacht is voor een melanoom en een goedaardige moedervlek minder waarschijnlijk maakt, staan in een kader. Ook hier een foto van een melanoom met daarnaast het dermatoscopische beeld. Kenmerken van mensen met een verhoogd risico op melanoom worden genoemd. Kortom zeer bruikbaar in de spreekkamer.



De hoofdstukken *Vesicobulleuze dermatosen* en *Immunodermatosen* bevatten informatie over zeldzame aandoeningen, waarvan je weet dat ze ook behoren tot mogelijk spoedeisende situaties. Hier staan bijvoorbeeld duidelijke foto's van EEM (erythema exsudativum multiforme) minor en major, TEN (toxische epidermale necrolyse) en SSS-syndroom (*staphylococcus scalded-skin syndrome*, CDLE, SLE, pemfigus en vasculitis. Als je een patiënt ziet met zo'n indrukwekkend huidbeeld dan kan dit hoofd-

stuk ertoe bijdragen dat (snelle) verwijzing naar een dermatoloog onderbouwd plaatsvindt.

Het is eigenlijk te veel om op te noemen. Het boek bevat tevens zeer bruikbare informatie over het ulcus cruris, acne vulgaris, rosacea en haaruitval. Klachten die vaak op het spreekuur van de huisarts gepresenteerd worden. Kortom een boek dat in geen enkele spreekkamer van een arts in de eerste lijn mag ontbreken!

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een vrouw met een zwelling op de ringvinger

B.M. Roorda¹, E.H. Jaspars², R.I.F. van der Waal³

- ¹ Coassistent, afdeling Dermatologie, Tergooi Ziekenhuizen, Blaricum & Hilversum
- ² Patholoog, afdeling Pathologie, Tergooi Ziekenhuizen/VUmc, Amsterdam
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Tergooi Ziekenhuizen, Blaricum & Hilversum

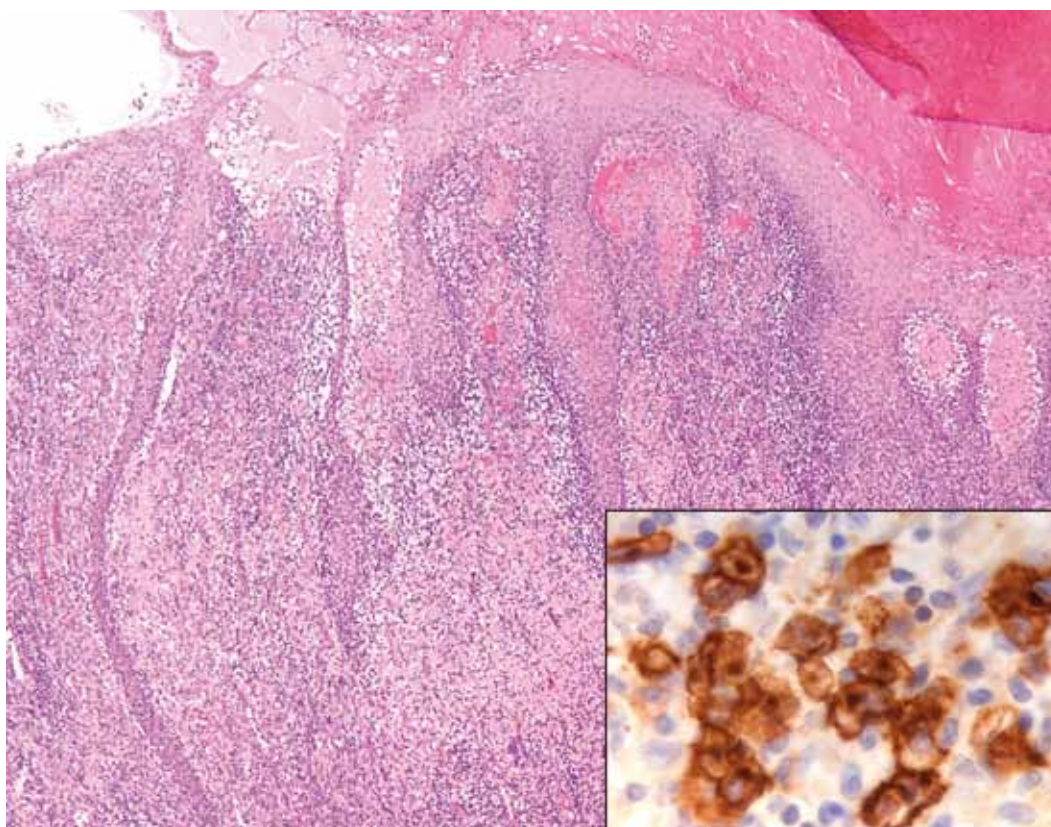
Correspondentieadres:
 Dr. R.I.F. van der Waal
 Afdeling Dermatologie
 Tergooi Ziekenhuizen
 Blaricum & Hilversum
 E-mail: RvanderWaal@Tergooi.nl



Figuur 1.

Een 42-jarige vrouw van Marokkaanse afkomst presenteerde zich met een sinds twee weken bestaande, pijnlijke, jeukende zwelling op de linkerringvinger

ter plaatse van de dorsale zijde van het PIP-gewricht. Anamnestisch was initieel geen sprake van een duidelijk voorafgaand trauma.



Figuur 2. HE x 50.

Figuur 3. Inzet: immunohistochemische kleuring x 400.

Bij onderzoek werd een solitaire, halfbolvormige, scherp begrensde rode nodus gezien met een diameter van 3 cm (figuur 1). De nodus werd door shave-excisie verwijderd onder gelijktijdige verkrijging van materiaal ten behoeve van histologisch onderzoek.

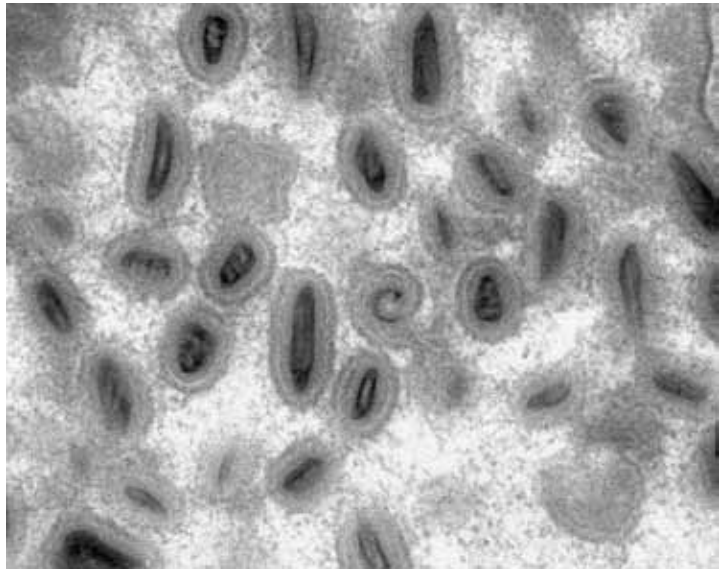
Histopathologisch onderzoek toonde een zeer uitgebreid dermaal ontstekingsproces met reactieve epidermale hyperplasie (figuur 2). Het dichte ontstekingsinfiltraat bevatte onder andere eosinofiele granulocyten en lymfoïde cellen met een opvallende CD30+-blastaire component (figuur 3), zodat nog de mogelijkheid van een CD30+-lymfoom werd overwogen. Met elektronenmicroscopisch onderzoek konden echter in het reactieve epitheel gelamelde viruspartikels worden aangetoond, passend bij het virus dat Orf veroorzaakt (figuur 4). Bij herhaald verder navragen bleek patiënte destijds bij het verwerken van schapenvlees in het kader van het islamitisch offerfeest toch een wondje te hebben opgelopen.

Orf is een huidinfectie, veroorzaakt door het parapoxvirus. Besmetting treedt op via schapen en geiten of door directe inoculatie van geïnfecteerd weefsel, zoals schapenvlees. Risicogroepen voor Orf zijn dan ook schapenhouders, dierenartsen, vleesverwerkers en slagers. Tevens is Orf niet ongewoon bij moslims aangezien bij het religieuze offerfeest lammeren worden geofferd. Na een incubatietijd van circa vijf dagen ontstaat een erythemateuze nodus, meestal aan de dorsale zijde van de hand. Orf kan gepaard gaan met (druk)pijn, pruritus, lymfangitis en axillaire lymfadenopathie. Soms treedt malaise of koorts op. Er is geen specifieke behandeling noodzakelijk; binnen zes weken treedt spontane genezing op zonder littekenvorming. Grote en/of pijnlijke laesies kunnen -met fraai resultaat- eenvoudig door shave-excisie worden verwijderd (figuur 5).

Diagnose

Orf (ecthyma contagiosum).

Deze casus is een mooie aanvulling op een casus die recent in dit tijdschrift is verschenen: Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2013;23:348.



Figuur 4. EM x 10.000.



Figuur 5. Resultaat na shave-excisie.

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

Casus 14

1a 2c 3c 4d 5b

Histologische beschrijving (figuur 4)

Stratum corneum met geringe hyperkeratose. Stratum Malpighii (levende cellagen van de epidermis) met plaveiselcellige hyperplasie, bestaande uit **dysplastische keratinocyten die invaderen in de dermis**. De keratinocyten tonen cytonucleaire atypie met aanwezigheid van prominente nucleoli en hebben een wisselend ruim **eosinofiel cytoplasma**. Er is uitgesproken **keratinisatie** met vorming van hoorncysten. Tevens meerdere apoptotische keratinocyten. In het stroma is een **dens reactief**, voornamelijk **lymfocytair infiltraat** dat deels overgrijpt op de tumor.

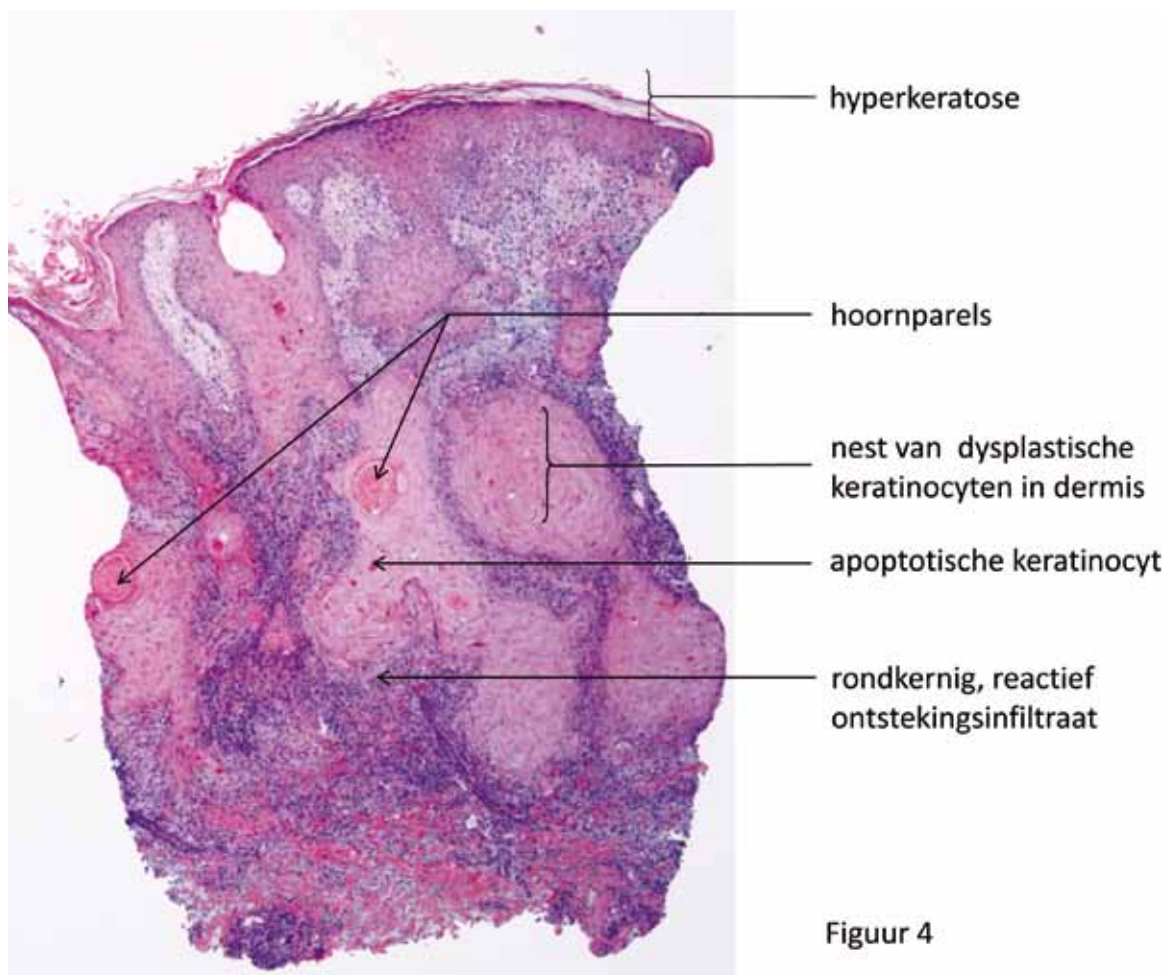
Diagnose

Goed gedifferentieerd (verhoornend) plaveiselcelcarcinoom.

Bespreking

Een plaveiselcelcarcinoom (PCC) is een maligne tumor uitgaande van de keratinocyten van de epidermis. De tumor wordt histologisch gekenmerkt door nesten van dysplastische (abnormaal ontwikkelde) keratinocyten die zich uitbreiden in de dermis. De cytonucleaire atypie is te herkennen aan polymorfie (verschil in kernvorm), polychromasie (verschil in kern-densiteit) en anisokaryose (verschil in kerngrootte) met aanwezigheid van nucleoli. De tumorcellen hebben een wisselend ruim eosinofiel cytoplasma en er is variabele centrale keratinisatie met vorming van hoorncysten.

De mate van keratinisatie hangt samen met de differentiatiegraad van het PCC. Deze differentiatiegraad vertoont een gradueel verloop en wordt ingedeeld van goed tot slecht gedifferentieerd. Bij het goed gedifferentieerde PCC zijn de tumorcellen het beste herkenbaar als keratinocyten, is er uitgesproken keratinisatie en zijn de desmosomen duidelijk te onderscheiden. De tumorcellen tonen relatief weinig morfologische variatie met milde tot matige atypie, waarbij de mitosen meestal basaal gelegen zijn. Bij een slecht gedifferentieerd PCC is de cytonucleaire atypie meer uitgesproken, de kern/cytoplasmaraatio groter en zijn er meer (atypische) mitosen. Het kan dan moeilijk zijn om de origine van de tumor te herkennen. Clues tot de diagnose PCC kunnen zijn: herkenbare desmosomen, keratinisatie of een overliggende dysplastische



Figuur 4

epidermis. Soms is immunohistochemisch onderzoek nodig (bijvoorbeeld met een pankeratine) om de aard van de tumor vast te stellen, zoals bij een slecht gedifferentieerd spoelvormig PCC (met langgerekte cellen en celkernen).

De diagnose PCC kan histologisch eenvoudig te stellen zijn, maar is soms een uitdaging. Goed gedifferentieerde PCC's kunnen moeilijk te onderscheiden zijn van pseudo-epitheliomateuze hyperplasie. Dit is een reactief beeld dat onder andere gezien wordt bij prurigopapels, of in de randen van ulcera. PCC's kunnen ook lijken op een geïrriteerde verruca seborrhoeica/verruca vulgaris en diverse andere tumoren waarbij squameuze differentiatie kan optreden (onder andere adnextumoren en basaalcelcarcinomen). Spoelvormige PCC's moeten op hun beurt onderscheiden worden van onder meer het spoelvormig melanoom, atypisch fibroxanthoom, sprieterig basaalcelcarcinoom, angiosarcoom en het dermatofibrosarcoma protuberans. De prognose van het PCC is afhankelijk van meerdere histologische kenmerken en is slechter bij een lagere differentiatiegraad, het acantholytisch subtype, een tumor dikker dan 4 mm en bij perineurale of vaso-invasieve groei. Er zijn ook subtypen, zoals het verrukeus carcinoom en het keratoacanthotische subtype (voorheen keratoacanthoom), die een bijzonder gunstige prognose hebben.

Van kliniek naar histologie

Keratose	Hyperkeratose van het stratum corneum
Tumor	Epidermale en dermale proliferatie van dysplastische keratinocyten
Pijn	Peri- of intraneurale groei

DERMATOSCOPIE

Casus 5

Oplossing

1A, 2B, 3D, 4F

Toelichting quiz

Een actinische keratose (AK) is een premaligne huidafwijking uitgaande van de keratinocyt en manifesteert zich voornamelijk in de zonbeschadigde huid.

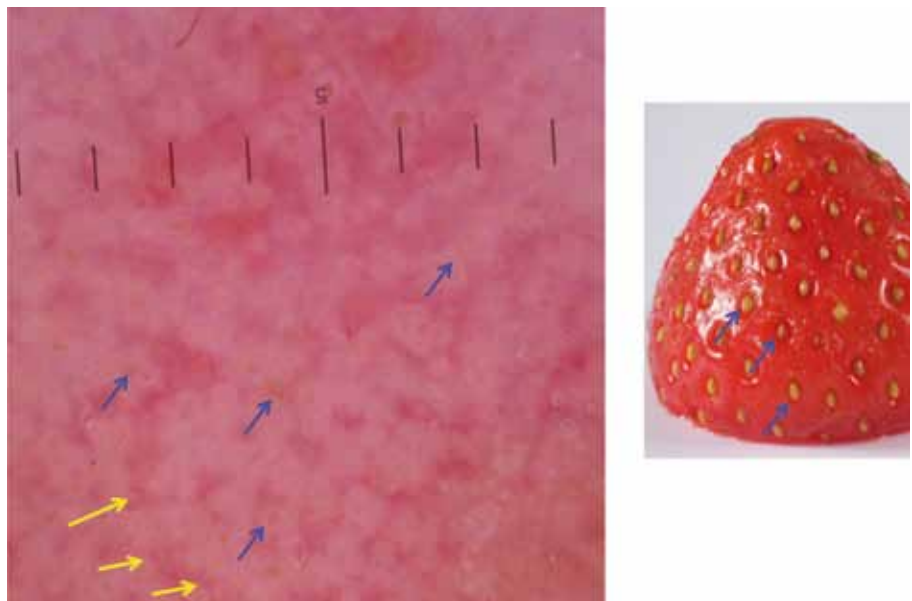
De diagnose wordt meestal op basis van het klinische beeld gesteld, maar dermatoscopie kan soms nuttig zijn om deze te onderscheiden van een M. Bowen of plaveiselcelcarcinoom. Daarnaast helpt dermatoscopie om gepigmenteerde AK's te differentiëren van onder andere lentigo maligna.

Uiteraard dient histopathologisch onderzoek plaats te vinden bij twijfel aan de diagnose.

Het typische dermatoscopische patroon van een beginnende AK zoals getoond bij onze casus is het strawberrypatroon. Dit wordt gekenmerkt door een rood pseudonetwerk bestaande uit grotere onscherpe vaatjes gelokaliseerd rondom haarfollikels, haarfollikels met een halo en een keratineprop.¹ Deze combinatie van een halo en een keratineprop levert een schietschijfachtige indruk op. Verder kunnen er ook fijne, lineaire, deels golvende vaatjes worden gezien (gele pijltjes). Naarmate er meer progressie is richting een plaveiselcelcarcinoom worden er meer punt-, glomerulaire, atypische haarspeld-, lineair-irregulaire vaatjes en ulceraties met bloedingen gezien. Ook vallen dan centraal lichtgele ondoorzichtige structuren op die corresponderen met keratinemassa's.²

Als hyperkeratose het voornaamste klinische kenmerk van een AK is, dan laat dermatoscopie een niet-specifiek patroon zien, de onderliggende structuren zijn dan niet goed zichtbaar.

Standaardbeleid voor behandeling van een AK is volgens de huidige richtlijn: cryotherapie, 5-fluorouracil, imiquimod, fotodynamische therapie of curettage.



Figuur 3.

LITERATUUR

1. Peris K, Micantonio T, Piccolo D, et al. Dermoscopic features of actinic keratosis. *JDDG* 2007;5:970-6.
2. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(4):589-97.