

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

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

HOOFDREDACTIE



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

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. 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. J. Toonstra, dr. T.M. Le

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

Dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

K.A. Gmelig Meijling

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

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

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,
A. Oostveen; Rotterdam, E.A.M. van der Voort;
Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

©2015 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 225,- 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
verveelvoudigd, 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
geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de infor-
matie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen aansprakelijk-
heid 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 profes-
sionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

Een viering is geen afscheid 443

PROGRAMMA

446

ARTIKELN

Langetermijnresultaten na chirurgie, endoveneuze laserablatie
en echogeïde foamsclerocompressietherapie van de vena
saphena magna 449
Anatomische distributie van de trombus bij 1338 patiënten
met een acute, unilaterale, diep veneuze trombose van de
onderste extremiteit 451
Diepe veneuze stenting, een oplossing voor het fileprobleem? 453
Varices bij posttrombotisch syndroom: to treat or not to
treat?... 456
Flebologie in de vulvaire regio 458
Mohs micrografische chirurgie voor zeldzame agressieve
huidtumoren 461
Het optimaliseren van Mohs micrografische chirurgie door
de revisie van mohscoups 463
Genen voor huidkanker 467
Predictiemodel voor een tweede basaalcelcarcinoom 469
Vismodegib in de dagelijkse praktijk 472
Skin Rejuvenation: Are Advanced Dermatologic Techniques
Enough? 475
Huidvergrijzing in Rotterdam 477
Complicaties van rejuvenation 479
Gecombineerde behandeling voor lentigo maligna met
ablatieve laser en imiquimod 482
Hidradenitis suppurativa 'maligna' 485
Dermatochirurgie: Nailed it! Distale onychocryptose 487
Goede raad is goud waard.... 491
Psychodermatologie in het Erasmus MC: een overzicht van
vijf jaar 492
Unilaterale vulva hypertrofie bij een vrouwelijke wielrenner:
cyclist's vulva 495
Buschke-Löwenstein bij een tweejarig meisje 497
Een indolente CD8-positieve lymfoïde proliferatie van het oor:
twee identieke casus 500
Nawoord 505

VERENIGING

'De beste arts is toch de huidarts' 507

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Vanesa Cintas. Dit kunstwerk
'Tócame' (Touch Me), is tentoongesteld op de reizende expositie
Perspectives – Art Inflammation and Me; een initiatief van
AbbVie. De kunstenaars hebben de werken gemaakt met
patiënten om de impact van hun met chronische inflammatoire
aandoeningen, waaronder psoriasis, kenbaar te maken.

VOORWOORD

Een viering is geen afscheid

In het afgelopen jaar heb ik op vele momenten het glas geheven en gedronken, geluisterd en gesproken, sleutels ontvangen en omgedraaid, teruggekeken en vooruitgedacht, maar vandaag is echt een bijzondere dag. Vandaag vieren wij, de medewerkers van de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC, samen met u de pensioengerechtigde leeftijd van prof. dr. H.A.M. Neumann. Van een collega als Martino kun je eigenlijk geen afscheid nemen. Zijn invloed op de vele door hem opgeleide dermatologen en bevriende collega's, en de Nederlandse dermatologie in het algemeen, zal nog vele generaties voelbaar zijn. Door Martino's jarenlange ervaring in de periferie in 'Helliemond', zijn duwende kracht in de introductie van de micrografische mohschirurgie en innovatieve flebologie heeft hij de Nederlandse dermatologie gekleurd en getekend. Bovendien beheert hij de komende jaren de financiën van onze Europese moederorganisatie. Het is dus een viering en geen afscheid ter ere van Martino als gewaardeerd vriend en collega.

Uit het dagprogramma spreekt vriendschap, waardering, ambitie en een frisse wind. Alhoewel we de afgelopen jaren als afdeling zwaar geïnvesteerd hebben in niet chirurgische expertise, waaronder de kinderdermatologie, infectieziekten en contactallergie staan vandaag de bekende profielen van het Erasmus MC in de schijnwerpers. De drie hoofdblokken, zijnde de flebologie, dermato-oncologie en

de cosmetiek, vertegenwoordigen de voornaamste interessegebieden van Martino. Ze lopen als een rode draad door zijn carrière en daarmee ook de profielen van de twee universitaire ziekenhuizen waar hij de scepter heeft gezwaaid. De dagvoorzitters zijn 'oude vrienden' van Martino uit de Nederlandse zorg en elk blok bevat een (inter)nationale spreker waar hij een bijzondere relatie mee heeft opgebouwd. Het was moeilijk kiezen uit deze grote groep van vrienden, maar de externe gasten zijn geselecteerd aan de hand van de frequentie waarmee ze zijn vernoemd tijdens het uitbuiken van de vele gezamenlijke diners. Verder zijn de blokken inhoudelijk ingevuld door ervaren stafleden, jonge arts-assistenten en ambitieuze onderzoekers om een zo'n afwisselend en interessant mogelijk programma te kunnen bieden.

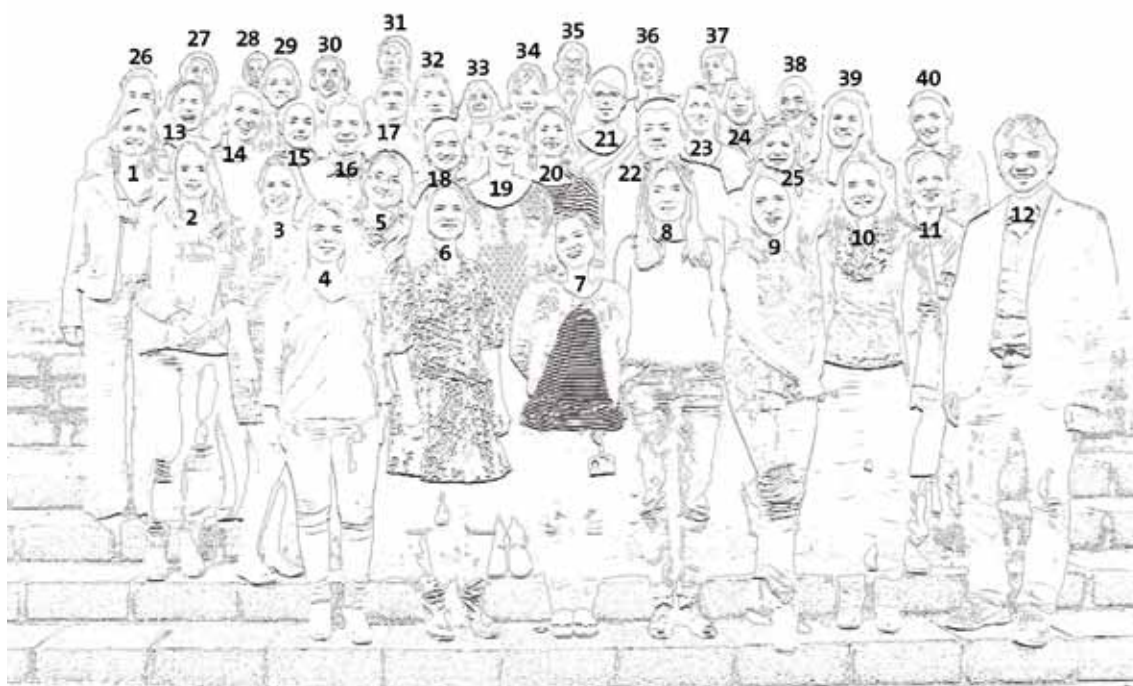
De dag wordt afgesloten met de wens van Martino. Op de vraag wat hij graag zou willen kwam het antwoord dat hij 'iets wilde zeggen' en dat er daarna voldoende tijd zou zijn voor een 'sloek'. Dat is geregeld en 'de sloek' zal aangekleed worden met lekkere hapjes, prachtige muziek en prikkelende speeches.

Namens de hele staf dermatologie van het Erasmus MC, en in het bijzonder de twee gastredacteuren van deze NTvDV editie, wens ik u een hele prettige dag.

Prof. dr. Tamar Nijsten



fotografie: Annelies Buizer



1. Suzanne Pasmans (dermatoloog), 2. Marlies Wakkee (dermatoloog), 3. Barbara Bussink (anios), 4. Yesim Misirli (arts-onderzoeker), 5. Luba Pardo Cortes (onderzoeker), 6. Petra Dikrama (dermatoloog), 7. Anne Geraedts (aios), 8. Hilke Kreukels (aios), 9. Colette van Hees (dermatoloog), 10. Michelle El Seady (aios), 11. Lisette de Ruiter (aios), 12. Tamar Nijsten (dermatoloog), 13. Lotte van Lee (aios), 14. Michelle Sprockel (aios), 15. Mirte Siemerink (dermatoloog), 16. Rick Waalboer – Spuij (dermatoloog), 17. Robert van der Leest (aios), 18. Emmilia Dowlatshahi (aios), 19. Pauline Smit (aios), 20. Hanneke Bouten (aios), 21. Loes Hollestein (onderzoeker), 22. Bing Thio (dermatoloog), 23. Hester Eppinga (arts-onderzoeker), 24. Joan Totté (arts-onderzoeker), 25. Leonie Jacobs (aios), 26. Martijn van Doorn (dermatoloog), 27. Sterre Hamann (arts-onderzoeker), 28. Nicolien Visser (arts-onderzoeker), 29. Renate van den Bos (dermatoloog), 30. Göran van Rooijen (aios), 31. Bas Prens (aios), 32. Sophie Flohil (aios), 33. Lia Kunkeler (dermatoloog), 34. Inge Deckers (arts-onderzoeker), 35. Errol Prens (dermatoloog), 36. Karin Greveling (arts-onderzoeker), 37. Merel Hamer (arts-onderzoeker), 38. Kirtie Ramdas (arts-onderzoeker), 39. Madeleine Bos (anios), 40. Armanda Onderdijk (aios).

Niet aanwezig op de foto: Yvette Assen (dermatoloog), Ellen de Haas (dermatoloog), Marianne de Maeseneer (vaatchirurg), Martino Neumann (dermatoloog), Leon Plusjé (dermatoloog), Eric van der Snoek (dermatoloog), Peter Velthuis (cosmetiek), Leon Wijne (dermatoloog), Deepak Balak (aios), Claire van Eijdsen (aios), Lotte Engels (aios), Imke Ferket (aios), Kris Haemers (aios), Iris Hendriks (aios), Wendy Malskat (aios), Erman Orman (aios), Sofie Roodbergen (aios), Annemarie Rozendaal (aios), Ching Yee Wong (aios), Hessel van der Zee (aios), Sun-Jine van Bezooijen (arts-onderzoeker), Celine Eggen (arts-onderzoeker), Martijn Sanders (arts-onderzoeker), Joris Verkouteren (arts-onderzoeker).



PROGRAMMA 337E WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENERELOGIE

VRIJDAG 6 NOVEMBER 2015

LOCATIE

Rotterdamse Schouwburg
Rotterdam

9.00 – 9.25	Inschrijving
9.25 – 9.30	Welkom: T.E.C. Nijsten

ENTRÉE: FLEBOLOGIE. VOORZITTER: DR. K-P DE ROOS

09.30 – 09.35 uur	<i>Dhr. H. Baas - oenoloog</i>
09.35 – 10.00 uur (incl. 5 min. discussie)	Venous Ulcers; food and wine: the Dutch connection <i>Prof. K. Burnand, London</i>
10.00 – 10.12 uur (incl. 2 min. discussie)	Langetermijnresultaten van de MAGNA-trial <i>Mevr. drs. S.K. van der Velden</i>
10.12 – 10.24 uur (incl. 2 min. discussie)	Uitgebreidheid van DVT in een reuzecohort <i>Drs. G.L. van Rooijen</i>
10.24 – 10.36 uur (incl. 2 min. discussie)	Veneuze stenting: ultieme oplossing voor het fileprobleem in het diep veneus systeem? <i>Mevr. drs. H. Bouten</i>
10.36 – 10.48 uur (incl. 2 min. discussie)	Varices bij posttrombotisch syndroom: to treat or not to treat? <i>Mevr. prof. dr. M.G.R. de Maeseneer</i>
10.48 – 11.00 uur (incl. 2 min. discussie)	Vulvaire varices en aanverwante vaatafwijkingen <i>Mevr. drs. M. Siemerink</i>
11.00 – 11.30 uur	Pauze

PLAT DE RÉSISTANCE: ONCOLOGIE. VOORZITTER: DR. E. WEIL

11.30 – 11.35 uur	<i>Dhr. H. Baas - oenoloog</i>
11.35 – 12.00 uur (incl. 5 min. discussie)	Neusreconstructies <i>Dr. H.D. Vuyk, Ter Gooi Ziekenhuis, Blaricum</i>
12.00 – 12.12 uur (incl. 2 min. discussie)	Mohs micrografische chirurgie voor zeldzame huidkankers <i>Mevr. dr. R.R. van den Bos</i>
12.12 – 12.24 uur (incl. 2 min. discussie)	Hoe betrouwbaar is de interpretatie van Mohs slides? <i>Mevr. drs. C.B. van Lee</i>

12.24 – 12.36 uur (incl. 2 min. discussie)	Genen voor huidkanker Mevr. dr. L.C. Jacobs
12.36 – 12.48 uur (incl. 2 min. discussie)	Predictiemodel voor een 2e basaalcelcarcinoom Drs. J.A.C. Verkouteren
12.48 – 13.00 uur (incl. 2 min. discussie)	Vismodegib voor basaalcelcarcinoom Mevr. dr. M. Wakkee
13.00 – 14.00 uur	Lunch
14.00 – 15.00 uur	Huishoudelijke vergadering

DESSERT: COSMETIEK. VOORZITTER: DR. P.J.M. BERRETTY

15.00 – 15.05 uur	Dhr. Baas - oenoloog
15.05 – 15.30 uur (incl. 5 min. discussie)	Skin Rejuvenation: Are Advanced Dermatologic Techniques enough? Prof. L. Marini, SDC-The Skin Doctors Centre, Trieste
15.30 – 15.42 uur (incl. 2 min. discussie)	Huidvergrijzing in Rotterdam Mevr. drs. M.A. Hamer
15.42 – 15.54 uur (incl. 2 min. discussie)	Complicaties van rejuvenatie Dr. P. Velthuis
15.54 – 16.06 uur (incl. 2 min. discussie)	Cosmetiek en lentigo maligna Mevr. drs. K. Greveling

Binnenkomst genodigden afscheid Martino Neumann

16.30 – 17.00 uur	De wens van Cleopatra en het dermatologisch perspectief Prof. dr. H.A.M. Neumann
17.00 – 18.30 uur	DE BUBBELS VAN MARTINO Borrel ter ere van het afscheid van Martino Neumann

SPONSORS

Leo Pharma, Celgene, Abbvie, Novartis, Galderma, Janssen, Lilly, Pfizer en Roche.

ARTIKELN

Langetermijnresultaten na chirurgie, endoveneuze laserablatie en echogelegeide foamsclerocompressietherapie van de vena saphena magna

S.K. van der Velden¹, A.A.M. Biemans², M.G.R. De Maeseneer¹, M.A. Kockaert¹, P. Cuypers³,
L.M. Hollestein¹, H.A.M. Neumann¹, T. Nijsten¹, R.R. van den Bos¹

¹ Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Afdeling Dermatologie, Elisabeth-Tweesteden ziekenhuis, Tilburg

³ Afdeling Vaatheelkunde, Catharina ziekenhuis, Eindhoven

Correspondentieadres:

S.K. van der Velden

Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s' Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: s.vandervelden@erasmusmc.nl

Er zijn tegenwoordig meerdere behandeltechnieken beschikbaar voor patiënten met reflux van de vena saphena magna (VSM). Deze technieken zijn onder andere chirurgie (strippen met of zonder crossectomie), echogelegeide sclerocompressietherapie (ESCT) en endoveneuze ablatie met laser (EVLA), radiofrequentie of stoom. De huidige flebologische richtlijnen zijn gebaseerd op gerandomiseerde studies met een korte- of middellangetermijnfollow-up. Echter bij patiënten met varices, al dan niet gepaard gaande met chronische veneuze insufficiëntie, zijn juist langetermijnresultaten van belang gezien het chronische karakter van de ziekte.

Op dit moment zijn slechts vier gerandomiseerde studies met een follow-up van ten minste vijf jaar na behandeling van de VSM bekend.¹⁻⁴ Geen van deze studies heeft de drie behandeltechnieken met elkaar vergeleken. Dit is dan ook de eerste studie die de langetermijnresultaten van chirurgie, EVLA

en ESCT vijf jaar na behandeling van de VSM met elkaar vergelijkt.

METHODE

Van januari 2007 tot en met december 2009 werden alle varices patiënten, die zich op de afdeling dermatologie (Erasmus MC, Rotterdam) of de afdeling vaatchirurgie (Catharina Ziekenhuis, Eindhoven) presenteerden, benaderd om deel te nemen aan de studie.⁵ Alleen patiënten met symptomatische varices, reflux van de safenofemorale junctie (SFJ) en VSM in het bovenbeen met een diameter van meer dan 5 mm (gemeten in het midden van het dijbeen) werden geïncludeerd. Na verkregen schriftelijke toestemming werden de patiënten gerandomiseerd in de chirurgie, EVLA- of ESCT-groep. Alle behandelingen werden in beide ziekenhuizen uitgevoerd.

Chirurgie bestond uit crossectomie van de SFJ en sluiting van de fascia cribriformis, invaginerend strippen van de VSM in het bovenbeen en flebectomie van de variceuze zijtakken onder algehele of spinale anesthesie.

EVLA werd onder tumescentie uitgevoerd met een 940-nm diode laser. De VSM werd ter plaatse van de knie echogelegeid aangeprikt. De lasertip werd op 1-2 cm afstand van de SFJ geplaatst en de laser werd met een constante snelheid teruggetrokken (ingesteld op 10 W; afgeleverde energie 60 J per cm). Variceuze zijtakken werden verwijderd met behulp van ambulante flebectomie volgens Muller tijdens dezelfde of een daaropvolgende sessie.

Voor de ESCT werd schuim klaargemaakt door middel van de tessarimethode (1 ml van 3% polidocanol met 3 ml lucht). De VSM werd echogeleid aangeprikt ter plaatse van de knie. Afhankelijk van de lengte en diameter werd een aangepast volume schuim ingespoten met een maximum van 10 ml per sessie. Variceuze zijtakken werden niet routinematig behandeld tijdens de ESCT behandeling. Indien nodig werd ESCT van de VSM vanaf 3 maanden (tot maximaal een jaar) na de initiële behandeling herhaald.

Aan het einde van alle behandelingen werd er een drukverband aangebracht. Na 48 uur werd het verband vervangen door therapeutisch elastische kousen gedurende 2 weken.

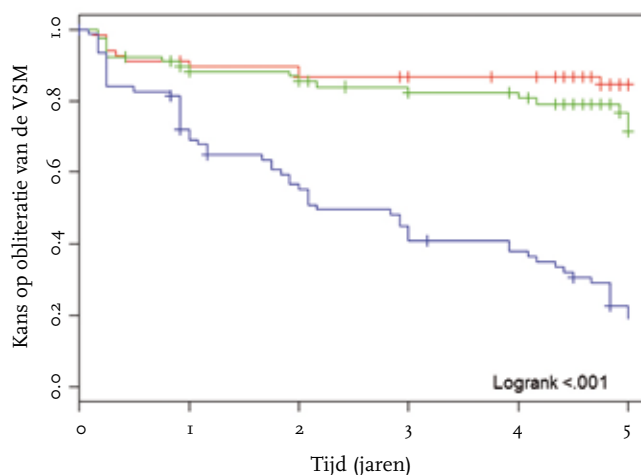
Patiënten werden na 3 maanden en daarna jaarlijks gecontroleerd. Hierbij werd gekeken naar de klinische klasse van de CEAP-classificatie en met behulp van duplex onderzoek werd de obliteratie of doorgankelijkheid (met alleen antegrade flow of met reflux) van de VSM vastgelegd. Ook werd gekeken naar de aanwezigheid van SFJ reflux, neovascularisatie en zijtakken. De kwaliteit-van-levenscores werden geregistreerd met behulp van de EQ-5D en CIVIQ-vragenlijsten. Het aantal re-interventies van de VSM en aanvullende behandelingen van de vena saphena accessoria anterior (VSAA) en/of zijtakken werden bijgehouden in het patiëntendossier.

RESULTATEN

240 benen met primaire VSM-reflux werden gerandomiseerd. In totaal werden er 193 van de 224 behandelde benen (86,2%) geëvalueerd na vijf jaar. Karakteristieken van de patiënten, klinische klasse, diameter van de VSM en kwaliteit-van-levenscores waren vergelijkbaar tussen de groepen.

Vijf jaar na behandeling was de behandelde VSM compleet geoblitereerd of afwezig in 85%, 77% en 23% van de benen in respectievelijk de chirurgie, EVLA of ESCT-groep ($p < 0,001$) (figuur 1). Respectievelijk 85%, 82% en 41% van de patiënten in de chirurgie, EVLA- en ESCT-groep hadden geen VSM-reflux ($p < 0,001$).

CIVIQ-scores waren significant lager in de EVLA-groep dan in de ESCT-groep tijdens de follow-upperiode (patiënten in de EVLA-groep hadden dus een betere kwaliteit van leven dan patiënten in de ESCT-groep). Er waren geen significante verschillen tussen de chirurgie en EVLA-groep. EQ-5D-scores verbeterden minimaal in alle groepen over de tijd. Indien werd gecorrigeerd voor leeftijd, bleven alle kwaliteit-van-levenscores binnen en tussen de groepen gelijk. Er was geen verschil in de distributie van klinische klasse tussen de chirurgische, EVLA en ESCT-groep tijdens de follow-upperiode. Vijf jaar na interventie hadden respectievelijk 13%, 22% en 31% van de patiënten in de chirurgie, EVLA- en ESCT-groep persisterende SFJ-reflux (chirurgie versus EVLA en versus ESCT, $p < 0,001$). Er was geen verschil tussen de EVLA- en ESCT-groep ($p = 0,237$). Klinisch relevante neovascularisatie was even frequent in de chirurgie als in de EVLA-groep ($p = 0,606$).



CS	69	61	60	57	54	24
EVLA	78	64	60	54	51	29
UGFS	77	52	40	32	26	13

Figuur 1. Kaplan-meieranalyse van obliteratie van de vena saphena magna na chirurgie (CS), endoveneuze laserablatie (EVLA) en echogeleide sclerocompressietherapie (ESCT).

Progressie van de ziekte was niet verschillend tussen de drie groepen.

34% van de benen in de ESCT-groep had een of meerdere re-interventies van de VSM gedurende de follow-upperiode tegenover slechts 10% van de benen in de chirurgie en EVLA-groep. Het aantal aanvullende behandelingen was gelijk tussen de drie groepen, met uitzondering van ESCT van de VSM onder de knie welke niet werd uitgevoerd in de ESCT-groep.

CONCLUSIE

De resultaten van deze gerandomiseerde studie tonen aan dat vijf jaar na interventie zowel chirurgie als EVLA effectiever zijn in het opheffen van VSM reflux dan ESCT. Patiënten die behandeld werden met ESCT hadden ook slechtere CIVIQ-scores dan patiënten die behandeld werden met EVLA. Zowel chirurgie als EVLA zijn efficiënte behandelingen met gunstige langetermijnresultaten bij patiënten met reflux van de VSM.

Voor het volledige artikel verwijzen wij naar de publicatie door SK van der Velden et al. *Br J Surg* 2015; doi: 10.1002/bjs.9867.

LITERATUUR

1. Disselhoff BC, Kinderen DJ der, Kelder JC, Moll FL. Five-year results of a randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation with cryostripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011;98:1107-11.
2. Rasmussen L, Lawaetz M, Bjoern L, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laserablation and stripping of the great saphenous vein with clinical and duplex outcome after 5 years. *J Vasc Surg* 2013;58:421-6.
3. Kalodiki E, Lattimer CR, Azzam M, Shawish E,

- Bountouroglou D, Geroukalos G. Long-term results of a randomized controlled trial on ultrasound-guided foam sclerotherapy combined with saphenofemoral ligation vs standard surgery for varicose veins. *J Vasc Surg* 2012;55:451-7.
4. Flessenkämper I, Hartmann M, Hartmann K, Stenger D, Roll S. Endovenous laser ablation with and without high ligation compared to high ligation and stripping for treatment of great saphenous varicose veins: results of a multicentre randomized controlled trial with up to 6 years follow-up. *Phlebology* 2014; [Epub ahead of print].
5. Biemans AA, Kockaert M, Akkersdijk GP, et al. Comparing endovenous laser ablation, foam sclerotherapy, and conventional surgery for great saphenous varicose veins. *J Vasc Surg* 2013; 58:727-34.

SAMENVATTING

Deze gerandomiseerde studie laat de eerste langetermijnresultaten zien van drie verschillende technieken die kunnen worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met reflux van de vena saphena magna (VSM): chirurgie (strippen met crossectomie), endoveneuze ablatie met laser (EVLA) en echogeïde sclerocompressietherapie (ESCT). Vijf jaar na interventie zijn zowel chirurgie als EVLA effectiever in het opheffen van VSM reflux dan ESCT.

TREFWOORDEN

varices – vena saphena magna – chirurgie – endoveneuze laserablatie – echogeïde foamsclerocompressietherapie

SUMMARY

This is the first randomised study comparing long-term outcomes of three different techniques for the treatment of patients with great saphenous vein (GSV) reflux: conventional surgery (CS), endovenous laser ablation (EVLA) and ultrasound-guided foam sclerotherapy (ESCT). CS and EVLA were more effective than UGFS in arresting GSV reflux 5 years after intervention.

KEYWORDS

varicose veins – great saphenous vein – conventional surgery – endovenous laser ablation – ultrasound-guided foam sclerotherapy

Anatomische distributie van de trombus bij 1338 patiënten met een acute, unilaterale, diep veneuze trombose van de onderste extremiteit

G.L. van Rooijen¹, N. Bochanen², M.G. De Maeseneer³

¹. Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

². Aios Interne Geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, België

³. Vaatchirurg, Afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland

Correspondentieadres:

G.L. van Rooijen

E-mail: g.vanrooijen@erasmusmc.nl

ACHTERGROND

Al jaren wordt een acute diep veneuze trombose (DVT) van de onderste extremiteit ingedeeld in een distale DVT, waarbij alleen de kuitvenen, (gastrocnemius, soleus, peroneale en/of de tibialis posterior venen en heel zelden de tibialis anterior venen) zijn betrokken en een proximale DVT (vanaf de vena poplitea naar proximaal).¹ Ondanks een adequate behandeling volgens de meest recente richtlijnen kan een acute DVT nog steeds aanleiding geven tot een significante posttrombotische morbiditeit.^{1,2} De

kans op het ontwikkelen van een recidiverende DVT en de ernst van een zogenaamd 'posttrombotisch syndroom' (PTS) zijn gerelateerd aan de uitgebreidheid van de trombose en de anatomische lokalisatie van de aangedane segmenten.³ Wanneer het iliacale, ilioacale of iliofemorale traject betrokken zijn, is er namelijk een grotere kans op het ontwikkelen van een PTS en stijgt ook de kans op recidiverende DVT.²⁻⁴ Het is daarom van belang op het ogenblik van de initiële diagnose, de totale uitgebreidheid inclusief de meest proximale lokalisatie van de trombus in detail te beschrijven, waarbij een eenvoudige indeling in 'proximale' en 'distale' DVT niet meer kan volstaan.⁵

In het kader van de groeiende interesse voor de impact van het PTS – zowel wat betreft de kwaliteit van leven van de individuele patiënt als wat betreft de maatschappelijke gevolgen ervan – en eveneens in het kader van de nieuwe therapeutische opties voor iliofemorale DVT, is het van belang de beschrijving van de DVT meer te detaileren.

DOEL

In het kader van de hierboven beschreven achtergrond beoogde deze studie de anatomische lokalisatie van de trombus en de verdeling van de trombus zo precies mogelijk te beschrijven in een grote cohort van patiënten met een acute, unilaterale DVT.

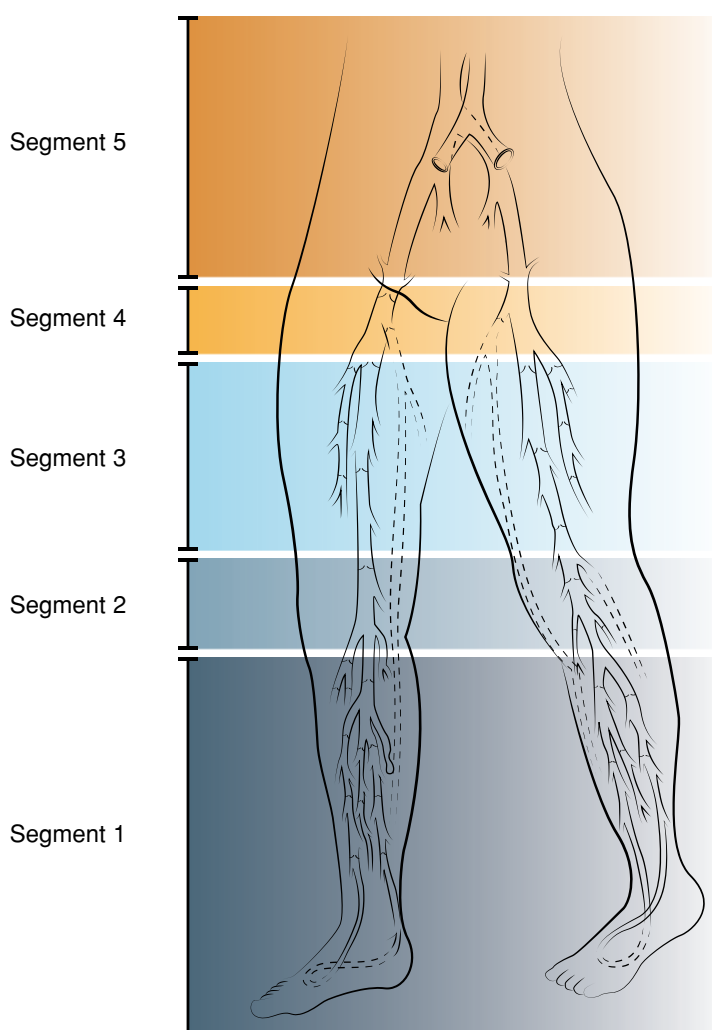
METHODE

Er werd een retrospectieve analyse uitgevoerd op de data van patiënten, ouder dan 18 jaar, die zich presenteerden met een unilaterale DVT die bevestigd en geregistreerd was door middel van duplexonderzoek. De duplexonderzoeken werden verricht in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA) in de periode van 1994 tot 2012.

De anatomische lokalisatie en verdeling van de trombus werden geregistreerd en onderverdeeld in vijf segmenten. Hierbij werd een onderscheid gemaakt tussen de kuitvenen (segment 1), de vena poplitea (segment 2), vena femoralis (segment 3), de vena femoralis communis (segment 4) en de vena iliaca externa en communis met of zonder de vena cava inferior (segment 5). Dit werd schematisch weergegeven zoals in de figuur (figuur 1).

RESULTATEN

De mediaan van de leeftijd van de 1338 geïncludeerde patiënten was 62 jaar (18-98 jaar), waarbij de verdeling tussen mannen en vrouwen 1:1 was. Er kwamen meer linkszijdige DVT's voor (57%). Bij 443 patiënten (33%), werd de DVT alleen in één segment gezien en bij 370 patiënten van deze groep werd er een geïsoleerde DVT beperkt tot de kuitvenen gezien (370/1338; 28% van het totale cohort). In het geval van 968 patiënten met een 'proximale' DVT was de mediaan van het aantal aangedane seg-



Figuur 1. Tekening waarop na elk duplexonderzoek voor een diep veneuze trombose de aangedane segmenten worden aangeduid.

menten 3 (1-5) en de meest voorkomende DVT bij deze patiënten betrof een trombus in segment 1, 2 en 3, in 267 patiënten (20 % van de totale cohort). Bij 193 patiënten (14% van de totale cohort) waren alle vijf de segmenten betrokken. In het geval van 325 patiënten (24% van de totale cohort) was de trombus boven het inguinaal ligament gelokaliseerd (d.w.z. betrokkenheid van segment 5). Bij 39% van deze patiënten met uitbreiding boven de liesboog waren de kuitvenen niet aangedaan, waarbij vermoed kan worden dat de trombus mogelijk iliaal is ontstaan en hierna retrograad is uitgebreid in de richting van de beenvenen. Bij de meerderheid (minstens 65%) van de patiënten wees analyse van de aangedane segmenten in de richting van het ontstaan van de trombus in de kuitvenen, met antegrade uitbreiding.

BESPREKING

Een betere definitie van de anatomie en verdeling van de trombus op basis van een gedetailleerd duplexonderzoek, illustreert de grote diversiteit in anatomische distributie van de DVT bij patiënten, die vroeger onder de gezamenlijke noemer 'proximale DVT' werden ondergebracht. We menen dan

ook dat de terminologie 'proximale' en 'distale' DVT niet meer gebruikt moet worden en men bij de beschrijving van een DVT minstens een onderverdeling moet maken tussen iliofemorale DVT, femoropopliteale DVT en kuitvenen DVT, zoals beschreven in de recente Amerikaanse richtlijnen.⁵

Onze studie bevestigt ook dat 1 op de 4 acute DVT's gelokaliseerd is boven het inguinale ligament, wat van belang is voor het selecteren van patiënten, die potentieel kunnen worden behandeld door kathetergeleide trombolysen of farmacomechanische trombolectomie, al dan niet gevolgd door stentplaatsing.⁵ Bovendien verschaft het onderzoek van deze grote patiëntencohort ons nader inzicht in de fysiopathologie van DVT, met name om te begrijpen waar de trombus zich vormt. In de grote meerderheid van de gevallen wordt de trombus gevormd in de kuit en evolueert dan antegraad verder, terwijl bij een beperkt aantal patiënten de trombus ontstaat boven de liesboog en dan retrograad uitbreidt.

Voor het volledige artikel verwijzen wij naar de publicatie door De Maeseneer MG et al, Eur J Vasc Endovasc Surg 2015; doi

LITERATUUR

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(suppl):e419S-e494S.
2. Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood* 2009;114:4624-31.
3. Labropoulos N, Waggoner T, Sammis W, Samali S, Pappas PJ. The effect of venous thrombus location and extent on the development of post-thrombotic signs and symptoms. *J Vasc Surg* 2008;48:407-12.
4. Yamaki T, Hamahata A, Soejima K, Kono T, Nozaki M, Sakurai H. Factors predicting development of postthrombotic syndrome in patients with a first episode of deep vein thrombosis: Preliminary report. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:126-33.
5. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012;55:1449-62.

SAMENVATTING

De anatomische distributie van een eerste acute, unilaterale, diepe veneuze trombose (DVT) werd retrospectief geanalyseerd in een grote groep patiënten. Door middel van een gedetailleerd duplex onderzoek kunnen de lokalisatie en de uitbreiding van de trombus bij DVT-patiënten beter in kaart gebracht worden. Hierbij valt een belangrijke diversiteit op, waarbij het duidelijk wordt dat het classificeren van een DVT als eenvoudigweg 'proximale DVT' en 'distale DVT' tegenwoordig niet meer volstaat, vooral ook in het licht van diverse behandelingen en follow-up.

TREFWOORDEN:

diepe veneuze trombose – anatomie – distributie

SUMMARY

The anatomic distribution of a first acute, unilateral, deep vein thrombosis (DVT) were retrospectively analyzed in a large group of patients. Through a detailed duplex ultrasound investigation, location and extent of the thrombus can be mapped accurately in DVT patients. It is obvious that there is a major diversity, thus making it clear that the classification of a DVT as simply "proximal DVT" and "distal DVT" is no longer sufficient, especially in view of different treatment methods and follow-up.

KEYWORDS

deep vein thrombosis – anatomy – thrombus extent

Diepe veneuze stenting, een oplossing voor het fileprobleem?

H. Bouten¹, M.G. de Maeseneer²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

² Vaatchirurg, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

H. Bouten

Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s' Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: h.bouten@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 53-jarige patiënte bezoekt het flebologisch spreekuur vanwege een rode huidafwijking op het onderbeen links sinds drie jaar. In verband met een knietrauma werd er vijf jaar geleden een arthroscopie verricht. Patiënte werd drie maanden later acuut opgenomen in het ziekenhuis vanwege een diep veneuze trombose (DVT) met daarbij longembolieën. Zij werd nadien gedurende een half jaar behandeld met orale anticoagulantia. Zij draagt nog steeds een therapeutisch elastische kous (TEK) en wordt sinds enkele maanden behandeld met intermitterende pneumatische compressie met behulp van een lymfepress thuis.

Bij lichamelijk onderzoek zien we een erythematosquameuze plaque van 5 cm, ter plaatse van de mediale malleolus met pitting oedeem van het onderbeen (figuur 1). De linkerkuit is 3 cm groter in omvang dan rechts en de linkerdijs 3,5 cm. Op de onderbuik wordt een opvallende varix gezien (figuur 2). Bij duplex onderzoek worden links een partieel geobstrueerde v. poplitea en v. femoralis gezien, een volledig geoccludeerde v. iliaca externa en v. iliaca communis. De veneuze afvoer van het linkerbeen verloopt onder andere via de klinisch zichtbare collateraal over de buikwand (figuur 3). Deze bevindingen worden flebografisch bevestigd en de diagnose posttrombotisch syndroom (PTS) van het obstructieve type links wordt gesteld.

Na multidisciplinair overleg wordt patiënte verwezen naar de interventieradioloog voor het uitvoeren van een endoveneuze rekanalisatie en stentplaatsing. De huidafwijking is vier maanden na de stentplaatsing volledig genezen. Patiënte gebruikt twee jaar later nog steeds chronisch fenprocoumon en draagt verder een TEK.

BESPREKING

Klinische presentatie

Na een doorgemaakte DVT ontwikkelt ongeveer 25% van de patiënten een matig, en 5 à 10% een ernstig PTS. Dit PTS is het gevolg van reflux of obstructie, of een combinatie van beide, in het diep veneuze systeem waardoor veneuze hypertensie kan ontstaan. De eerste tekenen ervan kunnen zich al manifesteren na zes maanden. Patiënten hebben dan klachten van pijn in de aangedane onderste extremiteit, vermoeidheid en zwelling. Sommige patiënten hebben tijdens het lopen typische klachten van zogenaamde 'veneuze claudicatio', die bestaat uit pijn en krampen, waardoor ze niet meer verder kunnen.

Bij lichamelijk onderzoek kan een omvangverschil tussen beide benen worden gemeten en worden vaak tekenen van chronisch veneuze insufficiëntie (C3-C6 van de CEAP-classificatie) gezien, waaronder oedeem, eczeem, lipodermatosclerose, atrofie blanche en ulcus cruris. Het is belangrijk het lichamelijk onderzoek bij deze patiënten niet te beperken tot de benen. Immers, de aanwezigheid van varices op de buik, typisch in de schaamstreek of op de flanken, kunnen op een iliacaal of ilio-cavale veneuze obstructie wijzen. Bij deze groep patiënten is er een indicatie om aanvullend onderzoek te verrichten naar het femoro-ilio-cavale traject beiderzijds door middel van uitgebreid duplexonderzoek, flebogram, CT en/of MR.

Nieuwe behandelingsmogelijkheden

De behandeling van PTS bestond tot voor enkele jaren in de meeste gevallen, naast lokale verzorging van eventuele huidafwijkingen, alleen uit een TEK, en in enkele zeldzame gevallen uit diep veneuze chirurgie. Bij recidiverende DVT werd tevens chroni-



Links figuur 1: huidafwijking ter plaatse van de linker mediale malleolus.

Rechts figuur 2 en 3: zichtbare aders op de onderbuik wijzen op collaterale circulatie; deze 'varices' zijn pathognomonisch voor iliacaal obstructie.

sche anticoagulantia voorgeschreven. Midden jaren negentig werden bij patiënten met chronische diep veneuze obstructie de eerste stents geplaatst en op dit moment hebben deze interventies een terechte plaats ingenomen in de behandeling van PTS.¹ Vooral patiënten met een iliofemorale DVT hebben een hoog risico op het ontwikkelen van een PTS. Bij een dergelijke acute DVT wordt beschreven dat een behandeling met anticoagulantia maar bij 20% van de patiënten volledige rekanalisatie geeft, en dat 44% van de patiënten ernstige obstructie houdt, frequent met klachten van veneuze claudicatio.² Bij patiënten met invaliderende veneuze claudicatio en/of ulceraties kan daarom op termijn percutane rekanalisatie van de posttrombotisch geoccludeerde vene, gevolgd door het plaatsen van een stent, of dilateren en stenten van een chronische stenose op basis van posttrombotische obstructie, een mogelijke behandeling zijn.

Na succesvol plaatsen van een stent voor een PTS is er bij ongeveer 80% van de patiënten een gunstig resultaat te verwachten. Bij de meeste patiënten verminderen de pijnklachten beduidend, en daarnaast verbetert de Venous Clinical Severity Score (VCSS) ook bij een groot aantal patiënten.¹

Multidisciplinaire aanpak

Behandeling van een patiënt met een ernstig PTS vergt een multidisciplinaire aanpak, waarbij een goede samenwerking tussen de dermatoloog, de interventieradioloog en de vaatchirurg essentieel is. Indien een patiënt met een PTS met obstructie van het femoro-ilio-cavale traject wordt gezien moet voorafgaand aan de procedure, op basis van beeldvorming en patiëntkenmerken, een inschatting gemaakt worden betreffende de kans op slagen. Cruciaal voor een goede uitkomst na stenten is de aanwezigheid van een adequate 'in- en outflow'. Dit betekent dat de venen distaal van het te stenten gebied niet al te zeer beschadigd mogen zijn door posttrombotische littekens (trabekels). Ook naar craniaal toe moet de veneuze afvoer voldoende verzekerd zijn. Bij voorkeur stent men het gehele posttrombotische traject.^{3,4}

Zorgvuldige follow-up

Na stentplaatsing in het diep veneuze systeem is een nauwkeurige follow-up van het allergrootste belang. Men moet de doorgankelijkheid van de stent door middel van duplex regelmatig evalueren (o.a. 1 dag, 2 weken en 6 maanden postoperatief). Extra controle is nodig bij de minste toename van klachten, acute zwelling van het aangedane been of toename van de huidafwijkingen of ulcera. Na de interventie moeten de patiënten gedurende 3 maanden tot 1 jaar, en in sommige gevallen levenslang, orale anticoagulantia innemen om trombose in de stent te voorkomen. Bij een patiënt met een obstructief PTS, die daarvoor niet onder

chronische anticoagulantia stond, is deze behandeling doorgaans alleen tijdelijk. Daarentegen, bij patiënten, die voor de stentplaatsing reeds onder chronische anticoagulantia stonden (meestal wegens recidiverende DVT's), is levenslang gebruik van deze medicatie aangewezen.³ Het is nog niet geheel duidelijk of het nuttig is aan deze patiënten – vooral in de eerste weken na de stentplaatsing – ook plaatjesaggregatiemmers (zoals clopidogrel of acetylsalicylzuur) voor te schrijven, wat gebruikelijk is na een arteriële stentplaatsing.⁵

Wat onvoldoende in de literatuur beschreven staat, maar wel zeer van belang is voor een goede uitkomst, zijn een aantal patiëntkenmerken die een duidelijke invloed hebben op de langetermijneresultaten na stentplaatsing. Deze hebben vaak te maken met de socio-economische context van de patiënten met ernstig PTS, al dan niet met ulcera cruris. Zowel mobiliteit, therapie- als afspraaktrouw zijn van groot belang om nieuwe problemen en occlusie van de stents te voorkomen. Het is in de praktijk vaak de verwijzend dermatoloog die deze taak op zich zal nemen, door te wijzen op zo intensief mogelijk mobiliseren, zorgvuldig innemen van de voorgeschreven anticoagulantia, voethygië en goede verzorging van de huid.

CONCLUSIE

Veneuze stentplaatsing kan effectief zijn in het verminderen van veneuze claudicatio klachten, zwelling en huidafwijkingen en kan genezing van ulcera bevorderen bij patiënten met PTS als gevolg van een iliacale obstructie. Een succesvolle stentplaatsing kan de kwaliteit van leven beduidend verbeteren bij patiënten met PTS. Helaas kunnen nog niet alle fileproblemen in het diep veneus systeem op deze wijze worden opgelost.

LITERATUUR

1. Hartung O, Loundou AD, Barthelemy P, Arnoux D, Boufi M, Alimi YS. Endovascular management of chronic disabling ilio-caval obstructive lesions: long-term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:118-24.
2. Akesson H, Brudin L, Dahlström JA, Eklöf B, Ohlin P, Plate G. Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:43-8.
3. Rosales A, Sandbaek G, Jørgensen JJ. Stenting for chronic post-thrombotic vena cava and iliofemoral venous occlusions: mid-term patency and clinical outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:234-40.
4. Neglén P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg* 2007;46:979-90.
5. Meissner MH. Indications for platelet aggregation inhibitors after venous stents. *Phlebology* 2013;28 Suppl 1:91-8.

**SAMENVATTING**

Na een diep veneuze trombose kunnen patiënten met een iliofemorale of ilioacavale obstructie op termijn lijden aan een ernstig posttrombotisch syndroom (PTS). Om dergelijke obstructie op het spoor te komen, is het bij lichamelijk onderzoek belangrijk de buik en de pubisregio ook te onderzoeken op tekenen van collaterale circulatie. Veneuze rekanalisatie met stentplaatsing kan effectief zijn ter behandeling van een PTS. Belangrijk hierbij is de juiste patiëntselectie, een adequaat uitgevoerde procedure en een nauwkeurige follow-up.

TREFWOORDEN

posttrombotisch syndroom – diep veneuze stenting – ulcus cruris – chronische veneuze insufficiëntie

SUMMARY

After a deep vein thrombosis, patients with iliofemoral or ilioacaval obstruction may suffer from a serious post-thrombotic syndrome (PTS). To detect such an obstruction, it is important to carefully examine the abdomen and the pubic area as well, and look for signs of collateral circulation. Venous recanalization with stent placement may be an effective treatment of PTS in these patients. A proper patient selection, an adequately performed procedure and accurate follow-up are crucial to obtain long lasting results.

KEYWORDS

postthrombotic syndrome – deep venous stenting – venous ulceration – chronic venous insufficiency

Varices bij posttrombotisch syndroom: to treat or not to treat?...

M.G. de Maeseneer

Afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

Marianne G. De Maeseneer

Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s' Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: m.demaeseneer@erasmusmc.nl

Varices ontstaan bij de meeste patiënten als gevolg van een primaire afwijking van het oppervlakkige veneuze systeem. Daarnaast kunnen varices echter ook voorkomen bij patiënten met een posttrombotisch syndroom (PTS) na een eerder doorgemaakte diepe veneuze trombose (DVT). Dergelijke varices worden volgens de 'E' (etiologie) van de CEAP-classificatie als 'secundair' omschreven (C2 Es). Bij een PTS komen varices vaak in combinatie voor met oedeem en huidcomplicaties (C3-C6), die met de term chronische veneuze insufficiëntie (CVI) worden beschreven.

In principe maken we qua fysiopathologie ('P' van de CEAP-classificatie) een onderscheid tussen een PTS van het refluxtype (Pr) en een PTS van het obstructieve type (Po), of een combinatie van beide (Pr,o).¹ Bij een PTS van het refluxtype is er een zo goed als volledige rekanalisatie van de DVT maar zijn vooral de kleppen in het diepe veneuze systeem beschadigd. Daarentegen, bij het obstructieve type

is de veneuze afvoer gecompromitteerd als gevolg van posttrombotische wandverdikking, trabekels en verlittekening bij onvoldoende rekanalisatie of zelfs volledige occlusie van de aangedane diepe vene.

VARICES BIJ PTS VAN HET REFLUXTYPE

Bij een PTS van het refluxtype kunnen varices voorkomen, die ten allen tijde probleemloos kunnen worden behandeld, indien ze aanleiding geven tot veneuze symptomen en/of klinische tekenen van CVI. Hierbij kan gebruikgemaakt worden van ablatie van de incompetente hoofdstam (thermisch, niet-thermisch, met scleroserend schuim of klassiek chirurgisch) en/of behandeling van de varikeuze zijtakken door middel van flebectomie of (schuim)sclerotherapie.² Na doeltreffend saneren van het oppervlakkige veneuze systeem wordt aan PTS-patiënten met reflux in het diepe veneuze systeem verder een aangepaste therapeutische elastische kous (TEK) voorgeschreven. Slechts in zeer uitzonderlijke gevallen moet behandeling van de diep veneuze reflux door middel van klepchirurgie overwogen worden.

VARICES BIJ PTS VAN HET OBSTRUCTIEVE TYPE

Bij de meeste patiënten bevindt de residuele posttrombotische obstructie zich onder de liesboog (of ligamentum inguinale). Meer uitzonderlijk is er

sprake van obstructie iliacaal en, in zeldzame gevallen, van de vena cava inferior.

Varices bij obstructie van de vena femoralis en/of de vena poplitea

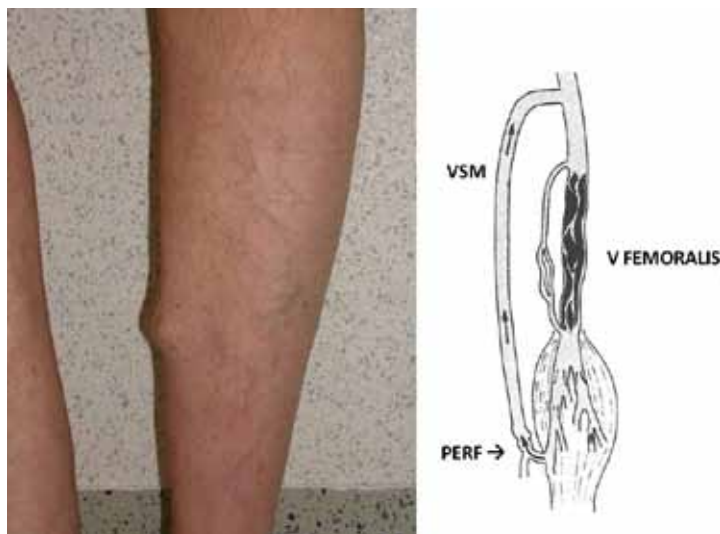
Wanneer het diepe veneuze systeem onvoldoende doorgankelijk is, kan de afvoer van het veneuze bloed soms volledig verlopen via het oppervlakkige veneuze systeem, dat de collaterale circulatie verzekert. Typisch treedt de vena saphena magna (VSM) op als collateraal voor een totale occlusie van de vena poplitea en femoralis, waarbij een doorwaans brede perforans in het onderbeen de veneuze bloedstroom van de diepe kuitvenen devieert naar de VSM (figuur 1). De VSM vertoont dan een grote diameter (> 6 mm) met spontane antegrade flow zonder reflux. Ook de vena saphena parva (VSP) kan op dezelfde wijze fungeren als collateraal, waarbij het veneuze bloed via de craniale extensie van de VSP verloopt naar bijvoorbeeld de vena femoris profunda. In alle hierboven vermelde gevallen is het absoluut gecontraïndiceerd de VSM of VSP te behandelen! Bij deze patiënten is een TEK de enige zinvolle strategie.

Bij partiële obstructie van de vena femoralis en/of vena poplitea is het niet altijd eenvoudig om de collaterale functie van de VSM of VSP correct te beoordelen bij duplexonderzoek. Wanneer deze daarenboven ook reflux vertoont, moet eventuele ablatie overwogen worden, zeker in geval van huidafwijkingen.³ Men kan dan pogen met de transducer het oppervlakkig en diepe veneuze systeem gelijktijdig in beeld te brengen en te evalueren of de veneuze bloedstroom preferentieel via het oppervlakkige, dan wel het diepe veneuze systeem verloopt bij kuitcompressie. Bovendien is het belangrijk in zo'n geval de vena femoris profunda in detail te bekijken. Indien deze een goede instroom verzekert naar de vena femoralis communis, kan men met een geruster hart overgaan tot ablatie van de VSM.

Varices bij obstructie van de venae iliaca of vena cava inferior

Bij een belangrijke obstructie of totale occlusie van de vena iliaca externa en communis ontstaat er een typische kronkelige collateraal op de onderbuik (soms Palma vene genoemd), meestal in de pubisstreek, waarlangs het veneuze bloed van het aangedane been afgevoerd wordt via de contralaterale safenofemorale junctie naar het diepe veneuze systeem. Men kan deze collateraal bij klinisch onderzoek detecteren en bij duplexonderzoek ziet men intense veneuze flow, die toeneemt bij kuitcompressie van het trombosebeen. Patiënten presenteren zich soms met de vraag om deze varices operatief te verwijderen. Zolang de iliacaal obstructie aanwezig is, is dit uiteraard volledig gecontraïndiceerd.

Bij iliacaal obstructie kunnen varices in de benen en reflux van VSM of VSP zowel ipsilateraal (aan de kant van het trombosebeen) als contralateraal aanwezig zijn. Dergelijke varices kunnen in principe behandeld worden.⁴ Het is dan wel belangrijk bij een eventuele ablatie van de VSM bijzondere aan-



Figuur 1. Patiënt met PTS van het obstructieve type op basis van een bijna volledige occlusie van de vena femoralis links. Het veneuze bloed wordt vanuit de kuit gedevieerd naar de VSM via een brede vena perforans (PERF), die klinisch een 'blowout' veroorzaakt. Bij duplex heeft de VSM een diameter van 8 mm en vertoont geen reflux. Er gaat relatief weinig flow door het diepe veneuze systeem in het bovenbeen. De VSM en de perforans mogen bij deze patiënt niet worden behandeld.

dacht te besteden aan het meest craniale punt van ablatie, bijvoorbeeld met een endoveneuze laser zal men de lasertip op een afstand van 2 à 3 cm van de plaats waar de pubis overkruisende collateraal trekt positioneren. Op deze wijze kan men de reflux in de VSM doeltreffend behandelen, zonder de collaterale circulatie in het gedrang te brengen.

Bij obstructie van de vena cava inferior⁵ ten slotte, kunnen zich indrukwekkende collateralen vormen op de buikwand, zowel centraal als op de flanken. Deze moeten in principe ter plaatse blijven. Reflux in het oppervlakkig systeem van de benen kan wel behandeld worden, maar de kans op recidief is erg groot, in het kader van de belangrijke chronische veneuze overdruk beiderzijds.

CONCLUSIE

Bij patiënten met een PTS van het refluxtype kan reflux in het oppervlakkig veneus systeem probleemloos behandeld worden. Bij een PTS van het obstructieve type is voorzichtigheid geboden en moet eerst door middel van grondig duplexonderzoek geëvalueerd worden in welke mate de oppervlakkige vene een rol speelt als collateraal. Behandeling moet alleen overwogen worden voor oppervlakkige venen, die reflux vertonen, en niet essentieel zijn voor de veneuze afvoer van het trombosebeen.

LITERATUUR

1. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Głowiczki P, Kistner RL, et al; American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52.
2. Wittens C, Davies AH, Baekgaard N, Broholm R, Cavezzi

- A, Chastanet S, et al. Management of chronic venous disease: Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:678-737.
3. Raju S, Easterwood L, Fountain T, Fredericks RK, Neglén PN, Devidas M. Saphenectomy in the presence of chronic venous obstruction. *Surgery* 1998;123:637-44.
 4. Neglén P, Hollis KC, Raju S. Combined saphenous ablation and iliac stent placement for complex severe chronic venous disease. *J Vasc Surg* 2006;44:828-33.
 5. De Maeseneer MGR, Hertoghs M, Lauwers K, Koeyers W, Wolf M de, Wittens C. Chronic venous insufficiency in patients with absence of the inferior vena cava. *J Vasc Surg Venous Lymph Dis* 2013;1:39-44.

SAMENVATTING

Bij patiënten met een post trombotisch syndroom (PTS) van het refluxtype kan reflux in het oppervlakkige veneuze systeem probleemloos behandeld worden. Bij een PTS van het obstructieve type is voorzichtigheid geboden en moet eerst door middel van grondig duplexonderzoek geëvalueerd worden in welke mate de oppervlakkige vene een rol speelt als collateraal. Behandeling moet alleen overwogen worden voor oppervlakkige venen, die reflux vertonen, en niet essentieel zijn voor de veneuze afvoer van het trombosebeen.

TREFWOORDEN

varices – behandeling – posttrombotisch syndroom – obstructie – collateralen

SUMMARY

In patients with a post thrombotic syndrome (PTS) predominantly of the reflux type, reflux of the superficial venous system can be treated without any problems. In case of PTS of the obstructive type, more caution is warranted. In these patients it must be evaluated by means of a thorough duplex investigation to determine the role the superficial veins plays as a collateral. Treatment should only be considered for those refluxing superficial veins which are not essential for the venous outflow of the affected leg.

KEYWORDS

varicose veins – treatment – postthrombotic syndrome – obstruction – collateral circulation

Flebologie in de vulvaire regio

M. Siemerink¹, M.D.M. de Maeseneer²

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- ² Vaatchirurg, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

M. Siemerink
Erasmus Medisch Centrum
Burgemeester s' Jacobsplein 51
3015 CA Rotterdam
E-mail: m.siemerink@erasmusmc.nl

In dit artikel beschrijven we in het kort enkele afwijkingen in het vulvagebied, die gezien kunnen worden op het flebologisch spreekuur.

VULVAIRE VARICES

Vulvaire varices worden beschreven bij ongeveer 4% van de vrouwen.¹ Het betreft vaak premenopauzale vrouwen en multipara.

Vaak wordt er een drukkend gevoel in de pubisregio beschreven. Ook kan er sprake zijn van vulvaire zwelling, lokale jeuk, dyspareunie en/of postcoïtale pijn. Soms zijn er pijnklachten die toenemen bij zitten, lopen en/of fietsen. Klachten van vulvaire vari-

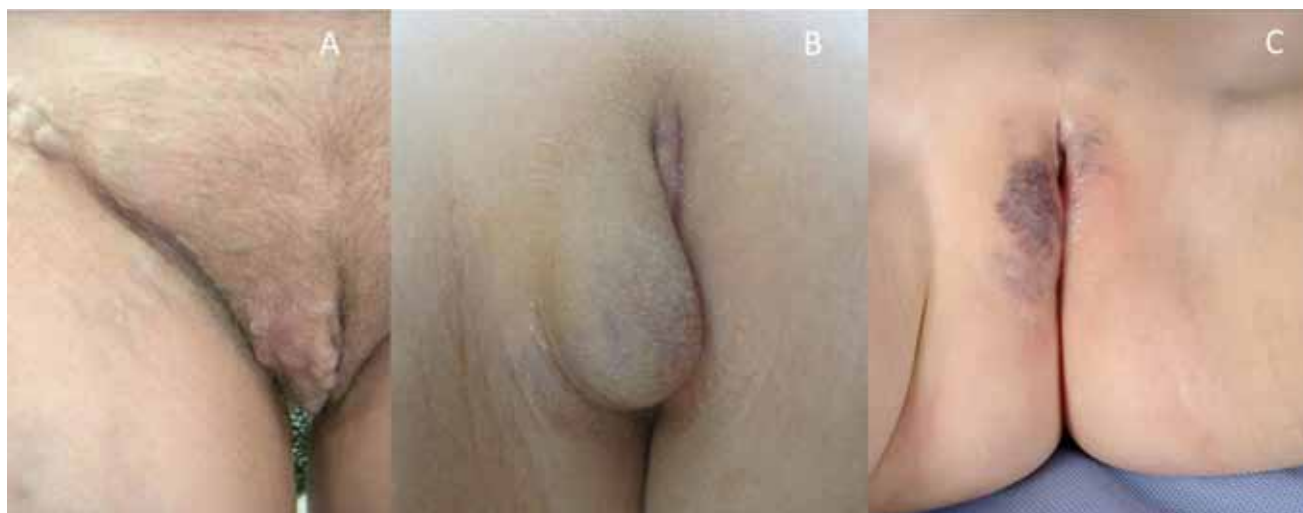
ces verergeren vaak typisch tijdens zwangerschap en bij menstruatie.

Bovengenoemde klachten kunnen voorkomen in het kader van een *pelvic congestion syndrome* (PCS). Om te kunnen spreken van een PCS moeten de klachten minimaal zes maanden aanwezig zijn en moeten er ten minste aantoonbaar insufficiënte of verwijde bekkenvenen zijn. Er zijn echter geen specifieke diagnostische criteria voor PCS. Afwezigheid van insufficiënte of verwijde bekkenvenen helpt PCS te excluseren, maar de aanwezigheid ervan is daarentegen niet diagnostisch. Bekkenveneninsufficiëntie of verwijding kan ook asymptomatisch zijn en een toevalsbevinding bij aanvullend onderzoek.¹

We maken bij vulvaire varices onderscheid tussen varices die veroorzaakt worden door reflux in de bekkenvenen en varices die het gevolg zijn van obstructie in het diepe veneuze systeem.

Vulvaire varices en reflux in bekkenvenen

Vulvaire varices zijn het meest frequent geassocieerd met reflux in de v. ovarica en/of v. iliaca interna. Ze komen ook vaak voor bij patiënten met recidiverende varices, na eerdere behandeling van de vena saphena magna (VSM) (figuur 1A). Klinisch zijn er naast vulvaire varices vaak ook varices medi-



Figuur 1. Enkele voorbeelden van vulvaire afwijkingen: A. Vulvaire varices bij een patiënte met voorafgaande chirurgie van de vena saphena magna en recidiverende varices. B. Grote veneuze malformatie bij een 11-jarig meisje. C. Vlakke vulvaire vasculaire malformatie bij een 7-jarig meisje.

aal of posteromediaal van het bovenbeen. Bij andere patiënten vallen vooral recidiverende varices in het VSM-gebied op.

Aanvullend onderzoek bestaat uit duplexonderzoek van de vulvaire regio en de onderste extremiteiten. Vaak is een flebogram nodig om de bekkenvenen nader te analyseren.² De interventieradioloog kan, indien nodig, insufficiënte venen direct coïlen en/of scleroseren.

Varices aan de extremiteiten kunnen poliklinisch gescleroseerd worden. Deze behandeling kan op zichzelf ook al een gunstig effect hebben op vulvaire varices.

Vulvaire varices die optreden gedurende zwangerschap, verdwijnen vaak binnen enkele weken post partum. Bij zwangere patiënten kan daarom een afwachterend beleid worden gevoerd, met eventueel compressietherapie (door middel van een compressiebroek).

Vulvaire varices en diepe veneuze obstructie

Vulvaire varices en/of varices in de (supra)pubische regio kunnen ook het gevolg zijn van een onderliggende diepe veneuze obstructie, waarbij in de eerste plaats gedacht moet worden aan iliacale en/of iliacavale obstructie door diepe veneuze trombose. Daarnaast kan er sprake zijn van non-trombotische iliacale obstructie; bijvoorbeeld in het geval van een may-thurnersyndroom (compressie van de linker v. iliaca communis door de rechter a. iliaca communis), of, zeldzaam, van een 'notenkrakersyndroom' (een non-trombotische obstructie van de v. renalis tussen de a. mesenterica superior en de aorta). Unilaterale iliacale obstructie kan leiden tot de vorming van een collaterale circulatie, die over de pubisregio verloopt en de veneuze flow van het aangedane been naar het contralaterale diepe veneuze systeem leidt.³

Vooraf bij een voorgeschiedenis van diepe veneuze trombose, moet aanvullend onderzoek plaatsvinden door middel van abdominaal duplexonderzoek,

gevolgd door een CT-scan (CT-V) of een flebogram. Als de vulvaire varices onderdeel zijn van de collaterale circulatie, dan mogen ze in geen geval behandeld worden.

In enkele gevallen van ernstige posttrombotische obstructie kan stentplaatsing overwogen worden. Na succesvolle stenting verdwijnen de pubische en vulvaire collaterale venen soms compleet.³

VULVAIRE VASCULAIRE MALFORMATIES

Vulvaire vasculaire malformaties komen zelden voor. De exacte incidentie is onbekend.⁴ Vasculaire malformaties zijn per definitie aanwezig vanaf de geboorte en groeien proportioneel mee. In de puberteit kan progressie optreden.

Het klinisch beeld kan variëren van kleine livide noduli, een diffuse zacht aanvoelende livide zwelling tot een grote unilaterale vulvaire massa (figuur 1B, 1C). Klachten zijn afhankelijk van de grootte en uitgebreidheid van de malformatie; variërend van compleet asymptomatisch tot zeer pijnlijk. Pijnklachten ontstaan vaak wanneer er zogenoemde flebolieten ontstaan in de malformatie als gevolg van gelokaliseerde trombusvorming of wanneer er inflammatie optreedt (bijvoorbeeld erysipelas, veelal voorkomend bij gecombineerde vasculaire-lymfatische malformaties).

Vasculaire malformaties worden klassiek onderverdeeld in laesies met *high flow* (arterieel/arterioveneus) en *low flow* (capillair, veneus en lymfatisch). Met duplexonderzoek kan het type malformatie in de meeste gevallen worden vastgesteld. De uitgebreidheid van de malformatie kan eventueel verder in kaart worden gebracht door middel van MRI-onderzoek. Bij oudere vrouwen is het essentieel om maligniteiten uit te sluiten door middel van een gericht radiologisch onderzoek en/of een biopsie. Behandeling van vasculaire malformaties is alleen aangewezen bij klachten. Bij grote en/of pijnlijke afwijkingen kan de patiënt het best verwezen wor-

den naar een ervaren multidisciplinair team voor uitgebreide analyse en eventueel gespecialiseerde behandeling (bijvoorbeeld scleroseren).

VULVAIR LYMFOEDEEM

Zoals bij andere vormen van lymfoedeem, onderscheiden we acuut versus chronisch en primair versus secundair lymfoedeem. Een voorbeeld van *primair* lymfoedeem is de (zeldzame) ziekte van Milroy (hereditair lymfoedeem type 1). Hierbij is sprake van een embryonale aanlegstoornis. Meestal zijn de extremiteiten aangedaan, maar ook faciaal en vulvaire lymfoedeem komen voor. Het oedeem is aanvankelijk pitting, maar wordt later non-pitting.⁵ *Secundair* kan lymfatische schade of dysfunctie zijn ontstaan door bijvoorbeeld een trauma, zwangerschap, chirurgische interventie, radiotherapie, infectie, inflammatoire darmziekte en/of maligniteiten. Klachten bij vulvaire lymfoedeem zijn eveneens afhankelijk van het stadium en de uitgebreidheid. Erysipelas is een veelvoorkomend probleem. Klinisch wordt er bij vulvaire lymfoedeem meestal een diffuse swelling van de labia gezien, die gepaard kan gaan met erytheem en induratie van de huid. In vergevorderde gevallen kunnen lymfangiomen ontstaan en papillomateuze en verruceuze huidveranderingen optreden. Bij twijfel moet histolo-

gisch onderzoek worden verricht ter uitsluiting van maligniteiten. Behandeling is afhankelijk van de onderliggende oorzaak. Lymfedrainagemassage en adequate huidverzorging zijn erg belangrijk. Lymfangiomen kunnen eventueel behandeld worden met de CO₂-laser, maar recidiveren gemakkelijk. Antibiotica-profylaxe kan overwogen worden wanneer er sprake is van recidiverende erysipelas, om verdere lymfatische beschadiging te voorkomen.

LITERATUUR

1. Hobbs JT. The pelvic congestion syndrome. *Br J Hosp Med* 1990;43:200.
2. Castenmiller PH, Leur K de, Jong TE de, et al. Clinical results after coil embolization of the ovarian vein in patients with primary and recurrent lower-limb varices with respect to vulval varices. *Phlebology* 2013;28:234-8.
3. Wittens CH, Bukkems SF, Toonder IT. Abdominal wall venous collaterals: the latent clinical sign for central venous obstruction. *Circulation* 2010;122:2089-90.
4. Wang S, Lang JH, Zhou HM. Venous malformations of the female lower genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:205-8.
5. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, et al. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2007;59:464-72.

SAMENVATTING

In dit artikel beschrijven we in het kort enkele vulvaire flebologische afwijkingen: vulvaire varices (al dan niet in het kader van een pelvic congestiesyndroom), vulvaire vasculaire/lymfatische malformaties en vulvaire lymfoedeem. Bij vulvaire varices wordt onderscheid gemaakt tussen varices die veroorzaakt worden door reflux in de bekkenvenen en varices die het gevolg zijn van trombotische of non-trombotische obstructie in het diepe veneuze systeem.

TREFWOORDEN

vulva – varices – bekkenveneninsufficiëntie – vasculaire malformatie – lymfatische malformatie – lymfoedeem

SUMMARY

The subject of this article is phlebology of the vulvar area. We describe vulvar varicosities (which can occur in the context of a “pelvic congestion syndrome”), vulvar vascular/lymphatic malformations and vulvar lymphedema. Vulvar varicosities can occur due to pelvic vein incompetence or due to thrombotic or non-thrombotic deep vein obstruction.

KEYWORDS

vulva – varicosities – pelvic congestion syndrome – vascular malformations – lymphatic malformation – lymphedema

Mohs micrografische chirurgie voor zeldzame agressieve huidtumoren

R.R. van den Bos

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. R.R. van den Bos

Erasmus Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Tel: 010-7040110

E-mail: r.vandenbos@erasmusmc.nl

Mohs micrografische chirurgie kan worden gebruikt als behandeling voor verschillende typen huidtumoren en heeft als doel een radicale operatie in combinatie met preservatie van zo veel mogelijk gezond weefsel. De belangrijkste indicaties voor Mohs zijn het agressief groeiende (recidief) basaalcelcarcinoom en het plaveiselcelcarcinoom van het gelaat. Over de meerwaarde van Mohs van deze twee typen huidtumoren bestaat voldoende wetenschappelijk bewijs.^{1,2} Over de behandeling met Mohs van zeldzame tumoren zoals het talgklier carcinoom is veel minder wetenschappelijke onderbouwing, aangezien de incidentie laag is (in Nederland is de incidentie van het talgklier carcinoom circa 0,2 of per 100.000 per jaar).³ Zeldzame huidtumoren worden veelal met ruime conventionele excisie behandeld. Ondanks excisiemarges van 2-5 cm is er frequent sprake van een incomplete excisie en ontstaan van recidieven.⁴ Het is zeer moeilijk om vergelijkend prospectief onderzoek te doen naar de verschillende behandelmogelijkheden voor zeldzame agressieve huidtumoren, omdat de incidentie van deze tumoren zo laag is. Daarom hebben wij in het Erasmus MC retrospectief onderzoek gedaan naar de recidiefpercentages na Mohs voor zeldzame huidkankers.

METHODEN

Op de afdeling dermatologie van het Erasmus MC hebben wij vanaf 2002 meer dan 6000 patiënten met huidkanker door middel van Mohs micrografische chirurgie behandeld. Voor alle zeldzame tumoren hebben we retrospectief gekeken naar de

recidief aantallen. De zeldzame huidtumoren die we hebben onderzocht zijn het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), atypisch fibroxanthoom (AFX), microcysteus adnexcarcinoom (MCA), merkelcelcarcinoom (MCC), extramammaire Paget (M. Paget), talgklier carcinoom en enkele overige tumoren (tricholemmaal carcinoom, cutaan angiosaroom, porocarcinoom, granulair celtumor, en het spiradenocarcinoom). Tijdens de studieperiode (2008-2012) werden de meeste patiënten met een zeldzame huidtumor besproken in een multidisciplinair team bestaande uit een kno-arts, plastisch chirurg, oncologisch chirurg, radiotherapeut en dermatoloog. Alle mohsoperaties werden uitgevoerd door een van de dermatologen gespecialiseerd in Mohs micrografische chirurgie, gecertificeerd door de European Society for Mohs Surgery; tijdens de mohsoperatie was een patholoog beschikbaar om moeilijke vriescoupes mee te beoordelen. Alle coupes werden postoperatief beoordeeld door een patholoog. Bij een aantal procedures werd een extra ronde voor paraffine genomen voor aanvullende immunohistochemie (bijvoorbeeld CD34 bij DFSP) om radicaliteit van de mohsoperatie vastgesteld met vriescoupes te bevestigen. De meeste defecten werden dezelfde dag gesloten door de dermatoloog, sommige werden later door de plastisch chirurg gesloten. Patiënten werd geadviseerd gedurende 5-10 jaar minimaal jaarlijks op controle te komen bij hun (verwijzend) dermatoloog. De primaire uitkomst van ons retrospectieve onderzoek was het ontstaan van een recidief binnen 1 cm rond het litteken van de mohsoperatie. De PALGA-registratie werd gebruikt om recidieven op te sporen. De gemeentelijke basisadministratie werd geraadpleegd voor eventuele datum van overlijden en gebruikt voor het berekenen van de follow-upduur. Uit het patiëntendossier en de digitale mohsfiles werden patiëntkarakteristieken en operatiekarakteristieken (zoals aantal mohsrondes, grootte en diepte van het defect) verzameld.

RESULTATEN

Tijdens de studieperiode werden 4258 huidtumoren behandeld met Mohs micrografische chirurgie.

Het BCC (88%) was de meest voorkomende indicatie voor Mohs gevolgd door het plaveiselcelcarcinoom (10%). 2% van het totale aantal mohsoperaties werd uitgevoerd voor zeldzame huidtumoren. In totaal werden 87 patiënten met 88 zeldzame huidtumoren geïnculdeerd: 28 DFSP, 22 AFX, 11 MCC, 9 MCA, 6 talgkliercarcinoom, 5 M. Paget en 7 overige. In totaal waren er 2 recidieven, beide AFX gedurende een mediane follow-upperiode van 41 maanden. Vier mohsprocedures (2 MCC en 2 MCA) werden vroegtijdig beëindigd omdat ze inoperabel bleken. In dit abstract zal ik alleen uitgebreider de resultaten van het MCA beschrijven en illustreren met een voorbeeld (figuur 1). In totaal werden 9 patiënten met een MCA behandeld met Mohs waarvan ruim de helft man was. De meeste tumoren waren gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied. De gemiddelde leeftijd was 69,1 jaar (SD 3,2). Het mediane aantal mohsrondes was 2,4 (SD 1,0). Mediane follow-up tijd was 44,1 maanden (SD 16). Bij 1 patiënt was het einddefect tussen 10-20 cm na de eerste mohsronde, terwijl 5 patiënten deze defectgrootte hadden na de laatste mohsronde. De diepte van het einddefect was bij 1 patiënt tot in de subcutis, bij 3 patiënten tot de spier en bij 5 patiënten tot op het bot of het kraakbeen. De meeste defecten werden gesloten met een complexe reconstructie (een plastiek).

DISCUSSIE

Uit onze retrospectieve serie van 88 zeldzame huidtumoren die met Mohs micrografische chirurgie zijn behandeld met een mediane follow-up van 41 maanden bleken 2 patiënten een recidief te hebben ontwikkeld. Dit is een zeer laag percentage vergeleken met de bestaande literatuur over de recidiefpercentages na conventionele excisie en is vergelijkbaar met eerdere studies.⁵ Van de patiënten met een MCA kreeg niemand een recidief. Wel was bij het MCA het hoogste percentage inoperabel (2 van de 9) en had meer dan de helft van de patiënten een einddefect > 10 cm in diameter. Het is opvallend dat bij het MCA, net zoals bij het DFSP, de grootte van het einddefect fors groter is dan de grootte van de klinisch zichtbare afwijking; dit vertaalt zich ook in een hoog gemiddeld aantal mohsrondes. Deze observatie werd ook beschreven in de geisingerstudie waarin 26 MCA's werden behandeld met Mohs; de gemiddelde klinische tumorgrootte in deze serie was 3,0 cm² en de gemiddelde grootte van het einddefect 18,0 cm².⁵ Het MCA is een lokaal agressieve tumor die zich vaak veel verder en dieper uitbreidt dan klinisch zichtbaar is. Wij vonden in onze kleine serie MCA's geen recidieven na Mohs, het recidiefpercentage van de serie uit de geisingerstudie was 12%. Dit is ruim lager dan de recidiefpercentages die beschreven zijn na conventionele excisie van het MCA (40-60%). Mohs micrografische chirurgie kan succesvol toegepast worden voor zeldzame huidkankers gezien het lage recidiefpercentage. Behandeling met Mohs zou zeker overwogen moeten worden bij die patiënten waar een ruime conventionele excisie van de huidtu-



Figuur 1. Een voorbeeld van een mohsoperatie voor het MCA t.p.v. de scalp. Linksboven klinisch zichtbare tumor, rechtsboven afgetekende tumor met assenstelsel, linksmidden einddefect na 2 mohsrondes, rechtsmidden verkleining van het defect met tabakzaknaad, linksonder litteken na secundaire granulatie, rechtsonder histologie van de tumor.

mor mutilerend kan zijn (zoals in het gelaat) en bij tumoren die bekend staan om een veel grotere uitbreiding dan klinisch zichtbaar is. Mohschirurgie is met name geschikt voor tumoren die met vriescoupes goed te beoordelen zijn. Mocht er twijfel bestaan over de vriescoupes dan kan er altijd gekozen worden voor het maken van paraffinecoupes en eventuele aanvullende immunohistochemie; het defect kan dan uitgesteld gesloten worden.

Dit abstract is gebaseerd op Flohil SC, Lee CB van, Nijsten T, Bos RR van den. Mohs micrographic surgery of rare aggressive cutaneous tumors. Submitted.

LITERATUUR

1. Flohil SC, Seubring I, Rossum MM van, et al. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence Rates: A 37-Year Dutch Observational Study. *Journal of Investigative Dermatology* 2013;133:913-8.
2. Loo E van, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;50:3011-20.
3. Holterhues C, Vries Ed, Louwman MW, Koljenović S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignan-

- cies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol* 2010;130:1807-12.
4. Bogucki B, Neuhaus I, Hurst EA. Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Review of the Literature. *Dermatologic*

Surgery 2012;38:537-51.

5. Thomas CJ, Wood GC, Marks VJ. Mohs micrographic surgery in the treatment of rare aggressive cutaneous tumors: The Geisinger experience. *Dermatologic Surgery* 2007;33:333-9.

SAMENVATTING

Mohs micrografische chirurgie kan behalve voor het basaalcelcarcinoom en het plaveiselcelcarcinoom ook toegepast worden voor zeldzame huidtumoren zoals het dermatofibrosarcoma protuberans, het atypisch fibroxanthoom, het microcysteus adnexcarcinoom en het merkelcelcarcinoom. Wij beschrijven een serie van 87 patiënten met in totaal 88 zeldzame huidtumoren die in het Erasmus MC zijn behandeld met Mohs micrografische chirurgie met in totaal slechts twee recidieven gedurende een mediane follow-upperiode van 41 maanden.

TREFWOORDEN

Mohs micrografische chirurgie – zeldzame agressieve huidtumoren

SUMMARY

Mohs micrographic surgery is a common treatment for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. It can also be used for rare aggressive cutaneous tumors such as dermatofibrosarcoma protuberans, atypical fibroxanthoma, microcystic adnex carcinoma, and Merkel cell carcinoma. We describe a series of 87 patients (88 tumors in total) treated at the Erasmus MC with Mohs micrographic surgery. Only 2 recurrences were found after a median follow-up of 41 months.

KEY WORDS

Mohs micrographic surgery – rare aggressive cutaneous tumors

Het optimaliseren van Mohs micrografische chirurgie door de revisie van mohscoupes

C.B. van Lee¹, R.R. van den Bos²

¹. C.B. van Lee, MD, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

². R.R. van den Bos, MD, PhD, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Correspondentieadres:

R. R. van den Bos, MD, PhD

Erasmus Medisch Centrum

Postbus 2040, 3000 CA, Rotterdam

Tel: 010-7040110

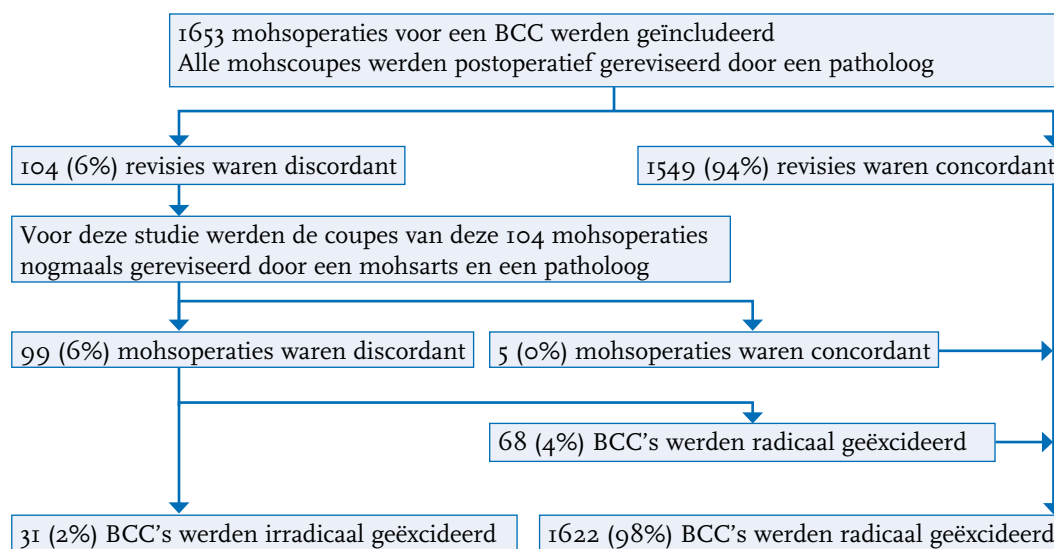
E-mail: r.vandenbos@erasmusmc.nl

Mohs micrografische chirurgie (MMC) staat bekend om het lage aantal huidkankerrecidieven en het weefselsparende effect. Deze voordelen worden bewerkstelligd doordat alle snijranden intra-operatief microscopisch worden gecontroleerd. Het succes van MMC hangt daarom grotendeels af van de juiste interpretatie van de coupes. In Nederland worden mohscoupes vaak postoperatief gereviseerd door een patholoog, om zo de kwaliteit van MMC te

waarborgen. Het reviseren van mohscoupes is echter kostbaar. Wij onderzochten hoe vaak een patholoog bij de revisie van mohscoupes een irradicaal geëxcideerd basaalcelcarcinoom (BCC) ontdekte.¹ Tevens werd geanalyseerd of er risicofactoren waren voor irradicaal geëxcideerde BCC's.

MATERIAAL EN METHODEN

In deze retrospectieve studie werd een steekproef genomen van alle BCC's die werden behandeld met MMC op de afdeling Dermatologie van het Erasmus Medisch Centrum tussen 2007 en 2011. Van iedere maand werd de eerste 60% van alle mohsoperaties voor BCC geïnccludeerd. Mohsoperaties voor overige typen huidkanker werden geëxcludeerd. Tussen 2007 en 2011 waren er 11 dermatologen opererend, allen gecertificeerd door de European Society for Micrographic Surgery. Zoals gebruikelijk beoordeelde de mohsarts de coupes intraoperatief en werd in het gestandaardiseerde digitale operatieverslag genoteerd of en waar er BCC te zien was



Figuur 1. Door revisie van de coupes werd in 31 van de 1653 mohsoperaties een irradicaal geëxcideerd basaalcelcarcinoom (BCC) gevonden.

in de coupes en welke groeiwijze het BCC had. Alle coupes met bijbehorende operatieverslagen werden postoperatief gereviseerd door een patholoog. De patholoog rapporteerde zijn/haar revisie in het elektronische patiëntendossier, waarbij in de conclusie werd opgenomen of het oordeel 'concordant' dan wel 'discordant' was en of het BCC inderdaad radicaal werd verwijderd. Voor deze studie werden patiëntendossiers inclusief operatieverslagen en pathologieverslagen geanalyseerd. Tevens werd er een panel aangesteld om de coupes van de discordante mohsoperaties nogmaals te reviseren. Het panel bestond uit een mohsarts en een patholoog met ieder > 15 jaar ervaring in het beoordelen van mohscoupes. Tegenwoordig hebben zij beoordeeld of de coupes van de discordante operaties inderdaad fout waren beoordeeld door de initiële mohsarts en of dit resulteerde in een irradicale mohsoperatie.

Daarnaast werd onderzocht of er variabelen waren die het risico verhoogden op misinterpretaties van mohscoupes leidend tot een irradicale BCC-excisie. Hiervoor werd een mixed-effects logistische regressiemodel gebruikt. Voor vijf variabelen werd getoetst of zij het risico verhoogden op een irradicale excisie, onafhankelijk van de opererende mohsarts en onafhankelijk van elkaar. De vijf variabelen in het model waren: BCC met een agressieve groeiwijze (sprietig, micronodulair, adenoïd, basosquameus, perineurale invasie), BCC die eerder chirurgisch werd behandeld, BCC gelokaliseerd op de neus, totaal aantal mohsrondes > 2 en einddefect > 2 cm in diameter. Deze variabelen werden geselecteerd omdat wij op basis van de klinische praktijk vermoedden dat zij mogelijk het risico verhogen op het missen van BCC in mohscoupes.

RESULTATEN

In totaal werden er 1653 mohsoperaties geïncludeerd. Er werden 829 mannen (50%) en 824 vrouwen (50%) geopereerd. De patiënten hadden een mediane leeftijd van 69 jaar (interquartile range

59-77). De meeste BCCs hadden een sprietige ($n = 922$, 57%) of nodulaire ($n = 552$, 34%) groeiwijze in het preoperatieve biops. Overige groeiwijzen waren micronodulair ($n = 76$, 5%), superficieel ($n = 14$, 1%), adenoïd ($n = 10$, 1%), basosquameus ($n = 3$, 0%) of niet nader omschreven ($n = 45$, 3%). Het aantal mohsrondes had een mediaan van 2 (range 1-6, interquartile range 1-2).

In 104 van de 1653 cases was een patholoog het niet eens met het oordeel van de mohsarts (6%) (figuur 1). Het panel oordeelde dat er in 99 van de 104 cases daadwerkelijk een fout was gemaakt door de initiële mohsarts. In 68 van de 99 cases resulteerde de initiële misinterpretatie niet in een irradicaal geëxcideerd BCC. Misinterpretaties in deze 68 cases betroffen veelal benigne structuren die werden geïnterpreteerd als BCC, zoals uitgesproken haarfollikels, ontstekingscellen en syringomen. In 31 van de 1653 cases resulteerde de misinterpretatie in een irradicaal geëxcideerd BCC (2%). Deze 31 irradicaal geëxcideerde BCC's groeiden superficieel ($n = 13$, 42%), sprietig ($n = 13$ cases, 42%), nodulair ($n = 3$, 10%), micronodulair ($n = 1$, 3%) of perineuraal ($n = 1$, 3%). Van de 31 irradicaal geëxcideerde BCC's hadden 15 een agressieve groeiwijze (48%), 14 werden eerder chirurgisch behandeld (45%), 14 waren gelokaliseerd op de neus (45%), 7 hadden > 2 mohsrondes (22%) en 19 hadden een einddefect > 2 cm (61%).

Het mixed-effects logistische regressiemodel toonde dat een einddefect > 2 cm in diameter een onafhankelijk risicofactor was voor een irradicaal geëxcideerd BCC (odds ratio 3,58, 95% confidence interval 1,55-8,28). De overige variabelen in het model gaven geen verhoogd risico op een irradicaal geëxcideerd BCC.

DISCUSSIE

Deze studie toont aan dat pathologen in 2% van de mohsoperaties een irradicaal geëxcideerd BCC ontdekten. Dit percentage komt overeen met twee kleinere studies.^{2,3} In onze studie was de groeiwijze

van de irradicaal geëxcideerde BCCs veelal sprieterig (42%) of superfiëel (42%). Ook al zijn superfiële BCC's niet agressief, zij moeten wel worden herkend in de coupes zodat zij aanvullend kunnen worden behandeld.

Een einddefect > 2 cm in diameter was een onafhankelijk risicofactor voor irradicaal geëxcideerd BCC. Dit kan worden verklaard doordat er bij grote mohsexcisies meer coupes beoordeeld moeten worden. Hoe meer coupes er beoordeeld moeten worden, hoe groter de kans op misinterpretatie.

Om kosten te besparen kan het reviseren van mohscoupes ook gedaan worden door een collega mohsarts, aangenomen dat mohsartsen coupes even goed beoordelen als pathologen.^{4,5} Ook al is het reviseren van coupes arbeidsintensief, er zijn een aantal belangrijke voordelen. Ten eerste kunnen gemiste BCC's worden gedetecteerd en gereëxcideerd waardoor huidkankerrecidieven worden voorkomen. Ten tweede biedt het mohsartsen de kans om van fouten te leren. Ten derde is het scoren van misinterpretaties een goede kwaliteitsindicator van de MMC-afdeling en de individuele mohsarts. Naast de misinterpretatie van coupes zijn er andere factoren die kunnen leiden tot een recidief, bijvoorbeeld het accepteren van coupes met gaten of het uitvoeren van een volgende mohsronde op een verkeerd kwadrant. Het is belangrijk inzicht te hebben

in factoren die kunnen leiden tot een recidief na MMC, zodat de MMC geoptimaliseerd kan worden.

CONCLUSIE

De revisie van mohscoupes optimaliseert MMC en voorkomt mogelijk enkele huidkanker recidieven.

Voor het volledige artikel verwijzen wij naar de publicatie in de *Br J Dermatol* 2015¹

LITERATUUR

1. Lee CB van, Graafland B, Koljenović S. Additional review of Mohs slides to optimise Mohs micrographic surgery. *Br J Dermatol* 2015;173:123-7.
2. Rice SA, Oliphant TJ, Rahim RR, et al. Analysis of a dermatopathology audit of Mohs section reporting by Mohs surgeons in a Mohs fellowship training dermatology surgery unit. *Br J Dermatol* 2013;169(Suppl. 1):68.
3. Cunningham C, McMenamin M, Ormond P. Audit of frozen-section histopathologic margins in a newly established Mohs micrographic surgery unit. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:AB144.
4. Semkova K, Mallipeddi R, Robson A, et al. Mohs micrographic surgery concordance between Mohs surgeons and dermatopathologists. *Dermatol Surg* 2013;39:1648-53.
5. Mariwalla K, Aasi SZ, Glusac EJ, et al. Mohs micrographic surgery histopathology concordance. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:94-8.

SAMENVATTING

Het succes van Mohs micrografische chirurgie (MMC) hangt grotendeels af van de juiste interpretatie van de coupes. In deze retrospectieve studie onderzochten wij hoe vaak een patholoog bij de revisie van mohscoupes een irradicaal geëxcideerd basaalcelcarcinoom (BCC) ontdekte. Tevens werd geanalyseerd of er risicofactoren waren voor irradicaal geëxcideerde BCC's. Door revisie van de coupes werd in 31 van de 1653 mohsoperaties een irradicaal geëxcideerd BCC gevonden (2%). Het mixed-effects logistische regressiemodel toonde dat een einddefect > 2 cm in diameter een onafhankelijk risicofactor was voor een irradicaal geëxcideerd BCC (odds ratio 3,58, 95% confidence interval 1,55-8,28). De overige vier variabelen in het model gaven geen verhoogd risico op een irradicaal geëxcideerd BCC, te weten: BCC met een agressieve groeiwijze (sprieterig, micronodulair, adenoid, basosquameus, perineurale invasie), BCC die eerder chirurgisch werd behandeld, BCC gelokaliseerd op de neus en totaal aantal mohs rondes > 2. Deze studie toont aan dat de revisie van mohscoupes de MMC optimaliseert doordat er mogelijk enkele recidieven worden voorkomen.

TREFWOORDEN

basaalcelcarcinoom – Mohs micrografische chirurgie – interpretatie van coupes – verbetering van kwaliteit

SPONSORING EN BELANGENCONFLICT

Geen.

ABSTRACT

The success of Mohs surgery depends on correct interpretation of the slides. This retrospective study investigated how often pathologists detected incompletely excised basal cell carcinoma (BCC) during revision of Mohs slides in 1653 BCCs treated with Mohs surgery. Thereby, we determined risk factors for incompletely excised BCCs. Incompletely excised BCCs were detected in 31 cases (2%), in which defects > 20 mm in diameter were an independent risk factor (odds ratio 3.58, 95% confidence interval 1.55-8.28). Other studied variables (i.e. aggressive subtype, previously treated BCC, location on nose and > 2 Mohs stages) did not affect the risk of incompletely excised BCCs. This study showed that the additional review of Mohs slides increased accurate interpretation, especially in large BCCs. Therefore, the additional review of Mohs slides might prevent skin cancer recurrence.

KEYWORDS

basal cell carcinoma – Mohs micrographic surgery – slide interpretation – quality improvement

Full article is available: Lee CB van, Graafland B, Koljenović S. Additional review of Mohs slides to optimise Mohs micrographic surgery. *Br J Dermatol*;2015;173:123-7.

MEDISCH ETHISCHE TOETSINGSCOMMISSIE

Dit is een niet-WMO-plichtig onderzoek.

Genen voor huidkanker

L.C. Jacobs¹, T.E.C. Nijsten²

¹. Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. L.C. Jacobs

Erasmus Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Tel: 010-7040110

E-mail: l.jacobs@erasmusmc.nl

INTRODUCTIE

De drie belangrijkste huidkanker typen, het basaalcelcarcinoom (BCC), plaveiselcelcarcinoom (PCC) en melanoom, plus de premaligne vorm van actinische keratose (AK), hebben grote verschillen in klinische presentatie en ziektegedrag, maar kennen desondanks veel overeenkomstige risicofactoren, zoals zonblootstelling, lichte huidskleur en het gebruik van immuunsuppressie. Genen lijken slechts direct betrokken bij een klein deel van de huidkankerpatiënten, zoals bij patiënten met het basaalcelnaevus-syndroom (prevalentie 1:100.000), waarbij de overerving van 1 gemuteerd gen (*PTCH*) de ziekte veroorzaakt. Het zelfde geldt voor het FAMMM-syndroom, waarbij de genmutatie van *CDKN2A* zorgt voor een 80-100% kans op melanoom. Naast deze zeldzaam

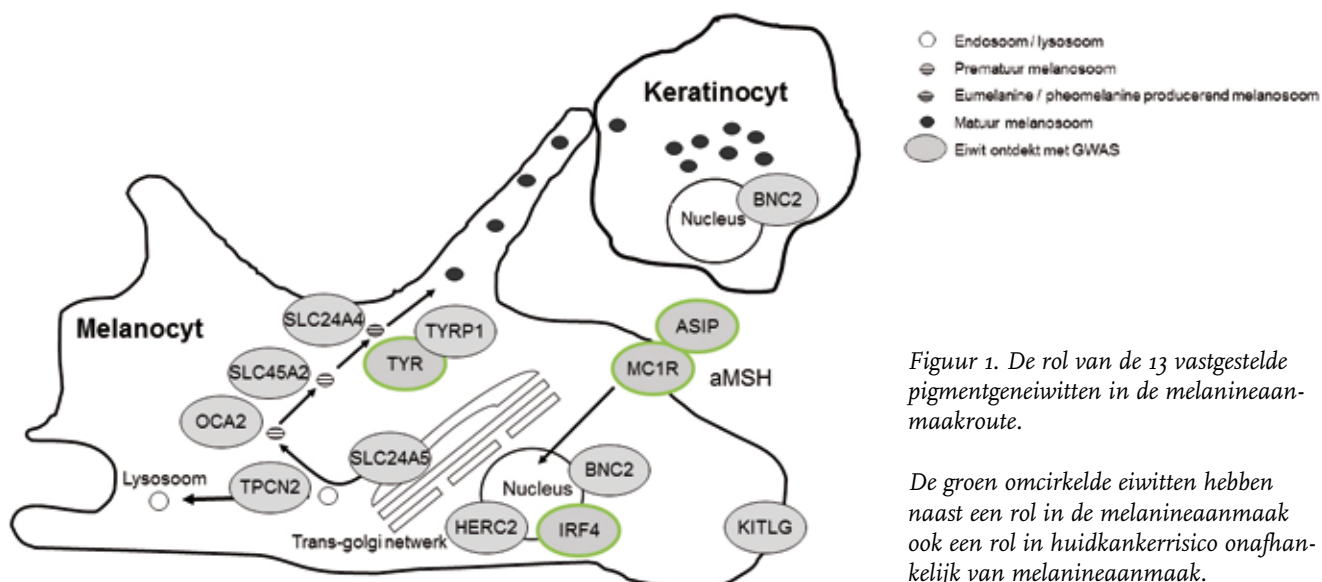
voorkomende genmutaties zijn er ook veel voorkomende DNA-varianties die een kleine bijdrage leveren aan het risico op huidkanker.

GWAS

Met genomwijde associatie studies (GWAS) wordt gezocht naar de associatie tussen ziekten en veel voorkomende varianties in het DNA. In het DNA dat uit perifeer bloed wordt verkregen kunnen ongeveer een half miljoen varianties worden getypeerd die SNPs worden genoemd (single nucleotide polymorphisms), waarbij één basepaar anders is. In een grote groep deelnemers kan vervolgens gekeken worden welke SNPs significant vaker voorkomen bij deelnemers met de ziekte, en hoeveel procent ze bijdragen aan het ziekterisico.

PIGMENT GENEN

Voor de drie huidkankertypen en AK zijn meerdere GWAS uitgevoerd.¹ Op dit moment zijn ongeveer 20 genetische regio's vastgesteld waarvan een SNP een kleine invloed heeft op het ontstaan van 1 of meer typen huidkanker. Opvallend is dat de genen gelegen in vijf van deze regio's bekend staan als 'pigmentgenen'. Dit zijn genen die in meerdere studies associatie met oogkleur, haarkleur en/of huidskleur lieten zien en waarvan meestal ook hun rol in de melanine aanmaak route bekend is. Er zijn nu 13 genen vastgesteld als pigmentgen (figuur 1). Van deze zijn de 5 pigmentgenen (*ASIP*, *IRF4*,



Figuur 1. De rol van de 13 vastgestelde pigmentgeneiwitten in de melanineaanmaakroute.

De groen omcirkelde eiwitten hebben naast een rol in de melanineaanmaak ook een rol in huidkankerrisico onafhankelijk van melanineaanmaak.

MC1R, *SLC45A2* en *TYR*) bijna allemaal geassocieerd met meerdere typen huidkanker (tabel 1).² De meest logische verklaring lijkt te zijn dat SNPs in deze pigmentgenen de aanmaak van melanine in de huid verlagen, waardoor er minder zonlicht wordt weg gevangen en DNA-schade in de huid optreedt, wat resulteert in het ontstaan van huidkanker. Toch is deze verklaring niet sluitend, aangezien lang niet alle pigmentgenen een rol hebben in het ontstaan van huidkanker, zo ook niet het invloedrijke pigmentgen *HERC2* (tabel 1). Daarnaast werden bij vier van de vijf genen (*ASIP*, *IRF4*, *MC1R* en *TYR*) associaties met huidkanker gezien die onafhankelijk zijn van huidskleur.³ Hieronder bespreken we kort deze vier genen en doen we een suggestie voor mechanismen achter dit huidskleur onafhankelijke effect.

MC1R

De melanocortine 1-receptor (*MC1R*) is een melanocytreceptor die gestimuleerd wordt door α -MSH waardoor er meer eumelanine geproduceerd wordt. De receptor wordt geremd door agoutisignaalproteïne (*ASIP*), waardoor er meer feomelanine geproduceerd wordt (figuur 1). Ongeveer 90 verschillende SNPs in het *MC1R*-gen kunnen alle individueel zorgen dat de receptor slechter bindt aan α -MSH en beter aan *ASIP*, waardoor lichte huid en rood haar ontstaat. *MC1R* is daarnaast geassocieerd met AK, BCC en melanoom, grotendeels onafhankelijk van huidskleur. Een mogelijke verklaring is dat *MC1R* ook een functie heeft in DNA-reparatie. Melanocyten met bepaalde SNPs in *MC1R* (functieverlies) lieten namelijk langduriger DNA-schademarkers zien na UV-blootstelling, onafhankelijk van de totale hoeveelheid melanine en eumelanine in de cel.³

IRF4

Het interferon 4-gen codeert voor een eiwit dat het lichaam beschermt tegen virale infecties. Daarnaast

blijkt *IRF4* de transcriptie van het pigmentgen tyrosinase (*TYR*) te stimuleren (figuur 1). SNPs in *IRF4* hebben een belangrijke rol in lichte huids-, haar- en oogkleur, en beïnvloeden het risico op keratinocyt kanker (AK, BCC en PCC), onafhankelijk van huidskleur. SNPs in *IRF4* zorgen voor een lagere expressie van *IRF4*, waardoor mogelijk ook een verminderde immuunrespons op gang komt. Dit kan zorgen voor verminderde controle van het immuunsysteem op schadelijke keratinocyten.

ASIP

Het agoutisignaalproteïne (*ASIP*) remt de *MC1R* (figuur 1). SNPs in *ASIP* zijn geassocieerd met rood haar en lichte huid, net als *MC1R*. SNPs rondom maar buiten *ASIP* verhogen het risico op melanoom in verschillende GWAS, onafhankelijk van huidskleur (tabel 1). Het zou kunnen dat deze SNPs toch *ASIP*-expressie stimuleren, zodat *ASIP* zelf het risico op melanoom verhoogt. Ook kunnen genen rondom *ASIP* (*PIGU*, *NCOA6*, *RALY*, *EIF2S2*, *GSS*) zorgen voor het risico op melanoom, die op zich zelf geassocieerd zijn met verschillende soorten andere kanker.⁴

TYR

Tyrosinase (*TYR*) is het belangrijkste enzym in de melanineaanmaak. Samen met een lage pH stimuleert het de feomelanineaanmaak, en met een hoge pH de eumelanineaanmaak. Compleet functieverlies van *TYR* leidt tot de ernstigste vorm van oculocutane albinisme (*OCA1A*). SNPs in *TYR* zijn geassocieerd met lichte huids- en oogkleur. Ook verhogen ze het risico op melanoom onafhankelijk van huidskleur. Daarnaast weten we dat exact dezelfde SNPs beschermen tegen vitiligo en dat *TYR* het belangrijkste autoantigen is in vitiligo.⁵ Mogelijk zorgen de SNPs in *TYR* dat het immuunsysteem *TYR* op de melanocyt minder goed herkent, wat beschermt tegen vitiligo, maar een risico oplevert op het ontstaan van melanoom.

Tabel 1. Associaties van de 13 vastgestelde pigmentgenen met pigmentkenmerken en huidkanker.

	Oogkleur	Haarkleur	Huidskleur	AK	BCC	PCC	Melanoom
<i>ASIP</i>							
<i>BNC2</i>							
<i>HERC2</i>							
<i>IRF4</i>							
<i>KITLG</i>							
<i>MC1R</i>							
<i>OCA2</i>							
<i>SLC24A4</i>							
<i>SLC24A5</i>							
<i>SLC45A2</i>							
<i>TPCN2</i>							
<i>TYR</i>							
<i>TYRP1</i>							

Significante associatie (p-waarde < 5 × 10⁻⁸)

Suggestive associatie (p-waarde < 0.01)

Geen associatie beschreven

DISCUSSIE

De vier pigmentgenen *MC1R*, *ASIP*, *IRF4* en *TYR* zijn betrokken bij het ontstaan van huidkanker, mogelijk via oncogene routes in aanvulling op de melanineroute. Van de DNA-schade herstel route (*MC1R*) weten we dat dit belangrijk is in het ontstaan van huidkanker door xeroderma pigmentosum. De immuunsuppressieroute (mogelijk *IRF4* en *TYR*) is eveneens essentieel bij het ontstaan van huidkanker, zoals we zien bij transplantatiepatiënten. Ook tumoractivatieroutes (mogelijk *ASIP*) staan bekend om hun rol bij het ontstaan van meerdere soorten kanker. Deze routes geven nieuwe inzichten in de etiologie van huidkanker.

LITERATUUR

1. Jacobs LC, Liu F, Pardo LM, et al. *IRF4*, *MC1R* and *TYR* genes are risk factors for actinic keratosis independent of skin color. *Hum Mol Genet* 2015;24:3296-303.
2. Jacobs LC, Gunn DA, Ginger RS, Kayser M, Nijsten T, Liu F. Genome wide association studies reveal pigmentation gene effects on cutaneous malignancies and pigmented spots independently of skin color. Submitted 2015.
3. Hauser JE, Kadekaro AL, Kavanagh RJ, et al. Melanin content and *MC1R* function independently affect UVR-induced DNA damage in cultured human melanocytes. *Pigment Cell Res* 2006;19:303-14.
4. Brown KM, Macgregor S, Montgomery GW, et al. Common sequence variants on 20q11.22 confer melanoma susceptibility. *Nat Genet* 2008;40:838-40.
5. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, et al. Variant of *TYR* and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. *N Engl J Med* 2010;362:1686-97.

SAMENVATTING

Verschillende genetische varianten beïnvloeden het risico op huidkanker (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en melanoom) en actinische keratose. Uit genomwijde associatiestudies (GWAS) blijkt dat 5 van de 13 bekende pigmentgenen een associatie hebben met meerdere huidkankertypen, onafhankelijk van de huidskleur. Vier van deze genen (*MC1R*, *IRF4*, *TYR* en *ASIP*) lijken extra functies te hebben naast melanineaanmaak, zoals DNA-schadeherstel, immuunsuppressie en tumoractivatie, die mogelijk de huidskleuronafhankelijke effecten kunnen verklaren.

TREFWOORDEN

genomwijde associatiestudie – GWAS – melanine, huidskleur – actinische keratose – huidkanker

SUMMARY

Different genetic variants influence the risk of skin cancer (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma) and actinic keratosis. Genome-wide association studies (GWAS) showed that 5 out of 13 known pigmentation genes are associated with multiple skin cancer types, independently of skin color. Four of these genes (*MC1R*, *IRF4*, *TYR*, and *ASIP*) seem to have additional functions beside melanin synthesis, including DNA-damage repair, immune suppression and tumor activation, which might explain the skin color independent effects.

KEYWORDS

genome-wide association study – GWAS – melanin – skin color – actinic keratosis – skin cancer

Predictiemodel voor een tweede basaalcelcarcinoom

J.A.C. Verkouteren¹, T.E.C. Nijsten²

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

3015 CA Rotterdam
Telefoon: 010-7034580
E-mail: t.nijsten@erasmusmc.nl

Correspondentieadres:
Prof. dr. Tamar Nijsten
Erasmus Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Burgemeester s'Jacobplein 51

Ongeveer 1 op de 3 patiënten met een eerste basaalcelcarcinoom (BCC) zal ten minste nog één BCC krijgen.¹ De almaar stijgende BCC-incidentie laat zien dat primaire preventie (nog) niet werkt. Secundaire preventie is daarom een belangrijk

Tabel 1. Associaties tussen predictoren en een tweede BCC (n = 293).

Patiënt en tumor karakteristieken	Codering	Univariabele modellen		Multivariabel model ¹
Leeftijd bij eerste BCC ² (jaren)	68 versus 81 ³	1,6 (1,3-2,0)	***	1,6 (1,3-2,0)
Geslacht	Man	1,3 (1,0-1,6)	*	1,2 (0,9-1,5)
BMI ⁴ (kg/m ²)	24 versus 29 ³	1,1 (0,9-1,3)		-
Pigmentstatus	Donker	Referentie		-
	Intermediair	1,2 (0,8-1,6)		-
	Licht	1,4 (0,9-2,0)		-
Makkelijk zonverbrand	Ja	1,3 (1,0-1,6)		-
Buitenwerk	Ja	1,1 (0,8-1,5)		-
Zonbescherming	Nee of haast nooit	0,9 (0,7-1,2)		-
Roken	Ooit	1,1 (0,8-1,3)		-
Alcoholconsumptie (glazen/week) ⁵	10 versus 0 ³	1,1 (0,8-1,6)		-
Koffieconsumptie (cups/dag)	5 versus 2 ³	0,8 (0,6-1,0)	*	0,7 (0,6-0,9)
Lokalisatie van eerste BCC	Hoofd	Referentie		-
	Extremiteiten	1,1 (0,8-1,5)		-
	Romp	1,3 (1,0-1,7)	*	-
Superficieel eerste BCC	Ja	1,5 (1,1-2,0)	**	1,3 (0,9-1,7)
> 1 BCC bij eerste diagnosedatum	Ja	2,6 (2,0-3,4)	***	2,5 (1,9-3,3)

¹ na achterwaartse selectie² basaalcelcarcinoom³ interkwartielafstand⁴ body-mass index⁵ begrensd op 10 glazen/week

* p-waarde < 0,05, ** p-waarde < 0,01, *** p-waarde < 0,001

alternatief om de hoge ziektelast te reduceren. In tegenstelling tot risicofactoren voor een eerste BCC, zijn risicofactoren voor een tweede BCC minder goed beschreven. Er bestaan nog geen prognostische modellen die een geïndividualiseerde risico-inschatting mogelijk maken. Daarom is het doel van dit onderzoek het ontwikkelen van een predictiemodel waarmee het absolute risico op een tweede BCC voorspeld kan worden.

METHODEN

We hebben gebruikgemaakt van de data van 14.926 deelnemers van het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO). Dit is een langlopend (1989-heden) prospectief bevolkingsonderzoek onder mensen van 45 jaar en ouder, woonachtig in de wijk Ommoord in Rotterdam.² ERGO is goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Erasmus MC en door het ministerie van VWS. Alle deelnemers hebben informed consent gegeven voor hun deelname.

De ERGO-deelnemers werden gekoppeld aan het Pathologisch Anatomisch Landelijk

Geautomatiseerd Archief (PALGA) om te achterhalen hoeveel histopathologisch bevestigde BCC's ze hadden gekregen tijdens hun leven. PALGA bestaat sinds 1971 en heeft volledige landelijke dekking bereikt in 1991.³ Elk uittreksel tot en met 31-12-2013 is uit het PALGA-netwerk gehaald. Deelnemers die een BCC hadden ontwikkeld vóór ERGO-deelname, werden geëxcludeerd. Alle excerpten hadden een diagnosedatum en de meerderheid bevatte de precieze lokalisatie en informatie over het soort procedure en de radicaliteit van de excisie, waardoor het mogelijk was om onderscheid te maken tussen verschillende opeenvolgende BCC's. Indien de lokalisatie miste, namen we aan dat een biopsie binnen drie maanden gevolgd door een excisie, dezelfde BCC betrof. De eerste tumor na een radicale excisie werd altijd als een nieuw BCC beschouwd. Mocht er sprake zijn van een irradicale excisie, dan werd de volgende tumor rondom of op dezelfde locatie, als recidief gezien. BCC's die binnen zes maanden na het eerste BCC ontstonden, werden geteld als additionele tumoren op de initiële diagnosedatum. Als een BCC bestond uit verschillende histopathologische subtypen, werd er een superioriteitsregel gebruikt: sprieterig > micronodulair > nodulair > superficieel.

Er werden dertien predictoren voor een tweede BCC geselecteerd: leeftijd (jaren) bij het eerste BCC, geslacht, pigmentstatus (gedefinieerd door de combinatie van oog- en haarkleur), gevoeligheid voor zonverbranding, voorgeschiedenis van buitenwerk, mate van zonbescherming, roken, alcoholconsumptie (glazen/week), koffieconsumptie (koppen/dag), BMI (kg/m²), lokalisatie van het eerste BCC, histopathologische subtype van het eerste BCC en hoeveelheid BCC's bij de eerste diagnosedatum. Alle ERGO-deelnemers werden gevolgd vanaf hun eerste BCC tot aan hun tweede BCC, of tot hun dood of het einde van de follow-upperiode. Omdat een relatief groot deel (28%) van de deelnemers met een eerste BCC overleed voordat ze een tweede BCC hadden kunnen ontwikkelen, hebben we met dit concurrerend risico in de overlevingsanalyses rekening gehouden. Alle dertien predictoren werden in het multivariabele model verwerkt en door middel van achterwaartse selectie is het uiteindelijke model tot stand gekomen.

RESULTATEN

Er werden 1.077 deelnemers geïnccludeerd, waarvan er 293 ten minste een tweede BCC ontwikkelden tijdens een gemiddelde follow-up van 3 jaar. Zoals verwacht nam het risico op een tweede BCC toe met het stijgen van de leeftijd bij het eerste BCC, maar dit risico nam weer af na ongeveer 68 jaar.

Van de dertien predictoren bleven na achterwaartse selectie de volgende vijf over: leeftijd bij het eerste BCC, geslacht, koffieconsumptie, histopathologisch subtype van het eerste BCC en > 1 BCC bij de eerste diagnosedatum (tabel 1). Geen van de factoren gerelateerd aan UV-straling was significant geassocieerd met een tweede BCC. De sterkste predictor was > 1 BCC bij de eerste diagnosedatum (adjusted HR: 2,5, 95% BI: 1,9-3,3). Koffieconsumptie was significant geassocieerd met een verlaagd risico op een tweede BCC (adjusted HR: 0,7, 95% BI: 0,6-0,9).

De cumulatieve incidentiecurves lieten een duidelijk onderscheid zien tussen de laag-, gemiddeld- en hoogrisicogroepen. De laagrisicogroep had circa 10% kans op een tweede BCC na vijf jaar en de hoogrisicogroep circa 40%.

DISCUSSIE

Dit onderzoek laat zien dat het absolute risico op een tweede BCC redelijk voorspeld kan worden met eenvoudige fenotypische, leefstijl- en tumorspecifieke karakteristieken. Hierbij was het hebben van > 1 BCC bij de eerste diagnosedatum het sterkst geassocieerd met een tweede BCC in de tijd. Een oppervlakkig eerste BCC gaf een 30% hogere kans op een tweede BCC. Ook bij dit onderzoek was het histopathologisch subtype gecorreleerd met de tumorlokalisatie, want de meeste BCC's op de romp waren oppervlakkig en in het hoofd-halsgebied nodulair.

Het consumeren van koffie leidde tot een risicoreductie op een tweede BCC. Meerdere in-vitro- en dierexperimenten hebben laten zien dat toediening van cafeïne kan leiden tot remming van de UVB-geïnduceerde carcinogenese.^{4,5} Daarbij heeft een groot prospectief cohortonderzoek een beschermend effect gevonden.⁶ Echter, er zou ook nog sprake kunnen zijn van residuale confounding.

Opmerkelijk is het feit dat geen van de UV-stralinggerelateerde predictoren in het uiteindelijk model terecht zijn gekomen. Een mogelijke reden voor deze ogenschijnlijk paradoxale observatie is de zogenoemde *index event bias*.⁷ UV-straling is een sterke risicofactor voor een eerste BCC en patiënten die aan veel zon blootgesteld zijn, hebben mogelijk een relatief gunstig risicofactorprofiel met betrekking tot de andere bekende en onbekende risicofactoren voor een eerste BCC. Dit gunstige profiel zou, rekening houdend met de andere predictoren in de analyse, een schijnbaar niet significante associatie met een tweede BCC voor de groep met een hoge UV-blootstelling vergeleken met de groep zonder deze hoge UV-blootstelling kunnen laten zien.

Het discriminerende vermogen van het model is nog verre van perfect, dus andere (onbekende) predictoren spelen hoogstwaarschijnlijk ook een rol bij de ontwikkeling van een tweede BCC. Externe validatie en verbetering van het model is gewenst, voordat het ingezet kan worden in de klinische praktijk.

Dit verkorte artikel is gebaseerd op de volgende publicatie: Verkouteren JAC, Smedinga H, Steyerberg EW, Hofman A, Nijsten T, Predicting the Risk of a Second Basal Cell Carcinoma. J Invest Dermatol advance online publication 30 July 2015; doi: 10.1038/jid.2015.244.

LITERATUUR

1. Flohil SC, Leest RJ van der, Arends LR, Vries E de, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:2365-75.
2. Hofman A, Darwish Murad S, Duijn CM van, et al. The Rotterdam Study: 2014 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2013;28:889-926.
3. Casparie M, Tiebosch AT, Burger G, et al. Pathology databanking and biobanking in The Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive. *Cell Oncol* 2007;29:19-24.
4. Huang MT, Xie JG, Wang ZY, et al. Effects of tea, decaffeinated tea, and caffeine on UVB light-induced complete carcinogenesis in SKH-1 mice: demonstration of caffeine as a biologically important constituent of tea. *Cancer Res* 1997;57:2623-9.
5. Heffernan TP, Kawasumi M, Blasina A, Anderes K, Conney AH, Nghiem P. ATR-Chk1 pathway inhibition promotes apoptosis after UV treatment in primary human keratinocytes: potential basis for the UV protective effects of caffeine. *J Invest Dermatol* 2009;129:1805-15.
6. Miura K, Hughes MC, Green AC, van der Pols JC. Caffeine

intake and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin in an 11-year prospective study. *Eur J Nutr* 2014;53:511-20.

7. Dahabreh IJ, Kent DM. Index event bias as an explanation for the paradoxes of recurrence risk research. *JAMA* 2011;305:822-3.

SAMENVATTING

Wij ontwikkelden een eenvoudig model om het absolute risico op een tweede basaalcelcarcinoom (BCC) te voorspellen. De data hebben we verkregen door 14.628 cohortdeelnemers prospectief te volgen. BCC's werden histopathologisch bevestigd. Meerdere fenotypische, leefstijl- en tumorkenmerken werden geïncorporeerd als predictoren. Onder 1.077 deelnemers met ≥ 1 BCC, ontwikkelden 293 deelnemers een tweede BCC. Enkele bekende risicofactoren voor een eerste BCC waren niet prognostisch voor een tweede. Een combinatie van klinische karakteristieken kan redelijkerwijs hoogrisicopatiënten identificeren.

TREFWOORDEN

tweede basaalcelcarcinoom – prospectief cohortonderzoek – predictiemodel – concurrerend risico

SUMMARY

We developed a simple model to predict the absolute risk of a second basal cell carcinoma (BCC). Data were obtained by following 14,628 cohort participants prospectively. BCCs were histopathologically confirmed. Multiple phenotypic-, lifestyle-, and tumor specific characteristics were included as predictors. Among 1,077 participants with ≥ 1 BCC, 293 developed a second BCC. Several well-known risk factors for a first BCC were not prognostic for a second BCC. A combination of clinical characteristics can reasonably identify patients with a high risk of a second BCC.

KEYWORDS

second basal cell carcinoma – prospective cohort study – prediction model – competing risk

Vismodegib in de dagelijkse praktijk

M. Wakkee

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

Marlies Wakkee

Erasmus Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Burgemeester s' Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: m.wakkee@erasmusmc.nl

Inmiddels is vismodegib (Erivedge®) al weer drie jaar toegevoegd aan het therapeutisch arsenaal in de behandeling van het basaalcelcarcinoom (BCC). Doordat dit geneesmiddel uniek is in haar klasse vond destijds een versnelde registratie plaats. Deze registratie was grotendeels gebaseerd op een fase II-studie waarbij alle patiënten zonder randomisatie vismodegib ontvingen bij afwezigheid van een vergelijkbaar geneesmiddel.¹ In Europa is de registratie nog voorwaardelijk in afwachting van aanvullend onderzoek naar de bijwerkingen en veiligheid. Dit maakt postmarketingdata essentieel voor de toekomstige plaatsbepaling van vismodegib in de behande-

ling van het uitgebreide of gemetastaseerde BCC. Onderstaand beschrijf ik twee casus over onze ervaring met vismodegib in de dagelijkse praktijk.

CASUS 1

Een 67-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis kwam op onze polikliniek met een 9 x 6 cm pijnlijk ulcererend BCC in de hals rechts, dat zij jarenlang verborgen had gehouden (figuur 1). Bij lichamelijk onderzoek was er reeds uitval van de ramus marginalis mandibularis van de nervus facialis en uit laboratoriumonderzoek bleek een normocytair anemie. Een orthopantomogram en MRI toonden geen invasie in de ondergelegen zachte weefsels of mandibula. Na bespreking in de werkgroep hoofd-halsoncologie werd besloten tot behandeling met vismodegib.

BELOOP

Na een initiële aanzienlijke tumorreductie (figuur 1) namen na acht maanden enkele persisterende nodi weer in omvang toe. Een MRI toonde een forse toename van het BCC ten opzichte van vier



Figuur 1. Patiënte met een lokaal uitgebreid BCC bij eerste presentatie (A), op het moment van maximale reductie met vismodegib (B), na excisie en reconstructie (C).

maanden daarvoor, waarop de vismodegib werd gestopt. Samen met de hoofd-halschirurg werd de tumor met 1 cm marge rondom het littekenweefsel geëxcideerd middels micrografisch gecontroleerde chirurgie volgens Breuninger. Na de eerste ronde waren de perifere randen vrij van tumor en in de tweede ronde werd ook de tumor in de bodem volledig geëxcideerd zonder beschadiging van de vitale structuren. Het defect werd gesloten door middel van een vrij gevasculariseerde parascapulaire flap.

CASUS 2

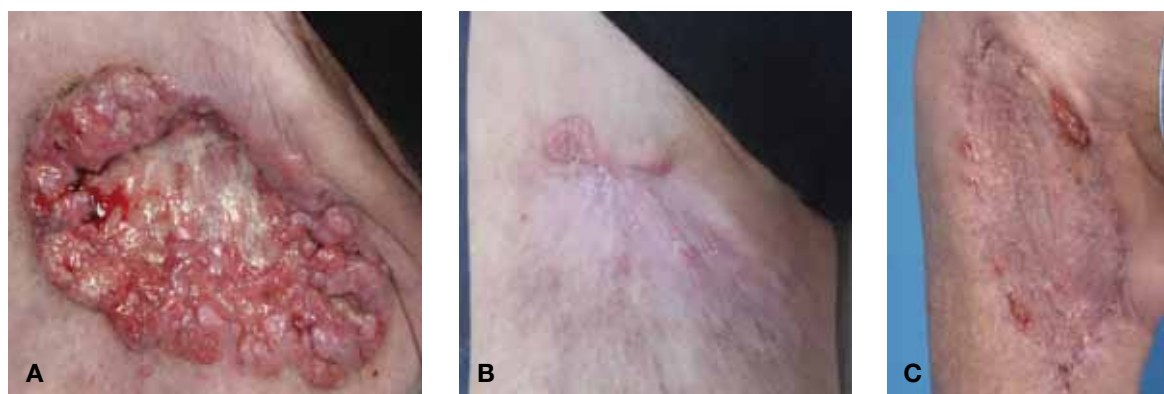
Een verder gezonde man van 72 jaar oud kwam op onze polikliniek met een langdurig bestaand BCC van 10 x 6 cm proximaal op het rechterbovenbeen met hierbij palpabele lymfeklieren inguinaal (figuur 2). Daarnaast had hij in toenemende mate unilateraal lymfoedeem en was er sprake van gewichtsverlies. Aanvullende beeldvorming toonde invasie van de tumor in het onderliggende spierweefsel met omklemming van de arteria femoralis. Er waren geen aanwijzingen voor metastasen. In dit geval werd besloten patiënt te behandelen met vismodegib als neoadjuvante therapie ter reductie van de tumormassa en inguinale impressie op de arteria femoralis. Na vier maanden moest de behandeling vervroegd worden gestaakt in verband met malaiseklachten en een pneumonie. Ten tijde van staken waren echter wel de klinisch zichtbare tumor en het oedeem verminderd (figuur 2B), maar

bij beeldvormend onderzoek was helaas de diepere tumorcomponent en ook de massa in de lies niet in omvang afgenomen. Er volgde hierop resectie van het BCC met en bloc inguinale en para-iliacale lymfklierdissectie waarbij er geen ingroei zichtbaar was in de arteria femoralis. Omdat de tumor lokaal vast zat aan de vena femoralis superficialis werd dit deel geëxcideerd en hersteld met een patch van de vena saphena magna. Het defect aan het bovenbeen werd gesloten met een gesteelde gracilislap en bedekt met een split-skin graft.

BESPREKING

Deze complexe dermato-oncologische casus illustreren verschillende knelpunten van vismodegib in de dagelijkse praktijk zoals: behandelindicaties; de ontwikkeling van tumorresistentie en het chirurgische beleid na staken van vismodegib.

De huidige beschikbare traditionele behandelingen in combinatie met de kosten van vismodegib geven in de dagelijkse praktijk ongetwijfeld een selectie van patiënten met tumoren die vaak fors groter zijn dan de minimale 10 mm diameter die als inclusie-criterium werden gebruikt in de eerdere registratie en *expanded access-studie*.^{1,2} Hierdoor zijn de complete response rates in de praktijk mogelijk lager dan tussen de 11 en 21% zoals gevonden in de bovengenoemde studies. Deze fors grotere BCC's hebben waarschijnlijk een hogere kans op resistentie en daarnaast is een klein deel van deze tumoren vanaf



Figuur 2. BCC voor start vismodegib (A), vier maanden na behandeling met vismodegib (B), na excisie en reconstructie (C).

het begin reeds resistent. Onze persoonlijke ervaring is dat deze resistentie vooral diepe tumorvelden betreft die tegen bot of kraakbeen zijn gelegen waardoor er mogelijk een suboptimale perfusie en lagere blootstelling aan vismodegib is.

Door deze resistentie is het vaak niet mogelijk volledige remissie van de tumor te bereiken en vinden na het staken van de vismodegib uiteindelijk alsnog vaak complexe chirurgische ingrepen plaats. In deze situaties is het lastig om de juiste marge te bepalen. Om eventuele skiplaesies niet te missen hebben we op basis van ervaring met meerdere casus besloten tot een marge van één cm rondom het zichtbare littekenweefsel. Hierbij is micrografische controle van de wondranden een zinvolle aanvulling omdat vooral vaak de diepe resectievlakken na de eerste snijronde niet vrij zijn.

Ondanks de beperkingen van vismodegib biedt het in de praktijk wel ruimte aan patiënten die vaak jarenlang elke vorm van zorg vermeden hebben om nu wel hulp te zoeken. Door het opbouwen van een vertrouwensband met het behandelteam durven patiënten vaak na jaren toch de noodzakelijke beeldvormende onderzoeken, de behandeling met vismodegib en uiteindelijk zelfs vaak de grote chirurgische ingrepen aan te gaan. Daarnaast zien we ondanks de zeer frequente bijwerkingen van

de vismodegib zoals spierpijnklachten, alopecia en dysgeusie, dat klachten veroorzaakt door de tumor zelf en gerelateerde symptomen (bijvoorbeeld ten gevolge van anemie) verdwijnen waardoor vaak toch de conditie van deze patiënten verbetert.

Drie jaar na registratie van vismodegib voor het uitgebreide BCC concluderen we dat de dagelijkse praktijk vaak sterkt afwijkt van die in klinische trials. Dit benadrukt dat naast de blijvende evaluaties van de lopende klinische trials, een prospectieve registratie van de patiënten die in Nederland regulier behandeld worden met vismodegib onmisbaar is voor het verzamelen van verder bewijs over zinvolle indicaties, behandelingschema's, effectiviteit en veiligheid.

LITERATUUR

1. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. *Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma*. *New Engl J Med* 2012;366:2171-9.
2. Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM, et al. *Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib*. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:60-9.

SAMENVATTING

Drie jaar geleden werd vismodegib (Erivedge®) toegevoegd aan het therapeutisch arsenaal in de behandeling van het basaalcelcarcinoom (BCC). In dit artikel worden twee casus beschreven waarin de verschillende knelpunten uit de dagelijkse praktijk voorbij komen waaronder de behandelindicaties; de ontwikkeling van tumorresistentie en het chirurgische beleid na staken van vismodegib. Blijvende kritische evaluatie van de lopende klinische trials en prospectieve registratie van regulier behandelde patiënten met vismodegib is onmisbaar voor het verzamelen van verder bewijs over zinvolle indicaties, behandelingschema's, effectiviteit en veiligheid.

TREFWOORDEN

vismodegib – Erivedge® – basaalcelcarcinoom (BCC) – case report – post-marketing data

SUMMARY

Vismodegib has now been added to the range of different treatments for basal cell carcinoma (BCC). In this article two patients on vismodegib are described that illustrate the different issues in daily practice. Continuous critical evaluation of ongoing clinical trials as well as prospective registration of patients regularly treated with vismodegib are necessary to collect further evidence for appropriate indications, treatment schedules, efficacy and safety.

KEYWORDS

vismodegib – Erivedge® – basal cell carcinoma (BCC) – case report – post-marketing data

Skin Rejuvenation: Are Advanced Dermatologic Techniques Enough?

L. Marini

The Skin Doctors' Center, Trieste, Italy

Corresponding:

Leonardo Marini

E-mail: Leonardo.marini@skindoctors.it

Human aging and longevity has become a very hot research topic in the last years because of the so-called demographic revolution, which led to a remarkable increase in the number of 65-to-80 years individuals living in Western countries but also in some emerging countries such as China and India.

Longevity can be achieved by different combinations of genetics, epigenetics, environment and stochasticity. The aging phenotype, is very heterogeneous even if specific environmental pressures are known to induce peculiarly selective alterations in different racial groups. It is emerging that the multi-factorial process of aging does not occur harmoniously at organism level, but acts differently in each organ system, organ, tissue and even in each single cell of the body, determining a different aging rate for each of them, in an extremely complex, highly dynamic "aging mosaic" whose final phenotype is not easily predictable. Mosaic-dependent aging phenotype can be influenced by different form of "stressors" to which the body is called to activate adaptive responses. Repeated low grade perturbations are able to improve biological resistance according to an hormetic type of response, while acute, intense exposures lead to reduced cell survival.¹

Females age differently than males due to the relative hypo-estrogenism related to menopause: a situation that exacerbates the deleterious effects of both intrinsic and environmental aging. Studies have confirmed an average linear decline of 2.1% of skin collagen and 1.13% skin thickness per year during the initial 15–18 postmenopausal years. Postmenopausal women had decreased amount of types I and III collagen as well as a decreased type III/I ratio in comparison with premenopausal sub-

jects. The skin is an estrogen-responsive tissue and interacts with estrogens via specific receptors.² Skin aging signs are perceived differently by observers belonging to different age groups, but irregular pigmentation, peri-oral and peri-ocular wrinkles, and loss of lip and cheek volume are considered quite unanimously as age markings.³ In any case the skin is at the forefront of environmental "challenges" particularly considering light-tissue interaction, mechanical, chemical, and thermal effects. It is a fantastic defensive barrier which needs to be properly protected in order to function well. Anti-aging strategies can be divided into three main categories: preventive; corrective; and long-term functional maintenance. Each category is inevitably dealing with three main levels of intervention: Epidermal, Dermal, and Subcutaneous layers. Prevention, as always, is better than cure and this applies extremely well to the skin.

Advanced sun-protection, topical antioxidants, retinoids, moisturizers and avoidance of potentially harmful habits such as smoking are the mainstay of preventive strategies which, according to a holistic approach, should be associated to a balanced diet and regular physical exercise. Corrective strategies can be divided into three sub-categories: early; advanced; and late. Dermatologists can use a consistent variety of procedures and technologies aiming at simultaneously or sequentially improving all three major skin layers. From microdermabrasion to chemical peels; from cryotherapy to dermabrasion; from lasers and intense pulsed light to radiofrequency; from botulinum toxin to nonanimal stabilized hyaluronic acid fillers; from LED photobiomodulation to high intensity focused ultrasound (HIFU), just to mention the most popular ones.

Usually the earlier dermatologic procedures are performed the better for skin rejuvenation since the number of adult stem cells and the overall functional metabolism of the skin – including proteasome and heat-shock proteins – are at their best. Even if skin aging signs are usually peculiar to most individuals and involve more specifically



Figure. Combined skin rejuvenation treatment on the dorsal aspect of the hands (chrono- and photo-aging) – 73 y.o.male. top images; 75 y.o.female. bottom pictures. Procedure: 532nm QS super-selective preliminary destruction of irregular hyperpigmentations (solar lentigines) + 2940nm Er:YAG ablative fractional resurfacing + Intense Pulsed Light (500-950nm) + 15% trichloroacetic acid chemical peel.

isolated skin layers, combined approaches addressing the whole skin, bear the best results since most of the improvement depends on stimulating highly controlled wound-healing responses where recently keratinocytes have been discovered paying an important role aside fibroblasts.⁴ Controlled temperature and micro-epidermal wounding have shown to be among the best combinations.

Multiple technologies and procedures can be effectively performed during the same session activating positive synergistic biological responses within treated tissues as already confirmed by the literature.⁵ Innovative combination strategies including anti-aging PDT and laser/energy-assisted trans-epidermal drug/active delivery will potentially open new horizons in the field of skin rejuvenation.^{6,7}

Functional maintenance should be planned at regular intervals in order to keep the improvements achieved by corrective dermatologic procedures as long as possible with the final goal of producing what I like to call “elegant aging”: Not too much, not too little, just enough to keep a good physical and psychological balance through time. “Heroic” defence of a youthful appearance should be avoided when proper physical and psychological balance cannot be achieved.

Modern Dermatology is asked more and more to provide the best anti-aging counselling and treatments to a growing population of aging people. Keeping abreast with the latest technologic advances as well as with the ever growing literature dealing with aging and anti-aging strategies is just a part of the extremely challenging skin rejuvenation arena. Studying and recognizing abnormal psychologic aspects of aging is of fundamental importance to be able to help patients to understand their personal limits beyond which rejuvenation is not “elegant” any more.

In summary skin rejuvenation is a “hot spot” in Dermatology and will be so for many years to come. Skin rejuvenation is inevitably linked to the extremely complex world of anti-aging and should be properly “tailored” to each patient according to a highly personalized approach. Advanced techniques and technologies, even if quite successful, are not enough to produce durable, balanced, functional improvements if not associated with a virtuous life style where diet, exercise, sun protection are properly implemented.

LITERATUUR

1. Cevenini E, Bellavista E, Tieri P, Castellani G, Lescai F, et al. Systems Biology and Longevity: An Emerging Approach to Identify Innovative Anti-Aging Targets and Strategies. *Current Pharmaceutical Design* 2010;16:802-13.
2. Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol* 2006;15:83-94.
3. Nkengne A, Bertin C, Stamatas GN, Giron A, et al. Influence of facial skin attributes on the perceived age of Caucasian women. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008;22:982-91.
4. Ghaffari A, Kilani RT, Ghahary A. Keratinocyte-Conditioned Media Regulate Collagen Expression in Dermal Fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2009;129:340-7.
5. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE, MD, Goldman MP. Treatment of facial skin using combinations of CO₂, Q-Switched alexandrite, flashlamp-pumped pulsed dye, and Er:YAG lasers in the same treatment session. *Dermatol Surg* 2000;26:114-20.
6. Almeida Issa MC, Pinero-Maceira J, Campos Vieira MT, et al. Photorejuvenation with Topical Methyl Aminolevulinate and Red Light: A Randomized, Prospective, Clinical, Histopathologic, and Morphometric Study. *Dermatol Surg* 2010;36:39-48.
7. Bradley S, Bloom BS, Brauer JA, Geronemus RG. Ablative Fractional Resurfacing in Topical Drug Delivery: An Update and Outlook. *Dermatol Surg* 2013;39:839-48.

Huidvergrijzing in Rotterdam

M.A. Hamer¹, L.C. Jacobs², T.E.C. Nijsten³

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Drs. M.A. Hamer

Erasmus Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Tel: 010-7038953

E-mail: m.hamer@erasmusmc.nl

Veroudering van het menselijk lichaam is een bekend fenomeen, wat gepaard gaat met onherstelbaar functieverlies. Bij de huid staan echter vooral ook uiterlijke veranderingen op de voorgrond. Onder invloed van vrije radicalen en matrixmetalloproteïnasen vindt er afbraak van collageen en elastine plaats, met onder andere rimpels tot gevolg. Veroudering van de huid is echter niet onder één noemer te vatten, maar is grofweg onder te verdelen in vier subtypes: rimpels, pigmentvlekken, teleangiëctasieën en verzakking met volumeverlies van de huid. Elk subtype vertoont een continu verouderingsproces, beïnvloed door zowel intrinsieke als extrinsieke factoren. Intrinsieke veroudering wordt gedreven door genetische factoren, echter welke genen precies verantwoordelijk zijn, is tot op heden onbekend. Bekende extrinsieke factoren zijn UV-blootstelling en roken, maar er zijn niet veel grote epidemiologische studies

omtrent de verschillende kenmerken van huidveroudering.^{1,2} Tevens hebben eerdere studies met name categorische fotonumerieke schalen gebruikt als maat voor veroudering. Aangezien veroudering een continu proces is, lijkt het gebruik van een continue uitkomstmaat beter geschikt. De dermatologische data inclusief digitale foto's van deelnemers van de Rotterdam Studie bieden mogelijkheden om omgevings- en genetische factoren te onderzoeken in een grote populatie.

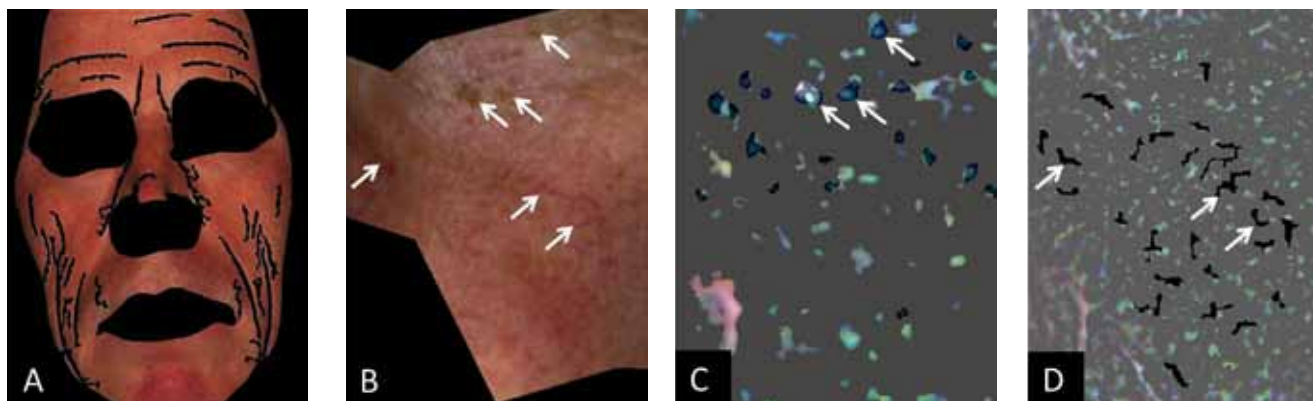
METHODEN

Studiepopulatie

Onze data is afkomstig van de Rotterdam-studie (RS). RS is een sinds 1990 bestaand prospectief bevolkingsonderzoek van het Erasmus MC onder 14.926 mensen van 45 jaar en ouder woonachtig in de Rotterdamse wijk Ommoord. Details van dit onderzoek zijn elders uitgebreid beschreven.³ Sinds 2010 wordt er een huidonderzoek verricht door vier arts-onderzoekers van de afdeling dermatologie. Tevens worden er gestandaardiseerde digitale driedimensionale gezichtsfoto's vervaardigd (Premier 3dMDface3-plus UHD, Atlanta, USA). De huidige studie bevatte 2731 Noord-Europese deelnemers, die het RS-onderzoekscentrum hebben bezocht tussen september 2010 en juni 2014.

Kenmerken van huidveroudering

Voor elke deelnemer werden gestandaardiseerde gezichtsfoto's met hoge resolutie vervaardigd in het onderzoekscentrum. Speciale software berekende de oppervlakte van rimpels, pigmentvlekken en teleangiëctasieën, uitgedrukt in een percentage van de



Figuur 1. Weergave van de digitale detectie van de verschillende typen huidveroudering. (A) toont de detectie van rimpels; (B) toont de originele foto met pigmentvlekken (pijlen wijzend naar links) en teleangiëctastieën (pijlen wijzend naar rechts); (C) toont de gecontrasteerde afbeelding waarbij bruine vlekken blauw in beeld verschijnen. De vlekken met zwarte rand zijn door het systeem gedetecteerd als pigmentvlekken; (D) toont de gecontrasteerde afbeelding waarbij rode vlekken groen worden weergegeven; de lijnvormige rode structuren met zwarte rand zijn gedetecteerd als teleangiëctastieën.

huidoppervlakte van het gezicht (figuur 1). Details van deze metingen in een steekproef van foto's van 100 deelnemers, evenals validatie met handmatige fotonumerieke schalen, zijn in detail elders beschreven.⁴ Samenvattend werd – gebaseerd op het contrast in kleur en belichting – het aantal pixels gedetecteerd als rimpels gedeeld door het aantal pixels van het gehele gelaat, wat resulteerde in de relatieve rimpeloppervlakte. Dit werd met 100 vermenigvuldigd om het rimpeloppervlaktepercentage (ROP) te berekenen. Voor de detectie van pigmentvlekken en teleangiëctastieën werden de foto's omgezet in contrastafbeeldingen, waarbij de bruine pigmentvlekken blauw werden weergegeven en rood/paarse vaatstructuren groen (figuur 1). Verder werd een vormfilter toegepast zodat de juiste structuren zouden worden gedetecteerd (rond voor pigmentvlekken en lineair voor teleangiëctastieën).

Statistische analyse

De continue uitkomstmaat digitale ROP heeft een scheve verdeling, met meer mensen die veel rimpels hebben dan mensen die geen rimpels hebben. Om aan de criteria te voldoen om een lineaire regressie uit te voeren, werd de uitkomstmaat getransformeerd naar een logaritmische schaal. Potentiële risicofactoren geassocieerd met ROP werden onderzocht met multiële lineaire regressieanalyses. Aangezien geslacht een interactie vertoonde met vele andere potentiële risicofactoren voor rimpels, werden de analyses gestratificeerd op geslacht.

RESULTATEN

Deze studie omvatte 2731 deelnemers van 51 tot 98 jaar oud. De gemiddelde leeftijd was 67,2 jaar (standaard deviatie, SD = 8,0) en het merendeel was vrouw (n = 1580, 57,9%). Het gemiddeld ROP was 4,9% bij mannen (SD = 2,6) en 4,4% bij vrouwen (SD = 2,9). In de lagere leeftijdscategorieën hadden mannen een hoger ROP dan vrouwen (< 65 jaar: p-waarde < 0,0001; 65-75 jaar: p-waarde < 0,0001). Echter, in de hoogste leeftijdscategorie (> 75 jaar) bleek dat vrouwen meer rimpels hadden (p-waarde

= 0,035). Voor pigmentvlekken golden lagere percentages en waren juist mannen minder aangedaan (gemiddelde oppervlakte 0,9%, SD = 0,6) dan vrouwen (gemiddelde oppervlakte 2,0%, SD = 0,9) in alle leeftijdscategorieën (p-waarde < 0,0001). Dit was ook het geval voor teleangiëctastieën (gemiddelde oppervlakte in mannen 0,9%, SD = 0,6; gemiddelde oppervlakte in vrouwen 1,1%, SD = 0,6; alleen significant voor de laagste twee leeftijdscategorieën, p-waarde < 0,0001).

Door middel van lineaire regressie zijn mogelijke associaties met rimpels getest, gestratificeerd op geslacht. Het uiteindelijke model met risicofactoren verklaarde 26% (mannen) en 37% (vrouwen) van de variatie in ROP. Behalve leeftijd (2,7% meer rimpels per levensjaar ouder bij mannen; 4,9% bij vrouwen), waren ook roken (16,1% meer rimpels t.o.v. van niet-rokers bij mannen; 32,5% bij vrouwen), overmatige UV-expositie (14,8% meer rimpels bij mannen; 13,2% bij vrouwen) en lage body-mass index (1,6% meer rimpels per punt lager BMI bij mannen; 1,8% bij vrouwen) significant geassocieerd met een hoger ROP. Verrassend was echter de relatie van huidskleur met ROP. Noord-Europeanen met een donkere huidskleur bleken significant meer rimpels te hebben dan die met een lichte huidskleur (17,7% bij mannen; 32,0% bij vrouwen).

DISCUSSIE

In deze studie worden bekende risicofactoren als BMI en roken bevestigd.⁵ Ook wordt aangetoond dat op hoge leeftijd vrouwen meer rimpels hebben dan mannen, in tegenstelling tot de leeftijdscategorieën < 75 jaar. Mogelijk aangrijpingspunt hiervoor zijn de hormonale veranderingen die tijdens de menopauze plaatsvinden.⁶ De bevinding dat Noord-Europeanen met een donkerdere huidskleur meer rimpels hebben dan die met een lichte huidskleur is verrassend. Hogere UV-blootstelling vanwege een betere verdraagzaamheid van zonlicht zou hiervoor een logische verklaring kunnen zijn. Er is echter in de analyses voor UV-blootstelling gecorrigeerd. Tevens blijkt dat het omgekeerde geldt voor pigmentvlek-

ken; hoe lichter de huid, hoe meer pigmentvlekken.⁷ Deze associatie geldt ook voor teleangiëctasieën. Dit sterkt de gedachte dat het huidskleur fenomeen niet alleen UV-geassocieerd is, maar dat mensen met een bepaalde huidskleur gevoeliger zijn voor bepaalde typen huidveroudering. De vraag is of dit ook invloed heeft op de kans op het ontstaan van cutane (pre-)maligniteiten; dit is een bevinding die ook belangrijk kan zijn voor de dermatologische praktijk.

Met het beschreven model wordt 26% van het ROP bij mannen en 37% van het ROP bij vrouwen verklaard. Het overige gedeelte wordt bepaald door onverklaarde externe factoren, maar grotendeels door genetische aanleg.⁸ Hiervoor zijn genetische onderzoeken nodig, bijvoorbeeld in de vorm van *genome-wide association studies*. Het is in ieder geval duidelijk dat huidveroudering een zeer divers fenomeen is, met verschillende kenmerken en risicofactoren.

LITERATUUR

1. Calderone DC, Fenske NA. The clinical spectrum of actinic elastosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:1016-24.
2. Daniell HW. Smoker's wrinkles. A study in the epidemiology of "crow's feet". *Ann Intern Med* 1971;75:873-80.
3. Hofman A, Darwish Murad S, Duijn CM van, Franco OH, Goedegebuure A, Ikram MA, et al. The Rotterdam Study: 2014 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2013;28:889-926.
4. Hamer MA, Jacobs LC, Lall JS, Wollstein A, Hollestein LM, Rae AR, et al. Validation of image analysis techniques to measure skin aging features from facial photographs. *Skin Res Technol* Jan 20 2015.
5. Rexbye H, Petersen I, Johansens M, Klitkou L, Jeune B, Christensen K. Influence of environmental factors on facial ageing. *Age Ageing* 2006;35:110-15.
6. Tsukahara K, Hotta M, Osanai O, Kawada H, Kitahara T, Takema Y. Gender-dependent differences in degree of facial wrinkles. *Skin Res Technol* 2013;19:e65-71.
7. Jacobs LC, Hamer MA, Gunn DA, Deelen J, Lall JS, van Heemst D, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies the Skin Color Genes *IRF4*, *MC1R*, *ASIP*, and *BNC2* Influencing Facial Pigmented Spots. *J Invest Dermatol* 2015;135:1735-42.
8. Gunn DA, Rexbye H, Griffiths CE, Murray PG, Fereday A, Catt SD, et al. Why some women look young for their age. *PLoS One* 2009;4:e8021.

SAMENVATTING

Huidveroudering bestaat grofweg uit vier subtypes: rimpels, pigmentvlekken, teleangiëctasieën en verzakking van de huid. Dit prospectief bevolkingsonderzoek omvatte 2731 deelnemers van 51-98 jaar oud waarbij risicofactoren voor het ontstaan van rimpels in het gelaat werden onderzocht. Bekende risicofactoren zoals roken, overmatige UV-expositie en lage BMI werden bevestigd. Verrassend was de relatie van huidskleur met rimpelopervlakte: Noord-Europeanen met een donkere huidskleur hadden significant meer rimpels dan die met een lichte huidskleur.

TREFWOORDEN

huidveroudering – rimpels – pigmentvlekken – prospectief bevolkingsonderzoek.

KEYWORDS

skin aging – wrinkles – pigmented spots – prospective population-based study.

SUMMARY

Skin aging can be divided into 4 different subtypes: wrinkles, pigmented spots, telangiectasia and sagging. This prospective population-based study examined 2731 participants aged 51-98 years old, in order to discover risk factors for facial wrinkles. Known risk factors, such as smoking, excessive UV-exposure and low BMI, were confirmed. Besides this, skin color showed an interesting association: North-Europeans with a dark skin color appeared to have significantly more wrinkles than those with a light skin color.

Complicaties van rejuvenation

P.J. Velthuis

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

3015 CA Rotterdam
E-mail: p.velthuis@erasmusmc.nl

Correspondentieadres:
P.J. Velthuis
Erasmus Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Burgemeester s' Jacobplein 51

Bij cosmetische behandelingen ontbreekt een medische noodzaak. Daarom zou een arts terughoudend moeten zijn met ingrepen die een gereede kans op complicaties geven. Het ligt echter in de aard van

het medisch handelen dat er altijd een kans op ongewenste neveneffecten bestaat. Tevens geldt dat een groter effect over het algemeen samengaat met een grotere kans op complicaties. Dit vormt een dilemma in de cosmetische dermatologie. Al jaren wordt getracht door technologische vernieuwing de kans op complicaties te verminderen, maar telkens weer blijkt dat het effect dan minder goed is. Zoals bij CO₂-laserresurfacing, die in zijn klassieke volledig ablatieve modus tot fantastische huidverstrakking en rimpelvermindering leidt, maar blijvende depigmentatie kan geven. Deze techniek is inmiddels vervangen door de fractional CO₂-laserbehandeling, maar die evenaart ook na drie sessies niet het effect van de klassieke CO₂-resurfacing. Niettemin is een kritische benadering van de bestaande technieken nuttig. In zijn soms hilarische artikelenreeks over de geschiedenis van fenolpeeling, beschrijft Hetter de denkfouten die gemaakt zijn bij de totstandkoming van de ingrediënten van de Baker's fenoloplossing. Gesteund door dit inzicht heeft hij een verbeterde versie van de fenoloplossing ontwikkeld, die minder complicaties combineert met betere effectiviteit.¹

COMPLICATIES

De belangrijkste bijwerkingen van cosmetische dermatologische ingrepen worden gegeven in de tabel. Van vrijwel geen van de complicaties, ook niet de veel voorkomende, is een frequentie te vinden in de literatuur.

Injectables

Botulinetoxinebehandeling van mimiekrimpels is een van de veiligste behandelingen in de cosmetische dermatologie. Complicaties na botulinetoxine injecties treden op door diffusie van de werkzame stof naar nabijgelegen spieren, meestal ten gevolge van ondeskundigheid van de behandelaar.² Niet-resorbeerbare vulmiddelen (permanente fillers) die tot de publicatie van een RIVM-rapport in september 2006 veelvuldig in Nederland gebruikt zijn, blijken jaren na inspuiten nog complicaties te kunnen geven.^{3,4} De diode lasertechniek van Cassuto (ILT), die thans ook in het Erasmus MC gebruikt wordt, kan een aantal van deze middelen door verhitte (ten dele) oplossen.⁵ De huidige resorbeerbare fillers zijn veel veiliger dan de permanente fillers en geven bij complicaties geen permanente problemen. Fillers die nieuw op de markt komen, ook al bestaan deze uit bekende 'veilige' componenten, leveren telkens een risico. Het is duidelijk dat de barrières om de markt te betreden voor deze 'medische hulpmiddelen' niet hoog genoeg zijn, zoals de recente problemen met het middel Hyacorp illustreren. Hyacorp werd na meldingen van bijwerkingen op last van IGZ door de distributeur van de markt gehaald.⁶ De politiek is inmiddels om deze reden nieuwe regelgeving ten aanzien van fillers aan het ontwikkelen.⁷ Een aparte plaats in het 'fillerspectrum' neemt lipofilling (=autologe vettransplantatie) in. Door velen

gezien als de meest ideale methode heeft lipofilling de belofte nog niet waargemaakt. Met name de onvoorspelbaarheid van het resultaat blijft een probleem. Mogelijk is de nieuwe 'nanofat grafting'-techniek van de Belgen Tonnard en Verpaele een doorbraak in effectiviteit zonder kans op noduli.⁸

Technieken ten behoeve van huidstructuurverbetering

Door beschadiging van (een onderdeel van) de huid en het daaropvolgende weefselherstel kan de structuur van de huid verbeteren. Op dit principe zijn alle lasertechnieken, intense pulsed light en peelings, gebaseerd. Post-inflammatoire hyperpigmentatie kan hierbij voorkomen. Die kans is groter bij donkere huidtypen.⁹ Preventie door voorbehandeling met hydrochinon en UV-abstinentie door de patiënt voorafgaand aan een behandeling, verminderen de kans op dit probleem.

Huidverbranding en daarop volgend hypo- of depigmentatie en eventueel verlittekening, wordt gezien bij lasers en IPL bij een te hoge gebruiksinstelling. Ook onvoldoende koeling of recente blootstelling van de huid aan UV verhogen de kans op verbranding. Om dit te voorkomen is het belangrijk tijdens de behandeling te letten op huidreacties als roodheid en zwelling en op signalen van pijn. Bij verkeerd gebruik kunnen ook gefractioneerde systemen een te hoge huidtemperatuur en daardoor verbrandingsverschijnselen geven.

De effectiviteit en kans op littekenvorming bij peelings is afhankelijk van de penetratiediepte. Verschillende factoren dragen hieraan bij, zoals de aard en concentratie van de werkzame stof, maar ook de kracht en het aantal keren dat een huidgebied achtereenvolgens bestreken wordt.¹ Van belang is tevens de voorbereiding die een patiënt zelf thuis uitvoert met penetratiebevorderende middelen als tretinoïne of glycolzuur. Gegeven al deze variabelen lijkt peeling een slecht controleerbare behandelmodaliteit. Een ervaren behandelaar kan echter aan de roze-wit-grijze kleurnuance van de frosting tamelijk nauwkeurig diepte en daarmee het eindpunt van de behandeling bepalen.

Bij de intake ten behoeve van dit soort behandelingen moet de arts bijzondere aandacht geven aan bestaande huidafwijkingen in het te behandelen gebied. Zo kunnen melasma, acne, herpes simplex en andere huidaandoeningen verergeren c.q. opgevoerd worden door deze huidbeschadigingen.

Overige behandelmethoden

De afgelopen 5-10 jaar zijn een aantal nieuwe technieken op de 'cosmetische markt' gekomen. Het betreft met name fysische modaliteiten als radiofrequentiegolven of gefocuseerd ultrageluid voor huidverstrakking. Ook is er tegenwoordig cryotherapie of lasertherapie om het volume subcutaan vet te verminderen (lipolyse). De follow-up tijd van deze technieken is te kort om hun waarde op basis van effectiviteit versus bijwerkingen te schatten. Datzelfde geldt voor de verschillende subcutaan gewezen draadjes, die de huid strakker of mooier moeten maken.

Tabel. Behandelmodaliteiten en hun complicaties.

Behandeling	Complicatie	Behandeling van de complicatie
Botulinetoxine		
t.b.v. mimieklijnen	ptosis ooglid	apraclonidine oogdruppels
	ptosis wenkbrauw	selectief bijspuiten (zo mogelijk)
	mefisto wenkbrauw	selectief bijspuiten
	asymmetrie gelaat	selectief bijspuiten (zo mogelijk)
t.b.v. hyperhidrosis	krachtverlies handen of voeten	geen behandeling mogelijk
Injectable filler		
permanente fillers	verplaatsing	verwijderen
	inflammatoire reactie	NSAID's, steroïden, verwijderen
	infectie	antibiotica + verwijderen
hyaluronzuur	inflammatoire reactie	antibiotica + hyaluronidase intralesionaal
	infectie	antibiotica + hyaluronidase intralesionaal
	noduli	hyaluronidase intralesionaal
	persisterend oedeem	hyaluronidase intralesionaal
calcium hydroxy-apatiet	inflammatoire reactie	NSAID's, steroïden, verwijderen
poly-melkzuur	inflammatoire reactie	NSAID's, steroïden, verwijderen
	noduli	verwijderen
lipofilling	noduli	verwijderen
	infectie	antibiotica
Peeling		
trichloorazijnzuur (TCA)	pigmentstoornis littekens	locale medicamenten, laser laser, siliconenpleisters
fenol/crotonolie		
Lasers		
vaatlasers	pigmentstoornis littekens	locale medicamenten, laser laser, siliconenpleisters
pigmentlasers		
ontharingslasers		
IPL		
CO ₂ -laser		
ablatieve fractional lasers		
niet-ablatieve fractional lasers		

DENK VOORUIT!

Een belangrijk nieuw inzicht is dat artsen moeten nadenken over hoe zij hun cliënten levenslang mooi kunnen houden. Zo werd vroeger bij onderooglidcorrectie 'overtollig' perioculair vet verwijderd. Omdat bij veroudering verlies van bot en subcutaan weefsel optreedt, toonden veel patiënten jaren later holle oogkassen en diepliggende ogen door te weinig subcutaan volume. Nu wordt bij ooglidcorrecties het vet gewoonlijk geredrapeerd, de hamra-techniek.¹⁰ Ook het verwijderen van wangvet (*buccal fatpad*) voor de Kate Moss-look wordt niet meer gedaan.

Duidelijk is dat de gevallen waarin iemand vraagt om radicale verandering van het uiterlijk, bij voorbeeld om het gezicht van een bekend persoon te krijgen, beter afgewezen kunnen worden. Soms lukt het om een persoon min of meer om te toveren en het gewenste uiterlijk te geven, maar door de voortschrijdende veroudering is men de resterende levensjaren gedoemd de daarbij verminkte, verplaatste en opgerekte weefsels bij te werken, om iemand enigszins toonbaar te houden. Schrikbeelden zijn Michael Jackson en *Catwoman*.

LITERATUUR

1. Hetter GP. An examination of the phenol-croton oil peel: Part I. Dissecting the formula. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:227-39; discussion 249-51.
2. Emer J, Waldorf H. Injectable neurotoxins and fillers: there is no free lunch. *Clin Dermatol* 2011;29:678-90.
3. Geertsma RE, Bruijn ACPde, et al. Mate van voorkomen en ernst van complicaties
4. bij het gebruik van permanente vullers bij rimpelbehandelingen. RIVM-briefrapport 078/2006.
5. Kadouch JA. Complications after permanent soft-tissue fillers. Proefschrift, VU, 2014.
6. Cassuto D, Marangoni O, De Santis G, Christensen L. Advanced laser techniques for filler-induced complications. *Dermatol Surg* 2009;35 Suppl 2:1689-95.
7. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Hyacorp voorlopig uit de handel. Nieuwsbericht 17-10-2012.
8. Schippers EI, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Antwoord op kamervragen. 8-2-2012.
9. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, Hamdi M, Cornelissen M, Declercq H. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:1017-26.
10. Been MJ, Mangat DS. Laser and face peel procedures in non-Caucasians. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2014;22:447-52.
11. Hamra ST. The role of the septal reset in creating a youthful eyelid-cheek complex in facial rejuvenation. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:2124-41; discussion 2142-4.

SAMENVATTING

Voor rejuvenation worden injectables, lasers en peelings het meest gebruikt. Al deze modaliteiten kunnen specifieke bijwerkingen hebben. Er worden voortdurend nieuwe methoden ontwikkeld, maar telkens blijkt dat een hogere effectiviteit parallel loopt met een grotere kans op complicaties. Artsen in de cosmetische geneeskunde zijn er bewust van geworden dat het noodzakelijk is om te bedenken wat cosmetische behandelingen op de lange termijn voor effect zullen hebben bij hun patiënt.

TREFWOORDEN

laser – fillers – peeling – huidverjonging

SUMMARY

In order to rejuvenate skin several techniques are used: injectables, lasers and peeling. All these modalities can have specific complications. There is an ongoing search for new and better methods. The more efficacy these modalities have, the higher the risk of complications. Cosmetic surgeons have become aware that with every technique it is mandatory to think about long term effects for their patients.

KEYWORDS

laser – fillers – peeling – rejuvenation

Gecombineerde behandeling voor lentigo maligna met ablatieve laser en imiquimod

K. Greveling¹, M.B.A. van Doorn¹, K. de Vries², E.P. Prens¹

¹ Afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

² Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

K. Greveling

Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s' Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: k.greveling@erasmusmc.nl

In de Nederlandse richtlijn Melanoom (2012) wordt volledige excisie als eerstekeusbehandeling geadviseerd voor lentigo maligna (LM). Hierin wordt ook het meenemen van functionele, cosmetische en chirurgisch technische overwegingen in de behandelkeuze beschreven. Volgens de richtlijn kan in bepaalde omstandigheden, zoals bij oudere patiënten of mutilerende ingrepen, voor een alternatieve therapie of zelfs enkel observatie worden gekozen. Recent hebben wij een nieuwe alternatieve, niet-chirurgische behandeling geïntroduceerd waarbij we ablatieve lasertherapie combineren met imiquimod crème.¹ In deze eerdere publicatie laten we zien dat

er bij 12 patiënten geen recidieven werden gevonden na een gemiddelde follow-upduur van 22 maanden, met goede tot uitstekende cosmetische resultaten. Sindsdien hebben wij ons cohort uitgebreid en hier presenteren wij het recidiefpercentage en de patiënttevredenheid van ons uitgebreide cohort, inclusief de langetermijnresultaten van ons oorspronkelijke cohort.

MATERIAAL EN METHODE

Alle patiënten met een histologisch bewezen LM, die tussen 2008 en 2014 werden behandeld met ablatieve lasertherapie gecombineerd met imiquimod 5% crème, werden retrospectief geïdentificeerd. Een uitgebreide beschrijving van de behandelmethode vindt u in onze voorgaande publicatie en wordt ook hieronder in de discussie (deels) beschreven.¹

De mediaan (IQR) follow-upduur van het oorspronkelijke cohort van 12 patiënten was 42 (37-60) maanden. De mediaan (IQR) follow-upduur van de 23 additionele patiënten was 14 (12-19) maanden. Wanneer alle patiënten werden gecombineerd (n=35) werd een mediaan (IQR) follow-upduur van 19 (13-38) maanden berekend. We vonden histologisch bevestigde recidieven in 6 patiënten, 2 na 8 maanden, één na 12 maanden, één na 15 maanden en twee na 18 maanden follow-up. 5 van de 6 recidieven bevonden zich op de neus, één op de wang. Geen van de patiënten ontwikkelde een lentigo-malignamelanoom.

Patiënttevredenheid werd bepaald aan de hand van het cosmetisch resultaat (0-10, waarbij 10 het best mogelijke cosmetische resultaat is), belasting van de behandeling (0-10, waarbij 10 de hoogste belasting is), en of patiënten de behandeling zouden aanbevelen aan anderen (ja/nee).

RESULTATEN

Er werden 35 patiënten geïdentificeerd, waaronder 12 patiënten van het oorspronkelijke cohort die

reeds werden beschreven in onze eerdere publicatie.¹ Demografische details van alle patiënten en behandeldetails staan beschreven in tabel 1. Van 2 patiënten van het oorspronkelijke cohort was geen additionele follow-upinformatie beschikbaar. 1 patiënt bevestigde telefonisch dat er geen nieuw pigment zichtbaar was sinds de behandeling, maar had geen behoefte aan een controleafspraak om dit te laten objectiveren. De andere patiënt bleek inmiddels te zijn overleden aan hersenmetastasen van een onbekende primaire tumor.

De gemiddelde follow-upduur van het gehele cohort van 35 patiënten was 26 maanden. De gemiddelde follow-upduur van alleen het oorspronkelijke cohort van 12 patiënten was 46 maanden. We vonden histologisch bevestigde recidieven in 6 patiënten, 2 na 8 maanden, één na 12 maanden, één na 15 maanden en twee na 18 maanden follow-up. 5 van de 6 recidieven bevonden zich op de neus, één op de wang. Geen van de patiënten ontwikkelde een lentigo-malignamelanoom.

Informatie over de patiënttevredenheid was beschikbaar van 80% van de patiënten. Het cosmetisch resultaat kreeg een gemiddelde score van 8,5/10 (zie figuur 1 voor een voorbeeld) en de belasting van de behandeling een 4,8/10. Van deze patiënten zou 89% de behandeling aan andere patiënten met LM aanbevelen.

DISCUSSIE

De belangrijkste bevinding van deze retrospectieve analyse was een histologisch recidiefpercentage van 17,1% na een gemiddelde follow-up van 26 maanden. Als we het recidiefpercentage uitsplitsen naar anatomische lokalisatie komen we op een recidiefpercentage van 33,3% (5/15) op de neus, 8,3% (1/12) op de wang en 0% (0/8) voor de overige lokalisaties. Een mogelijke verklaring voor recidieven na niet-chirurgische behandeling is dat de atypische melanocyten die zich uitbreiden langs de haartalgkliercomplexen niet volledig worden verwijderd.²



Figuur 1. Patiënt met LM op de neus waarvoor tweemaal behandeld met ablatieve laser en imiquimod (in verband met een recidief na acht maanden); A, voor de behandeling; B, tijdens de behandeling met imiquimod; C, 19 maanden na de behandeling.

Bij onze combinatiebehandeling verwijderen we met de ablatieve laser eerst de grootste 'bulk' aan atypische melanocyten in de epidermis, waarna topicale behandeling met de TLR 7/8 agonist imiquimod een inflammatoire immuunrespons kan induceren. Hierbij kunnen de dan resterende atypische melanocyten worden opgeruimd. Gezien de kans op sampling error en het compromitteren van het cosmetische resultaat, hebben wij besloten geen biopsieën af te nemen na behandeling. Derhalve hebben wij geen histopathologisch bewijs dat alle atypische melanocyten zijn vernietigd en zouden enkele resterende atypische melanocyten recidieven kunnen veroorzaken. In deze studie vonden wij bijna uitsluitend recidieven op de neus. Pagnoni et al. laten zien dat de hoogste dichtheid van haar-talgkliercomplexen zich op de neus bevindt.³ Wij vermoeden dat de atypische melanocyten op de neus zich mogelijk ook *dieper* langs de haar-talgkliercomplexen uitbreiden dan op andere anatomische lokalisaties. Onze hypothese is dat de significant hogere dichtheid van haar-talgkliercomplexen leidt tot een groter aantal dieper gelegen atypische melanocyten, en daarmee een aanzienlijk grotere load aan atypische melanocyten die bijdragen aan een groter recidiefrisico op de neus. Het optreden van een klinisch inflammatoire respons tijdens behandeling met imiquimod is beschreven als een sterke prognostische factor voor een effectieve behandeling.⁴ Doordat de epidermis en reticulaire dermis reeds zijn verwijderd met de ablatieve laser is een diepere penetratie van imiquimod mogelijk en wordt deze dichter bij zijn target-cel (dermale dendritische cel) gebracht, dan wanneer imiquimod wordt toegepast als monotherapie. We zien dan ook in 100% van onze patiënten een sterke inflammatoire respons, in tegenstelling tot imiquimod monotherapie bij een intacte epidermis, waarbij ook non-responders worden gezien.^{4,5} De belasting van de behandeling wordt als matig beoordeeld en blijkt met name toe te schrijven aan de bijwerkingen van de imiquimod crème (griepachtige verschijnselen, lokale pijn). Vanwege de voorbehandeling met ablatieve lasertherapie hebben we gekozen voor een (relatief) korte behandelduur met imiquimod van zes weken, wat de belasting voor de patiënt behoorlijk kan verminderen. Het grootste nadeel ten opzichte van chirurgische behandeling is het ontbreken van histopathologische controle op (micro) invasieve groei.

CONCLUSIE

Samenvattend concluderen wij dat de gecombineerde behandeling van ablatieve lasertherapie gevolgd door imiquimod crème gedurende zes weken een goed alternatief is voor chirurgische behandeling van LM op andere locaties dan de neus, die niet geschikt zijn voor excisie. Toekomstig onderzoek zou moeten bestaan uit een gerandomiseerde gecontroleerde trial om onze combinatiebehandeling te vergelijken met chirurgische excisie volgens Breuninger of Mohs. Tevens zal toekomstig onderzoek moeten uitwijzen of de uitbreidingsdiepte van

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken en behandeldetails.

35 patiënten	
Geslacht	
Man	12
Vrouw	23
Leeftijd (jaar)	
Gemiddeld (SD)	71 (12)
Lokalisatie (n)	
Neus	15
Wang	12
Frontaal	4
Temporaal	1
Preauriculair	1
Bovenlip	1
Onderste extremiteiten	1
Cases (n)	
Primair	19
Recidieven	7
Incomplete eerdere behandeling	9
Eerdere behandeling (n)	
Excisie	8
Cryotherapie	5
Imiquimod monotherapie	2
Electrocoagulatie + curettage	1
Laser (n)	
CO ₂	11
Erbium Yag	20
Beide	4
Imiquimod	
Gemiddelde duur (weken)	5,7
Gemiddelde frequentie (aantal keer per week)	4,5
Inflammatoire reactie (n)	
Ja	35
Nee	0
Follow-up in maanden (mediaan [IQR])	
Oorspronkelijke cohort (n = 12)	42 (37-60)
Additionele cohort (n = 23)	14 (12-19)
Gehele cohort (n = 35)	19 (13-38)
Patiënttevredenheid (schaal 0-10)	
Cosmetisch resultaat (gemiddeld, [SD])	8,5 (1,2)
Belasting behandeling (gemiddeld, [SD])	4,8 (2,8)
Aanbeveling aan anderen (%)	
Ja	89
Nee	11

atypische melanocyten langs de haarfollikels en talgklieren op de neus relevante verschillen vertoont met andere anatomische lokalisaties. Tot er meer gegevens beschikbaar zijn, is het erg belangrijk de patiënten goed voor te lichten over de potentiële voor- en nadelen van de behandeling en om de patiënten na de behandeling goed te volgen.

LITERATUUR

1. Vries K de, Rellum R, Habets JM, Prens EP. A novel two-stage treatment of lentigo maligna using ablative laser therapy followed by imiquimod. *Br J Dermatol* 2013;168:1362-4.
2. Pozdnyakova O, Grossman J, Barbagallo B, Lyle S. The hair follicle barrier to involvement by malignant melanoma. *Cancer* 2009;115:1267-75.
3. Pagnoni A, Kligman AM, el Gammal S, Stoudemayer T. Determination of density of follicles on various regions of the face by cyanoacrylate biopsy: correlation with sebum output. *Br J Dermatol* 1994;131:862-5.
4. Powell AM, Robson AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Imiquimod and lentigo maligna: a search for prognostic features in a clinicopathological study with long-term follow-up. *Br J Dermatol* 2009;160:994-8.
5. Swetter SM, Chen FW, Kim DD, Egbert BM. Imiquimod 5% cream as primary or adjuvant therapy for melanoma in situ, lentigo maligna type. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1047-53.

SAMENVATTING

Een alternatieve, niet-chirurgische behandeling voor lentigo maligna (LM) is ablatieve lasertherapie gecombineerd met imiquimod 5% crème gedurende 6 weken. Wij vonden een 17,1% (6/35) recidiefpercentage na een gemiddelde follow-upduur van 26 maanden. 5 recidieven bevonden zich op de neus, één op de wang. Wij concluderen dat deze gecombineerde behandeling een goed alternatief is voor chirurgische behandeling van LM op andere locaties dan de neus, die niet geschikt zijn voor excisie.

TREFWOORDEN

lentigo maligna – ablatieve laser – imiquimod

SUMMARY

An alternative, non-surgical treatment for lentigo maligna (LM) is ablative laser therapy followed by imiquimod 5% cream during six weeks. We found a 17.1% (6/35) recurrence rate after a mean follow-up of 26 months. Five recurrences were located on the nose and one on the cheek. We conclude that this combination treatment is a good alternative to surgery in the treatment of LM not located on the nose and in patients who are unsuitable for surgical treatment.

KEYWORDS

lentigo maligna – ablative laser – imiquimod

Hidradenitis suppurativa 'maligna'

M.P. El Seady-Rol¹, M.B.A. van Doorn², E.P. Prens²

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Drs. M.P. El Seady-Rol
Erasmus Medisch Centrum
Gebouw 'Rochussenstraat'
Kamernummer: Gk-104
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam

Een 58-jarige vrouw werd via de spoedeisende hulp opgenomen op onze afdeling in verband met recidiverende bloedingen bij hidradenitis suppurativa Hurley stadium III inguinaal en axillair. Ze was in het verleden poliklinisch onder behandeling met antibiotica en deroofings met goed resultaat. De laatste drie jaar weigerde ze verdere (chirurgische)

behandeling. In het laatste jaar waren de ontstekingen explosief toegenomen zonder goede respons op diverse anti-inflammatoire therapieën. In verband met fors gewichtsverlies werd ze elders door de internist geanalyseerd waarbij er geen duidelijke oorzaak werd gevonden. Haar voorgeschiedenis vermeldt diabetes mellitus type II en obesitas. Patiënte rookt circa tien sigaretten per dag.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij een bleke vrouw met een bloeddruk van 91/48 mmHg, een pols van 105/min met een saturatie van 97%. Ter plaatse van de nates, bovenbenen, genitaal en inguinaal was er een tumormassa te zien met livide erythemateuze verkleuring, abcesvorming en verstoorde anatomie.

AANVULLEND ONDERZOEK

Laboratoriumonderzoek

Hb 4,7 mmol/L. Overig screenend laboratoriumonderzoek toonde geen afwijkingen.



Figuur 1. In 2011 werd er ter plaatse van de rechter axilla, submammair, buikploo, inguinaal en natesploo meerdere abscessen, inflammatoire nodi, geïndureerde plaques en strengvormige verlittekening gezien. In 2014 werd er een ulcererende tumoreuze massa gezien met livide en erythemateuze kleur. In 2015 zien we remissie van het lymfoom na CHOP-kuren.

Histopathologisch onderzoek van tweetal excisiebiopen

Aan het oppervlak is er uitgebreide ulceratie. Hieronder is een zeer celrijke tumorproliferatie van cellen met weinig cytoplasma en vergrote rondovale kern met prominente nucleoli en multiple delingsfiguren. Tussengelegen is er veel kernpuin. Bij immunohistochemisch onderzoek zijn de tumorcellen positief voor CD38, CD138, CD79a, CD10, MUM-1, CMYC en IgM. Mib-1 is vrijwel 100% positief en EBER massaal positief. De cellen zijn grotendeels positief voor BCL2 en BCL6 en negatief voor CD35, CD56 en HHV-8. In-situhybridisatieonderzoek is uitgevoerd met een breukprobe voor het CMYC-, BCL2- en het BCL6-gen, dit toonde alleen een breuk in het CMYC-gen.

CT-thorax/abdomen

Zeer forse dermale gevasculariseerde tumoren in het anogenitale gebied met forse lytische en blastische skeletmetastasering en een dreigende inzakkingsfractuur van corpus L4.

MRI cerebrum

Diffuus verspreide intra-ossale metastasen in het schedeldak en beiderzijds in de mandibula. Geen aanwijzingen voor intracranieële of leptomeningeale metastasering.

Beenmergbiop

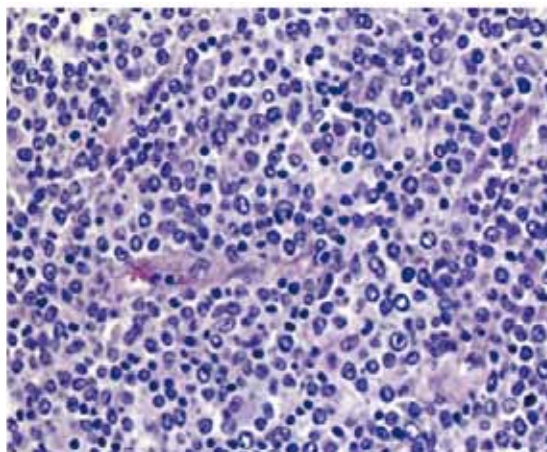
Reactief beeld met een normocellulaire, trilineaire hematopoëse met een T-cellymfocytose. Onvoldoende aanwijzingen voor lokalisatie van een lymforeticulaire maligniteit.

DIAGNOSE

Hidradenitis suppurativa gecompliceerd door een stadium IV grootcellig B-celnon-hodgkin (plasmablastair) lymfoom (B-NHL).

THERAPIE EN BELOOP

Patiënte werd overgeplaatst naar de afdeling Oncologie waar werd gestart met cyclofosamide, adriamycine, prednison, vincristine (CHOP)-kuren en intrathecale methotrexaatchemotherapie waarvan de zesde kuur (laatste) niet is toegediend vanwege



Figuur 2. Groot B-celnon-hodgkinlymfoom (hematoxyline en eosinekleuring $\times 200$).

secundaire meningitis. Patiënte is in april 2015 behandeld door middel van BEAM (carmustine, cytarabine, etoposide en melfalan) conditionering gevolgd door een autologe stamceltransplantatie. Het gaat momenteel goed met patiënte, ze is in complete remissie en heeft geen klachten meer van het lymfoom. Ook haar hidradenitis suppurativa is aanzienlijk verbeterd. Er resteren nog littekens, geïndureerde nodi en een enkel abces.

BESPREKING

Hidradenitis suppurativa is een chronische inflammatoire huidaandoening die in de huidplooien is gelegen. Aanvankelijk werd gedacht, gezien de lokalisatie in de oksels en liezen, dat de ontsteking uitgaat van de apocriene zweetklieren. De huidige inzichten duiden echter op het ontstaan door obstructie van de uitvoergang van het haartalgkliercomplex door een hoornprop met cystevorming, gevolgd door ruptuur van de afvoergang met een forse auto-inflammatoire reactie en verlittekening als gevolg.¹ Het is een multifactoriële aandoening met een hoge ziektelast en verminderde kwaliteit van leven. Het is geassocieerd met veel comorbiditeiten zoals atherosclerose, polycysteus ovariumsyndroom, dislipidemie, hypertensie, diabetes mellitus (als onderdeel van een metabool syndroom), schildklierziekten en arthropathieën.²

De meeste vormen van non-hodgkinlymfomen (NHL) ontstaan in B-lymfocyten (90%) en slechts een beperkt percentage is van T-celorigine. Extranodale oorsprong komt in 35% van de gevallen voor, met name in de tractus digestivus (50% van alle extranodale NHL's). NHL is bij uitstek een systeemziekte, waarbij in de meeste patiënten niet alleen multipale lymfeklieren, maar vaak ook niet-lymfatische organen zijn aangedaan (o.a. beenmerg, bloed, lever, longen).³

Recent onderzoek toonde dat ongeveer 2% van patiënten met hidradenitis suppurativa een lymfoom ontwikkelde. Het was al bekend dat patiënten met een ernstige hidradenitis suppurativa een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen (PCC). Het ontstaan van PCC's in chronische ulcera berust op oncogene mutaties door het continue proces van regeneratie en re-epithelialisatie van huiddefecten door prolifererende keratinocyten.⁴ In hidradenitis suppurativa laesies zijn er veel B-cellen, ectopische B-celfollikels en plasmacellen aanwezig. Een hypothese voor het ontstaan van een lymfoom is dat dit komt door de chronisch verhoogde immuunactivatie en turnover van deze inflammatoire B-cellen.^{1,5}

Het is daarom van groot belang om de inflammatie bij hidradenitis suppurativa goed onder controle te krijgen. Als dit niet lukt (farmacologisch of chirurgisch) is er een vergrote kans op het ontstaan van een maligniteit, PCC dan wel lymfoom. In dit geval wilde patiënte geen chirurgische therapie meer en farmacologisch is het niet gelukt om het huidbeeld rustig te krijgen. Dit risico moet met een patiënt worden besproken.

LITERATUUR

1. Shlyankevich J, Chen AJ, Kimball AB, et al. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1144-50.
2. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J* 2014;90:216-21.
3. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma-a review. *Acta Oncol* 2006;45:258-71.
4. Pavlovic S, Wiley E, Guzman G, et al. Marjolin ulcer: an overlooked entity. *Int Wound J* 2011;8:419-24.
5. Blombery PA, Wall M, Seymour JF. The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2015 May 21. doi: 10.1111/ejh.12589.

SAMENVATTING

Een 58-jarige dame met hidradenitis suppurativa (HS) ontwikkelt na jaren een lymfoom in een anogenitaal gelokaliseerde HS. Het is bekend dat deze chronische inflammatoire huidaandoening naast een zware ziekte last ook veel comorbiditeiten kent. Het is belangrijk om de patiënten met ernstige HS te blijven controleren, ook op maligne ontaarding.

TREFWOORDEN

B-cel NHL – hidradenitis suppurativa

SUMMARY

A 58 year old woman developed a lymphoma in the anogenital region where she was known to have hidradenitis suppurativa. It is well known that this chronic inflammatory skin disease is associated with many comorbidities. Therefore it is important to regularly follow up patients with severe HS to exclude malignant development.

KEYWORDS

B-cell non-Hodgkin lymphoma – hidradenitis suppurativa

Dermatochirurgie: Nailed it! Distale onychocryptose Uitleg en een nieuwe operatieve behandeling

I.S. Ferket¹, L.G.J.M. Plusjé²

¹ Dermatoloog in opleiding, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, Rode Kruis ziekenhuis, Beverwijk en Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Drs. I.S. Ferket

Afdeling Dermatologie

Erasmus MC

E-mail: i.ferket@erasmusmc.nl

Distale onychocryptose (Eng.: distal nail embedding) is een bijzondere vorm van ingroeïende nagels die nagenoeg uitsluitend voorkomt aan de hallices. Het is een zeer frequent voorkomend probleem met een grote diversiteit in klinische presentatie (figuur 1). Diagnose kan op basis van nauwkeurige anamnese en klinisch beeld gesteld worden.¹ Soms is aanvullend een x-hallux nodig om een ossale exostose uit te sluiten.

Frequent wordt een onychomycose vermoed en zonder succes langdurig systemische behandeld. Ook chirurgische avulsie van de nagel(s) in de, overigens onjuiste, veronderstelling dat de nagel(s) daarna normaal zullen uitgroeien wordt toegepast. Bij recidivering wordt dan meestal overgegaan tot volledige nagelavulsie met destructie van de nagelmatrix. Dit leidt tot irreversibele anonychia.

Kenmerkend voor onychocryptose is obstructie van de uitgroei van de nagel door dorsale verplaatsing van de pulpa aan de top van de hallux.² Dit ontstaat secundair aan traumatische of chirurgische avulsie van de nagel(s). Door verlies van de adherentie van de nagel gaat de tegenwerkende en fixerende functie van de nagel verloren en verplaatst de huid zich tijdens de propulsiefase van het lopen naar dorsaal. Vanuit de nagelmatrix vindt echter onverminderd aanmaak van nieuwe nagel plaats. De naar distaal uitgroeïende nagel komt in conflict met de opstaande huid. De nieuw gevormde nagel schuift onder de eerder aangelegde nagel door. Dit leidt tot de vorming van uit lagen opgebouwde nagel. Hierdoor verandert ook de kleur van de nagel naar geelbruin en grijsbruin. Dit leidt tot de misconceptie dat er sprake is van een onychomycose. Soms ontstaat een forse retrograde druk tot in de proximale nagelplooi waardoor het beeld van een acuut paronychia ontstaat en de nagel uit de proximale nagelplooi luxeert.

Overwegend leidt distale onychocryptose nauwelijks tot klachten behalve van cosmetische aard. Pas wanneer de nagels sterk verdikt zijn kunnen pijnklachten door druk bij het dragen van schoeisel optreden.³

De behandeling kan zowel conservatief als chirurgisch plaatsvinden.

CONSERVATIEVE BEHANDELINGEN

Conservatieve behandeling door onder tractie aanbrengen van een tape waarmee de huid op de top van de teen naar plantair wordt getrokken is de meest eenvoudige behandeling. Deze dient echter gecontinueerd te worden tot de nagel volledig uitgroeïd is en adherentie hersteld is.⁴

Het plaatsen van watten onder de nagelplaat distaal behoort eveneens tot de mogelijkheden.⁵

Ook het plaatsen van een acryl- of gelnagel om de weke delen te redresseren kan soms uitkomst bieden.

Deze technieken zijn met name effectief bij milde mate van onychocryptose waarbij de nagel redelijk normaal van vorm is, adherent is aan het nagelbed en bijna volledig uitgroeïd is. De behandeling leidt tot goed esthetisch resultaat tegen lage kosten en met minimale kans op complicaties.

CHIRURGISCHE BEHANDELINGEN EN PRESENTATIE NIEUWE TECHNIK

De klassieke chirurgische technieken voor de behandeling van onychocryptose zijn gericht op het reduceren van het volume van de periunguale weefsels. Een nieuwe techniek die in dit artikel gepresenteerd wordt is gericht op het in niveau brengen van het nagelbed met de top van de teen. Beide hebben tot doel de nagelplaat zonder belemmering te laten uitgroeien.

De keuze van de behandeling is afhankelijk van het stadium en de ernst van de aandoening.

Chirurgische interventies geven een kleinere recidiefkans ten opzichte van de conservatieve behandeling.⁵

Bij de meest frequent toegepaste techniek volgens Dubois-Howard wordt op de top van de teen weefsel door middel van een wigvormige excisie tot op de distale falanx verwijderd. Na mobilisatie van de huid wordt de incisie onder spanning gesloten met verplaatsing van weefsel naar plantair.⁶

Deze techniek is vooral effectief indien de nagel al nagenoeg volledig uitgroeïd is, adherent is aan



Figuur 1. Diverse presentaties van distale onychocryptose/distal nail embedding.

het nagelbed en de resterende uitgroei van de nagel tot voorbij het niveau van de distaal gelegen onychodermale band niet te lang duurt. Zo niet dan treedt tijdens het lopen en belasten van de voet hernieuwd verplaatsing van de weke delen op met recidivering van het probleem

LOKALE DERMALE GRAFT

Op het nagelsprekkuur in het Erasmus MC hebben wij een volstrekt nieuwe chirurgische methode ontwikkeld. Deze is gericht op het in lijn brengen van het distale nagelbed met de opstaande top van de teen door het plaatsen van een lokale dermale graft onder het distale nagelbed. De gehele procedure vindt plaats onder lokaal geleidingsblok met lidocaine-1%-bupivacaine-1% in verhouding 1 op 1 en onder bloedleegte.

Hiertoe wordt het distale deel van de nagel verwijderd zodat een voldoende lengte van het nagelbed over de falanx vrij geprepareerd en gemobiliseerd kan worden. Vervolgens vindt sikkelvormige excisie plaats van alleen de epidermis over een breedte van 5-7 mm evenwijdig aan en distaal van de rand het nagelbed. De pulpa aan de top van de teen wordt over de falanx naar plantair zoveel mogelijk gemobiliseerd. Tot slot wordt het nagelbed door middel van ethilon 5-0 hechtingen gehecht aan de nieuw gecreëerde distale rand van de epidermis. Hierdoor schuift de vrijgeprepareerde lokale dermis onder het distale nagelbed dat daarmee in niveau wordt gebracht met de epidermis op de top van de hal-

lux. Het niveauverschil is daarmee gecorrigeerd (figuur 2).

Adequate postoperatieve pijnstilling door middel van paracetamol en NSAID's wordt verstrekt. De hechtingen kunnen 10 dagen postoperatief verwijderd worden.

Uiteindelijke cosmetische en functionele resultaat is uitstekend (figuur 3). Voordeel van deze techniek is dat er geen recidief obstructie ontstaat omdat het distale nagelbed mee beweegt met verplaatsing van de top.

Deze techniek is geschikt indien het merendeel van de nagel dystrofisch is, niet adherent is aan het nagelbed of uitgroei van de nagel lange tijd in beslag zal nemen alvorens het niveau van de onychodermale band bereikt is.

Nadeel is dat patiënt tijdens de fase dat de nagel uitgroeit, avulsie van de nieuwe nagel dient te voorkomen. Hiertoe wordt patiënt geïnstrueerd om de uitgroeiend nagel met tape op het nagelbed te fixeren. Ook het dragen van ruim zittende veterschoenen wordt geadviseerd waarbij de veters adequaat aangehaald en gestrikt dienen te worden om heen- en-weer schuiven in de schoen te voorkomen.

CONCLUSIE

Distale onychocryptose is een frequent voorkomen- de afwijkende uitgroei van de nagels aan de hallices secundair aan traumatische of chirurgische avulsie van de nagels. Misdiagnose leidt tot onjuiste behandeling.



Figuur 2. Operatieve procedure.



Figuur 3. Pre- en postoperatief.

Afhankelijk van de situatie kunne zowel een conservatieve als een operatieve behandeling toegepast worden, leidend tot herstel van de normale uitgroei van de nagel(s).

LITERATUUR

1. Baran R, Dawber RPR. Ingrowing toenails in Baran and Dawber's diseases of the nails and their management (4th ed.) John Wiley & Sons, London, 2012, pp. 612-22.
2. Darwish FM, Haddad W, Ammari F, Aoudat Z. Association of abnormal foot angles and onychocryptosis. *The Foot* 2008;18:198-201.
3. Cologlu H, Kocer U, Sungur N, Uysal A, Kankaya Y, Oruc M. A New Anatomical Repair Method for the Treatment of Ingrown Nail. Prospective Comparison of Wedge Resection of the Matrix and Partial Matricectomy Followed by Lateral Fold Advancement Flap. *Ann Plast Surg* 2005;54:306-11.
4. Khunger N, Kandhari R. Ingrown toenails. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:279-89.
5. Gutiérrez-Mendoza D, De Anda Juárez M, Fonte Ávalos V, Reyes Martínez G, Domínguez-Cherit J. "Cotton Nail Cast": A Simple Solution for Mild and Painful Lateral and Distal Nail Embedding. *Dermatol Surg* 2015;41:411-14.
6. Richert B. Surgical management of ingrown toenails – an update overdue. *Dermatologic Therapy* 2012;25:498-509.

SAMENVATTING

Distale onychocryptose is een zeer veel voorkomend probleem en is het gevolg van verlies (van adherentie) van de nagel met name aan de hallux. Dit is meestal secundair aan trauma of chirurgische avulsie. De nagels worden dystrofisch, verkleuren en raken verdikt door meerdere lagen die over elkaar heen groeien. De groei lijkt te stagneren in tegenstelling tot de overige nagels.

De diagnose wordt meestal gesteld op basis van het klinisch beeld. De behandeling kan zowel conservatief als chirurgisch zijn. De keuze is afhankelijk van de symptomen en de ernst van de aandoening.

In dit artikel wordt een nieuwe chirurgische techniek gepresenteerd: correctie van de obstructies door het plaatsen van een lokale dermale graft onder het distale nagelbed.

TREFWOORDEN:

onychocryptose – distal nail embedding – nagelafwijkingen – ingegroeide teennagels – nagelchirurgie – lokale dermale graft

SUMMARY

Distal onychocryptosis/nail embedding is a very common nail problem and is associated with loss of the nail due to trauma as a result of ill-fitting footwear or surgical nail avulsion. The nails become multi-layered as a consequence of impaired longitudinal growth. This as result of upward displacement of the tip of the toe secondary to loss of the counteracting force of the nailplate. In almost all cases the large toenails are affected.

The diagnosis is based on clinical signs. The treatment can be conservative or surgical, depending on the symptoms, stage and severity of the condition.

In this article a completely new surgical approach is presented: the use of a local dermal graft positioned under the distal nail bed. As a result correcting the obstruction that hampers the normal growth of the nail.

KEYWORDS:

onychocryptosis – nail disorders – diseases of the nails – ingrown toenails – distal nail embedding – nail surgery – local dermal graft

Goede raad is goud waard....

I.S. Ferket¹, G.L. van Rooijen¹, A.C.M. Kunkeler²

¹ Dermatoloog in opleiding, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Drs. I.S. Ferket

E-mail: i.ferket@erasmusmc.nl

CASUS

Een 71-jarige gezonde patiënte werd door de huisarts verwezen voor epicutaan allergologisch onderzoek in verband met een verdenking op een allergie voor haar nieuwe kunstgebit. Patiënte heeft recidiverende klachten van jeuk en zwelling aan de handen en voeten en in de nek. De klachten treden alleen op gedurende het nuttigen van maaltijden in combinatie met het dragen van het nieuwe kunstgebit en zijn na enkele uren tot dagen weer verdwenen. Patiënte heeft hierbij nooit klachten van een dikke keel, tong of lippen of kortademigheid. Dezelfde maaltijden geven geen klachten als ze haar oude kunstgebit in heeft.

Het nieuwe kunstgebit is na het aangeven van deze klachten extra bewerkt door de tandtechnicus door middel van het opnieuw verhitten van de prothese, maar dit heeft geen verbetering van de klachten gegeven.

Ter plaatse van haar kaak zitten implantaten met goud en in het kunstgebit zelf zitten gouden ruiters. Anamnestic heeft patiënte al jaren klachten van een jeukende uitslag in de nek als zij een gouden ketting draagt.

Bij het lichamelijk onderzoek zagen wij geen afwijkingen in de mond of aan de rest van de huid.

Epicutaan allergologisch onderzoek werd verricht volgens de internationale richtlijnen van de 'European Society of Contact Dermatitis' groep met de standaardreeks, de aanvullende standaardreeks, de tandheelkundige reeks, de kruidenreeks en eigen prothesemateriaal en afgelezen na 48 uur en 72 uur. Hierbij werd een 2+ reactie (palpabel erytheem met vesikels) gevonden op natriumgoudthiosulfaat.

Concluderend heeft patiënte een type IV-allergie op goud, zich uitend als een contactallergisch eczeem na het dragen van een gouden ketting en zich uitend als een systemische contactallergische reactie (zwelling van handen, voeten en nek) mogelijk door het goud in haar implantaten en in haar nieuwe kunstgebit.

Patiënte kreeg het advies om op te passen met het dragen van goud direct op de huid.

Tevens kreeg patiënte het advies om met de tandtechnicus te kijken naar mogelijkheden om de gouden implantaten en ruiters te vervangen of te 'coaten' met andere stoffen.

BESPREKING

Tandheelkundige materialen bestaan uit metalen, kunststoffen en keramieken en deze lichaamsvreemde materialen kunnen (allergische) weefselreacties veroorzaken, zowel door beschadiging tijdens het inbrengen als door mechanische belasting als door allergische reacties. Allergische reacties op tandheelkundige materialen komen voor bij < 1% van de bevolking en komen het meest frequent voor op nikkel, palladium, amalgaam en titanium.¹ Een anamnestic of bewezen metaalallergie geeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van een allergie op een metaalimplantaat. Lokale klachten kunnen bestaan uit lichenoid reacties, gingivitis en stomatitis, klachten op afstand uit periorale dermatitis en cheilitis.¹ Een *burning-mouth syndroom* is alleen verdacht voor een allergie als de klachten intermitterend zijn, variërend in loop van dag of week.² Metaallegeringen kunnen onedel (nikkel, chroom en/of kobalt), edel (palladium met goud, zilver, koper en/of gallium) of hoogedel (goud, platina, palladium) zijn.

Goud komt minder vaak voor als oorzaak van allergische klachten in de mond maar er is wel een positieve correlatie tussen een goudallergie en de aanwezigheid van goud in een kunstgebit.^{3,4,5} Het is een metaal dat als sieraad zelden contactallergische klachten geeft, mogelijk door gering vrijkomen van gouddeeltjes uit sieraden.⁶

Alle metalen in contact met biologische systemen geven corrosie waardoor ionen vrijkomen. In de mondholte kan door contact met metaal zoals zink en goud, in combinatie met eten en drinken, een galvanische stroom ontstaan die klachten kan geven.⁷

Deze klachten kunnen variëren van lokale klachten tot de zeldzaam voorkomende systemische contactallergische klachten zoals onder andere beschreven voor orale ingestie van nikkel en het ontstaan van acrovesiculeus eczeem.⁸ Hierbij zou via een immunologische weefselreactie en het circulatoire systeem een contactallergische dermatitis in de vorm van huidafwijkingen op afstand kunnen ontstaan.^{9,10}

Bij onze patiënte is sprake van een allergie voor goud met klachten van een allergische systemische dermatitis in de vorm van opgezette handen, voeten en nek door eten in combinatie met haar nieuwe goud bevattende kunstgebit. De klachten van een opgezette nek kunnen mogelijk verklaard worden door de eerder daar opgetreden reacties na het dragen van een gouden ketting ('recall fenomeen').¹⁰

Mogelijk hadden klachten bij de patiënte voorkomen kunnen worden als voorafgaand aan het maken en plaatsen van het kunstgebit en de implantaten gevraagd was naar een allergie voor metalen.

LITERATUUR

1. Khamaysi Z, Bergman R, Weltfriend S. Positive patch test reactions to allergens of the dental series and the relation to the clinical presentations. *Contact Dermatitis* 2006;55(4):216-8.
2. Marino R, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity. *Oral Dis* 2009;15(4):255-8.
3. Möller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis* 2002;47:63-6.
4. Bruze M, Andersen KE. Gold- a controversial sensitizer. *Contact Dermatitis* 1999;40:295-9.
5. Hostynek JJ. Gold: an allergen of growing significance. *Food Chem Toxicol* 1997;35(8):839-44.
6. Liden C, Nordenadler M, Skare L. Metal release from gold-containing jewellery materials: no gold release detected. *Contact Dermatitis* 1998;39:281-5.
7. Walker RS, Wade AG, Iazzetti G, Sarkar NK. Galvanic interaction between gold and amalgam: effect of zinc, time and surface treatments. *J Am Dent Assoc* 2003;134(11):1463-7.
8. Jensen CS, Menne T, Lisby S, Kristiansen J, Veien NK. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose- response study. *Contact Dermatitis* 2003;49:124-32.
9. Möller H, Ohlsson K, Linder C, Björkner B, Bruze M. The flare-up reactions after systemic provocation in contact allergy to nickel and gold. *Contact Dermatitis* 1999;40:200-4.
10. Silvestri DL. Systemic Contact Dermatitis. *The Dermatologist* 2012;20(1):1-7.

SAMENVATTING

Een 71-jarige patiënte werd verwezen voor epicutaan allergologisch onderzoek in verband met klachten van zwellingen van handen, voeten en nek bij eten in combinatie met haar nieuwe goud bevattende kunstgebit. Zij bleek een allergie voor goud te hebben, zich uitend als zowel een contactallergische eczeem als een systemisch contactallergische reactie.

TREFWOORDEN

systemische contactdermatitis – implantaten – goud

SUMMARY

A seventy one year old patient was referred for epicutaneous patch tests because of post prandial swelling of the hands, feet and neck. The patient had a new gold containing dental prosthesis. She was found to have an allergy for gold, with clinical symptoms of both a contact allergic eczema as well as a systemic contact allergic reaction.

KEYWORDS

systemic allergic contact dermatitis – dental alloys – gold

Psychodermatologie in het Erasmus MC: een overzicht van vijf jaar

I.S. Ferket¹, M.B. M. Tan², R. Waalboer-Spuij³

¹. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

². GZ-psycholoog, afdeling Psychiatrie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, tevens Elisabeth-TweeSteden ziekenhuis, Tilburg

Correspondentie

Drs. I.S. Ferket

E-mail: i.ferket@erasmusmc.nl

Sinds november 2009 is er één keer per twee weken een gezamenlijke psychodermatologiesprek- uur, waarbij de dermatoloog samen met de psycho-

loog patiënten ziet in de polikliniek dermatologie van het Erasmus MC te Rotterdam. Indien nodig wordt de expertise van onze interne gespecialiseerde jeukverpleegkundige, huidtherapeute of psychiater gevraagd.

Na vijf jaar psychodermatologie in het Erasmus MC wilden wij in kaart brengen welke patiënten het spreekuur bezoeken met betrekking tot doorverwijzing, DSM-5 stoornis en het aantal bezoeken op het spreekuur. Hiervoor zijn de medische dossiers van de psychodermatologische patiënten bestudeerd op de eerder genoemde parameters.

Tussen november 2009 en januari 2015 bezochten in totaal 204 patiënten het psychodermatologiespreekuur. De meeste patiënten waren vrouw (62%) met een gemiddelde leeftijd van 43 jaar. Voor de meerderheid van de patiënten was één consult voldoende op het psychodermatologiespreekuur (73%). Psychodermatologische patiënten worden naar het spreekuur verwezen door hun huisarts, dermatoloog, psychiater of psycholoog. 74% van de patiënten was verwezen door een dermatoloog binnen onze afdeling (figuur 1). In de afgelopen jaren hebben wij een verschuiving bemerkt van voornamelijk interne verwijzingen in de beginfase, naar een toenemend aantal externe verwijzingen naar ons spreekuur, vooral van regionale dermatologen en psychiaters. Psychiaters willen meestal een eenmalige medebeoordeling van een patiënt met een verdenking op parasietenwaan.

De redenen van verwijzing naar ons spreekuur zijn divers. Ook de onderliggende dermatologische diagnoses (indien aanwezig) zijn eveneens uiteenlopend. Derhalve hebben wij ervoor gekozen om een indeling te maken van onze patiëntenpopulatie van de psychische stoornissen, zoals geclassificeerd in de DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition*.

Classificaties van de psychische stoornis waarin de psychodermatologische patiënten het beste passen zijn weergegeven in figuur 2. Patiënten hadden in 60% van de gevallen klachten van somatischsymptoomstoornis en verwante stoornissen. De classificatie zullen we hieronder verduidelijken.

Somatischsymptoomstoornis en aanverwante stoornissen

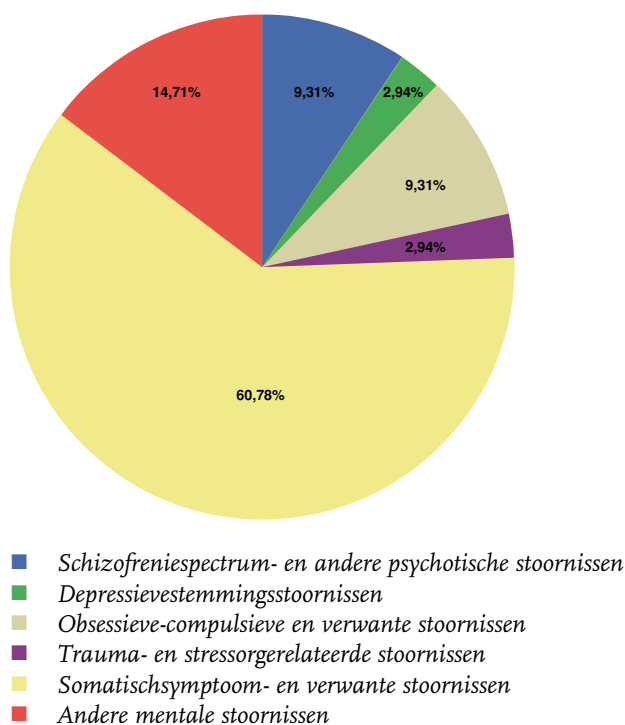
De nagebootste stoornis en de hypochondrische patiënten vallen hieronder. Ook zitten patiënten zonder verklaarde lichamelijke klachten met problemen in hun zelfbeeld in deze categorie.

Depressievestemmingsstoornissen

Een patiënt kreeg voor zijn acne isotretinoïne per os voorgeschreven. Sinds deze medicatie heeft hij last van stemmingswisselingen, agressiviteit en geprikeldheid. Hierop werd hij verwezen naar het psychodermatologiespreekuur voor een beoordeling of er onafhankelijk sprake was van een depressie.

Totale patiëntenaantal, nr	204
Man, nr (%)	77 (38)
Vrouw, nr (%)	127 (62)
Leeftijd, mediaan (min-max)	43 (12-91)
Consulten aantal, nr (%)	
• 1 consult	149 (73)
• 2-4 consulten	45 (22)
• ≥ 5 consulten	10 (5)
Verwezen door, nr (%)	
• Huisarts	8 (4)
• Dermatoloog binnen onze afdeling	151 (74)
• Tertiaire verwijzing van dermatoloog	34 (17)
• Psychiater of psycholoog vanuit ander ziekenhuis	8 (4)
• Anders	3 (1)

Figuur 1. Patiëntenkarakteristieken



Figuur 2.

Obsessieve-compulsieve en verwante stoornissen

Onder deze categorie vallen patiënten die een bepaalde dwangmatige drang hebben om, bijvoorbeeld hun pustels te manipuleren (acne excoriata) of te trekken aan de eigen haren (trichotillomanie) of wasgedrag dat samengaat met bijvoorbeeld orthoergisch handeczeem.

Schizofreniespectrum- en andere psychotische stoornissen

De meeste patiënten die wij zien in deze categorie worden verdacht voor een parasietenwaan of waanstoornis van het somatische type.

Trauma- en stressorgerelateerde aandoeningen

Wij zagen een patiënt welke bemerkte dat als zijn psoriasis erger werd, ook zijn relatie slechter ging. Een andere patiënt heeft alopecia areata mede samengaan met stress voor zijn eindexamen en hij is bang voor reacties van anderen. In deze categorie staan sociale angst en acceptatieproblematiek op de voorgrond. De aanpassingsstoornis en verwerkingsproblematiek van de huidklachten staan hierbij centraal.

Andere mentale stoornissen

De mentale stoornissen die niet ondergebracht kunnen worden bij de andere classificaties vallen hieronder.

In onze schriftelijke communicatie naar de verwijzende specialist en de huisarts zijn de duidelijkheid omtrent de psychologische of psychiatrische diagnose en het advies omtrent de behandeling en follow-up de belangrijkste items. Voor de door ons behandelde, terugkerende, patiënten (27%) werd

een specifiek en integrale c.q. psychiatrisch/psychologisch zorgplan ontwikkeld naast de dermatologische zorg.

CONCLUSIE

Het psychodermatologiesprekkuur wordt het meest gebruikt om psychische of psychiatrische problemen bij de dermatologiepatiënten (meestal gerelateerd aan de dermatose) te beoordelen en om hen te begeleiden naar de meest geschikte hulpverlener voor de follow-up en/of behandeling. Het is een waardevolle aanvulling om de kloof tussen de somatische en de psychische zorgverleners te dichten.

LITERATUUR

- Spillekom-van Koulil S, Waalboer-Spij R, Boonstra HE, Casteelen G, Evers AWM, Crijns MB, et al. *Psychodermatologie in onderzoek en praktijk ontwikkelingen in academische centra in Nederland*. NTvDV 2013;23(10):583-9.
- Maassen H. *Vijs vragen over DSM-5*. Medisch Contact 2013;18:938-9
- Franken I, Muris P, Denys D. *Algemene psychiatrie, De Tijdstroom, Utrecht 2013*.

SAMENVATTING

In totaal bezochten 204 patiënten ons multidisciplinaire spreekuur tussen november 2009 en januari 2015. De meeste patiënten waren vrouw en doorverwezen via de algemene poli dermatologie binnen onze afdeling. Somatischsymptoomstoornis en aanverwante stoornissen zijn de meest voorkomende aandoeningen bij onze patiënten. De meerderheid van de patiënten had slechts één consult nodig. Psychodermatologie is een waardevolle aanvulling om de kloof tussen de somatische en de psychische zorgverleners te dichten.

TREFWOORDEN

psychodermatologie – multidisciplinair

SUMMARY

In total, 204 patients visited our multidisciplinary outpatient clinic between November 2009 and January 2015. Most patients were female and referred by a dermatologist within our department. Somatic symptoms and related disorders were the most frequent disorders found in our patients. The majority of patients needed only one consultation. The psychodermatology outpatient clinic is a valuable addition to fill the gap between somatic and psychological caregivers.

KEYWORDS

psychodermatology – multidisciplinary

Unilaterale vulva hypertrofie bij een vrouwelijke wielrenner: cyclist's vulva

I.M. Hendriks¹, M.J. ten Kate-Booij², C.L.M. van Hees³

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

² Gynaecoloog, afdeling Gynaecologie, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

Iris Hendriks

E-mail: i.hendriks@erasmusmc.nl

In geen enkel land in de wereld met een vergelijkbaar welvaartsniveau wordt zoveel gefietst als in Nederland. Een deel van deze fietsers doet dat op (semi)professioneel niveau. Verschillende effecten van deze sport op de genitalia externa en het urogenitale gebied zijn beschreven.¹ Hierbij worden onder andere perineale noduli, unilaterale zwelling van het labium major, folliculitis, abscessen, erectiele disfunctie en priapisme genoemd.^{2,3} Wij presenteren een casus van een jonge vrouw die op 17-jarige leeftijd de multidisciplinaire vulvapolikliniek bezocht met een pijnlijke zwelling van het labium major.

CASUS

Een 17-jarige jonge vrouw bezoekt onze multidisciplinaire vulvapolikliniek voor een second opinion. Zij vertelt dat haar rechterschaamlip al vele jaren groter is dan haar linker. Sinds 3 weken ervaart zij ook pijn-



Figuur 1. Zwelling van het rechter labium major.

klachten van deze zwelling waardoor zij niet meer kan fietsen. Patiënte is baanwielrenner en sport op hoog niveau. Zij fietst al vanaf haar 7e intensief en vanaf jonge leeftijd in wedstrijdverband. Een abces werd door middel van echografie elders uitgesloten. Bij de speciële anamnese blijkt er geen sprake te zijn of zijn geweest van pusuitvloed, roodheid of koorts. Patiënte is virgo.

Lichamelijk onderzoek

Bij inspectie van de vulva wordt een gezwollen labium major gezien (figuur 1). De huid toont bij inspectie en palpatie geen afwijkingen. Er is geen pitting oedeem of evident lymfoedeem, er is geen fluctuatie, er zijn geen aanwijzingen voor een abces, het hymen is intact. Bij drukverhoging is er geen verergering van de klachten of zwelling. Er zijn geen aanwijzingen voor een liesbreuk of Bartholinische cyste.

Aanvullend beeldvormend onderzoek

Echografisch onderzoek: echografisch geen vochtcollectie à vue.

Differentiaal diagnostisch wordt een cyclist's vulva, dan wel (beginnend) lymfoedeem overwogen. Voor een abces dan wel maligniteit worden er in deze casus geen aanwijzingen gezien.

Beleid

Patiënte kreeg de volgende adviezen: 6 weken niet fietsen, vervolgens een aangepast zadel proberen, fietshouding aanpassen, kleding dragen die frictie en de druk op de labia richting de symfyse verminderen, en ten slotte na de trainingen de benen omhoog leggen (tabel 1). Na enkele maanden waren de klachten en de zwelling fors afgenomen. Trainen op korte afstanden verliep zonder problemen en na verloop van tijd verminderden ook de klachten bij duurtrainingen. In overleg met patiënte werd daarom tot op heden afgezien van verdere diagnostiek of chirurgische interventie.

BESPREKING

In de pathofysiologie van cyclist's vulva lijken vooral

biomechanische factoren een rol te spelen. Door chronische en mechanische irritatie (frictie) van de huid ontstaan herhaaldelijke microtraumata. Dit kan leiden tot ortho-ergisch eczeem, folliculitis en oedeem, maar soms ook diep gelegen ontstekingen en/of abcessen. Chronische druk, frictie en ontsteking van de huid kunnen leiden tot fibrosering, dermaal oedeem en lymfvaatdilatatie.¹ Uit observaties blijkt verder dat een gebogen fietshouding compressie van de inguinale lymfevaten veroorzaakt waardoor lymfeafvoer kan worden belemmerd.² Tot slot kan een voorkeurshouding naar een zijde toe, dan wel dominantie van spiergroepen aan een specifieke zijde, leiden tot ongelijke drukverdeling op het zadel. Dit zou mogelijk de eenzijdigheid van de aandoening kunnen verklaren.

Differentiaal diagnostisch kan, afhankelijk van de overige symptomen, vooral een infectie (zoals cellulitis, abces), neoplasie of morbus Crohn worden overwogen.³ Bij twijfel over de diagnose is het verrichten van aanvullend histologisch onderzoek door middel van een huidbiopt wenselijk.⁴ Op indicatie of bij onvoldoende effect van conservatieve therapie kan echografie/MRI en/of lymfscintigrafie overwogen worden.

Conservatieve benadering versus chirurgische interventie

In verschillende case reports zijn zowel goede resultaten beschreven van conservatieve behandeling als van chirurgische interventie.^{1,5} Bij conservatieve behandeling kunnen aanpassingen in houding, zadel en kleding voor verbetering zorgen (zie tabel 1).⁵ Uit de praktijk blijkt dat vrouwen op een race-/wielrennersfiets het bekken meer naar voren kantelen dan op een gewone damesfiets. Hierdoor ontstaat meer druk op de labia majora richting de symfyse. Uit onderzoek van Baeyens et al. blijkt dat fietsers in een gebogen houding van maximaal 60 graden minder druk ondervinden op de labia majora in tegenstelling tot een gebogen houding in een hoek van 40 graden.⁶ Ook de keuze van het juiste zadel is belangrijk. Hierbij gaat de voorkeur uit naar een gelzadel of zadel zonder punt.⁷ In tegenstelling tot wat vaak wordt geadviseerd, blijkt een gatzadel de druk op de labia te vergroten.^{3,6} Bij mannen kan een gatzadel bij zadelpijn wel degelijk effectief zijn en als prettig worden ervaren. Bij vrouwen met een cyclist vulva is het gebruik van dit type zadel af te raden.

In aanvulling hierop wordt geadviseerd een goed gewatteerde fietsbroek te dragen.⁶ Uit verschillende case reports, maar ook uit onze eigen ervaring, blijkt dat vrouwen er baat bij kunnen hebben de benen na het fietsen omhoog te leggen zodat lymfeafvoer wordt bevorderd.⁵ Ook koude kompressen na de training kunnen voor verlichting van de klachten zorgen. Wanneer er klachten bestaan van een ortho-ergisch eczeem of folliculitis behoeft dit behandeling door middel van emolliëns, lokaal corticosteroïd of lokaal antisepticum.

In een caserieserie van acht patiënten ondergingen zes van de acht patiënten een chirurgische ingreep vanwege ongemak of cosmetische redenen. Vier patiënten waren postoperatief in staat het fietsen zonder klachten weer op te pakken. Eén patiënte besloot na de operatie definitief te stoppen met fietsen. Twee patiënten ondergingen een tweede operatie met als doel het cosmetische resultaat verder te verbeteren. Bij de laatste patiënte ontstond postoperatief een hematoom met persisterende zwelling.¹

Als conservatieve therapie onvoldoende helpt, kan chirurgische interventie worden overwogen. Risico's hierbij zijn nabloeding, infectie en/of persisterende zwelling postoperatief. Daarnaast kan het cosmetische resultaat tegenvallen. Eerder genoemde maatregelen (houding, zadelaanpassingen, kleding, huidverzorging) moeten ook na chirurgische interventie worden nageleefd om een recidief te voorkomen.

Tabel 1. Adviezen bij cyclist's vulva.

- houding (gebogen houding met hoek van max. 60 graden)
- aangepast zadel (gelzadel of zadel zonder punt)
- koude kompressen na training
- benen omhoog na training
- gewatteerde fietsbroek
- huidverzorging (emolliëns, lokaal antisepticum bij folliculitis)

TAKE HOME MESSAGE

Cyclist's vulva kan een grote invloed hebben op de carrière van vrouwelijke wielrenners. Uitleg, adviezen en conservatieve maatregelen leiden vaak tot verbetering van de klachten. Bij onvoldoende verbetering kan chirurgische interventie worden overwogen.

LITERATUUR

1. Coutant-Foulc P, Lewis FM, Berville S, Janssen B, Guihard P, Renaut JJ, et al. Unilateral vulval swelling in cyclists: a report of 8 cases. *Journal of lower genital tract disease* 2014;18:e84-9. Epub 2014/05/17.
2. Humphries D. Unilateral vulval hypertrophy in competitive female cyclists. *British journal of sports medicine*. 2002;36:463-4. Epub 2002/11/28.
3. Marie-Louise Trofaiër CS, Julian Marschalek, Engelbert Hanzal, Wolfgang Umek. Pelvic floor symptoms in female cyclist and possible remedies: a narrative review. *International Urogynecology Journal* 2015.
4. Barret M, de Parades V, Battistella M, Sokol H, Lemarchand N, Marteau P. Crohn's disease of the vulva. *Journal of Crohn's & colitis* 2014;8:563-70. Epub 2013/11/21.
5. Baeyens L, Vermeersch E, Bourgeois P. Bicyclist's vulva: observational study. *BMJ* 2002;325:138-9. Epub 2002/07/20.
6. Prof. Dr. Ingo Froböse PDLB, Kim Tofaute, et al. *Ergonomics of 2 Bicycle Saddles*. maart 2003; Available from: http://www.sq-lab.com/images/sq-lab/2014/pdf/Study_Froboese-Baeyens_2003-03.pdf.
7. Guess MK, Partin SN, Schrader S, Lowe B, LaCombe J, Connell KA, et al. Women's bike seats: a pressing matter for competitive female cyclist. *Journal of Sexual Medicine* 2011;8:3144-53.

Buschke-Löwenstein bij een tweejarig meisje

S. Roodbergen¹, M. Siemerink², E. Prens³

¹ Arts assistent Dermatologie, Afdeling Dermatologie, ErasmusMC, Rotterdam

² Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, ErasmusMC, Rotterdam

³ Professor Immunodermatologie, Afdeling Dermatologie, ErasmusMC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Sofie Roodbergen

ErasmusMC

Afdeling Dermatologie

Burgemeester s' Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: s.roodbergen@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een tweejarig meisje werd verwezen naar de polikliniek Dermatologie van het Sophia kindziekenhuis in verband met uitgebreide condylomata acuminata periaanaal en perivulvair. De huidafwijkingen bestonden ruim een jaar en breidden fors uit. Behandeling met imiquimod 5% crème (Aldara®) 3x per week gedurende 5 á 6 maanden gaf geen enkele verbetering.

Lokale jeukklachten en passageproblemen tijdens de defaecatie stonden op de voorgrond. Regelmatig werden de huidafwijkingen fors opengekrabd, met pijnklachten als gevolg. De huidafwijkingen maakten het daarnaast lastig om een goede hygiëne toe te passen in het luiergebied.

Behoudens de huidafwijkingen en passageproblemen bestonden er geen andere lichamelijke klachten. In het bijzonder geen recidiverende infecties. Anamnestic waren er geen aanwijzingen voor seksueel misbruik. Door de verwijzend perifeer dermatoloog werd hier al op gescreend. Moeder zelf had nooit condylomata gehad en vader was niet in beeld.

Patiënte haar voorgeschiedenis vermeldde de ziekte van Recklinghausen (neurofibromatosis type 1) en een pulmonaal stenose. Zij gebruikte geen medicatie. De familieanamnese vermeldde eveneens neurofibromatosis type 1 bij moeder.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werden perivulvair en periaanaal zeer uitgebreide bruinroze en bruine papillomateuze papels en plaques gezien (figuur 1). Op de buik en op de achterzijde van het rechterbovenbeen werden egaal lichtbruine maculae waargenomen, passend bij café-au-laitvlekken in het kader van de al bij patiënte bekende neurofibromatosis.

Aanvullend onderzoek

Ter bevestiging van de klinische diagnose condylomata acuminata (in het kader van een Buschke Löwenstein), werd een huidbiopt afgenomen dat een beeld toonde van een hyperkeratotisch papilloom zonder dysplasie, passend bij een condyloma acuminatum. Er werd tevens een HPV-bepaling gedaan op het weefsel waarbij HPV 6-positiviteit werd aangetoond.

Er werd een consult bij de kinderimmunoloog afgesproken, waarbij geen aanwijzingen voor een onderliggende immuunstoornis werden gevonden.

DIAGNOSE

Buschke-löwensteintumor (BLT).

BELEID EN BELOOP

Na multidisciplinair overleg met de kindergeneeskunde en gynaecologie werd, gezien de uitgebreidheid van de laesies, besloten om patiënte op te nemen voor een ablatieve laserbehandeling onder gehele narcose.



Figuur 1. Buschke-löwensteintumor perivulvair en periaanaal.

Met behulp van een CO₂-laser werd het aangedane gebied gesaneerd (figuur 2). Vooraf werd een urine-catheter ingebracht. Peroperatief werd aanvullend onderzoek verricht door de kindergynaecoloog. Bij inspectie werd een normaal hymen zonder laesies of fissuren gezien. Er werden intravaginaal geen condylomata waargenomen. Zekerheidshalve werden er vaginale kweken afgenomen en een PCR op urine gedaan om chlamydia en gonorroe uit te sluiten. Deze onderzoeken waren negatief.

In verband met de HPV-positiviteit werd postoperatief, in overleg met de kinderimmunoloog, een HPV-vaccin (Gardasil®) 0,5 ml verdeeld over tien injecties intracutaan in de wondbodem gespoten.

Daarnaast werd de operatiewond nabehandeld met topicaal imiquimod 5% crème 1dd gedurende vijf dagen. We kozen uiteindelijk voor deze relatief korte duur omdat er veel pijnklachten waren na het aanbrengen van de imiquimodcrème op de operatiewonden ondanks Emla applicatie. Genezing van de wonden vond plaats per secundam.

Patiënte bleef in totaal drie weken opgenomen voor wondzorg en pijnstilling. Tijdens wondzorg werd er tweemaal daags Eusol (natriumhypochlorietsmeersel 0,25% FNA) aangebracht met vette gazen. Later werd overgegaan op zinkoxidesmeersel. Het defect toonde hierbij een goede genezingsstendens (figuur 3).

Pijnstilling vond plaats onder begeleiding van de kinderanesthesioloog en bestond uit paracetamol, diclofenac en continue toediening van morfine via

een PCA-pomp. Rondom de verzorging van de wonden werd een extra bolus gegeven.

In verband met hevige jeukklachten, die mogelijk toe te schrijven waren aan de morfine en postoperatieve neuropathie, werd clonidine opgestart. De morfine kon daardoor langzaam afgebouwd worden. Hierdoor waren de jeukklachten grotendeels onder controle.

Drie weken postoperatief was het defect voor het overgrote deel gesloten. De morfine en clonidine werden verder afgebouwd en gestopt. Patiënte werd in goede gezondheid ontslagen. Als pijnstilling kreeg zij ibuprofen, paracetamol en zo nodig tramadol voorgeschreven. Voor de lokale wondzorg werd zinkoxidesmeersel gecontinueerd.

Vier weken postoperatief (figuur 4) zagen wij patiënte ter controle op de polikliniek. Het defect was volledig gesloten. Acht weken postoperatief kreeg zij haar tweede HPV-vaccin-injectie (figuur 5). Deze werd intramusculair geïnjecteerd en niet lesionaal vanwege angst en onrust bij patiënte.

Het verdere beloop is helaas onbekend vanwege no-show zes maanden postoperatief.

BESPREKING

Een buschke-löwensteintumor (BLT) ofwel condyloma acuminatum giganteum is een lokaal invasieve tumor van de anorectale regio en externe genitalia meestal geassocieerd met de laagrisico HPV-types 6 en 11. Het is een zeldzame variant van condyloma acuminatum en wordt gekenmerkt door langzaam groeiende exofytische, ulceratieve bloemkoolachtige tumoren die infiltreren in het aangrenzende weef-



Figuur 2. Status na CO₂-laserablatie.



Figuur 3. Twee weken postoperatief.



Figuur 4. Vier weken postoperatief.



Figuur 5. Acht weken postoperatief.

sel. Histopathologisch tonen deze tumoren een hogere mitotische activiteit ten opzichte van 'gewone' condylomen. De tumoren hebben een potentie tot maligne onttaarding (30-56%) met een laag risico op metastasering.¹ BLT komt vaker voor bij immuungecompromitteerden en volwassen mannen (M:V 2.7:1).^{1,2} BLT op de kinderleeftijd is zeldzaam. Er zijn slechts een viertal casus beschreven.³⁻⁶ Een mogelijke oorzaak voor het ontwikkelen van condylomen op de kinderleeftijd is verticale transmissie. Uit onderzoek is gebleken dat bij 5% van de neonaten HPV-DNA gedetecteerd kan worden overeenkomend met maternaal HPV-DNA in de zwangerschap, bij overigens gezonde moeders.⁷ Dit zou in onze casus het geval kunnen zijn. Bij verticale transmissie kan het HPV-virus tot vijf jaar lang indolent aanwezig zijn waardoor deze zich pas later kan manifesteren.⁸ Beschreven wordt dat in 50% van de gevallen van condylomen bij kinderen ouder dan 5 jaar er sprake is van seksueel misbruik.⁶ Hier dient altijd rekening mee gehouden te worden. Andere mogelijke oorzaken zijn non-seksuele besmettingen via autotransmissie (zoals via verrucae vulgares bij het kind), heterotransmissie (via verzorger) of indirect via besmette objecten zoals een handdoek of ondergoed.⁹ Een relatie tussen BLT en de ziekte van Recklinghausen (onze casus) is voor zover wij weten niet beschreven, noch hebben patiënten met de ziekte van Recklinghausen een verzwakt immuunsysteem waardoor ze meer bevattelijk kunnen zijn. Ondanks dat condylomen in de helft van de gevallen bij kinderen spontaan in regressie gaan¹⁰, zijn in het geval van een BLT de uitgebreidheid, het risico op maligne onttaarding, de bijkomende klachten en de angst bij ouders redenen om tot behandeling over te gaan. Hoewel radicale chirurgische excisie met controle van de tumorvrije randen wordt gezien als de gouden standaard, is bij kinderen effectiviteit gezien door off-labelgebruik van topicaal imiquimod en podofyllotoxine zonder ernstige bijwerkingen.^{1,8} In één geval werden er geen recidieflaëties gevonden bij één jaar follow-up na chirurgische excisie gevolgd door zes weken topicaal 5-Fluorouracil 5% crème.³ In deze casus beschrijven wij een combinatie van verschillende behandelingen waarbij opvallend de intracutane lesionale HPV-vaccin-injecties postoperatief zijn. Gardasil® is een profylactisch quadrivalent vaccin gericht tegen HPV-types 6, 11, 16 en 18 dat sinds 2009 in Nederland in het Rijksvaccinatieprogramma is opgenomen. Het middel is geregistreerd voor gebruik vanaf de leeftijd van 9 jaar. De vaccinatiereeks bestaat uit drie intramusculaire injecties op tijdstip 0, 2 en 6 maanden. Gardasil® is in meer dan 95% effectief gebleken in de preventie van alle klinische uitingsvormen van HPV-infecties veroorzaakt door de types die in het vaccin vervat zitten (6, 11, 16 en 18), vanaf genitale wratten tot aan carcinoma in situ.¹¹ Intralesionale injecties met Gardasil® zijn in de huidige literatuur nog niet beschreven. Er zijn aanwijzingen dat 'huidvaccinatie' voor HPV een effectievere immuunrespons geeft dan intramuscu-

laire vaccinatie. Het huidoppervlak bevat een densus netwerk van antigeen presenterende cellen (inclusief langerhanscellen) en maakt dat deze cellen gemakkelijk te triggeren zijn.¹² Door deze wijze van vaccinatie wordt een versterkte regionale immuunrespons 'imprinting' geïnduceerd voor de plaats van eerste blootstelling aan het antigeen¹³, bij deze casus dus de anogenitale regio.

Wat we u tot slot mee willen geven: behandeling van BLT bij (zeer jonge) kinderen is zeker niet eenvoudig en vergt daarom een multidisciplinaire benadering! De werking van HPV-vaccin-injecties intracutaan zal nog verder onderzocht en gevalideerd moeten worden.

LITERATUUR

1. Spinu D, Rădulescu A, Bratu O, Checheriță IA, Ranetti AE, Mischianu D. Giant condyloma acuminatum - Buschke-Lowenstein disease - a literature review. *Chirurgia (Bucur)* 2014;109:445-50.
2. Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:867.
3. Ambriz-González G, Escobedo-Zavala L C, Carillo de la Mora F, et al. Buschke-Löwenstein tumor in childhood: a case report. *J Pediatr Surg* 2005;40:25-7.
4. Attipou K, Yawovi K, James N, et al. Giant anal condyloma acuminatum in childhood: a case report. *Nig J Surg Res* 2001;3:170-4.
5. Anissa Z, Houda HG, Wafa K, Olfa M, Rym BM, Achraf D, et al. Successful treatment with topical imiquimod of anal Buschke-Löwenstein tumor in a child. *Dermatol Ther*. 2015 Jul 14. [Epub ahead of print]
6. Schneider A, Lacreuse I, Moog R, Kauffmann I, Becmeur F. Buschke-Löwenstein anal tumour in children: two case reports. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:330-2.
7. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS One* 2013 Jun 13;8(6)
8. Stefanaki C, Barkas G, Valari M, Bethimoutis G, Nicolaidou E, Vosynioti V, et al. Condylomata acuminata in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:422-4.
9. Gibbs NF. Anogenital papillomavirus infections in children. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:393-7.
10. Allen AL, Siegfried EC. The natural history of condyloma in children. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:951-5.
11. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky L, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *The Lancet* 2007;369:1693-702.
12. Pokorna D, Rubio I, Müller M. DNA-vaccination via tattooing induces stronger humoral and cellular immune responses than intramuscular delivery supported by molecular adjuvants. *Genet Vaccines Ther* 2008;6:4.
13. Sandoval F, Terme M, Nizard M, et al. Mucosal imprinting of vaccine-induced CD8+ T cells is crucial to inhibit the growth of mucosal tumors. *Sci Transl Med* 2013;5:172.

SAMENVATTING

Een tweejarig meisje werd verwezen vanwege uitgebreide condylomata acuminata, refractair op behandeling met imiquimod 5% crème (Aldara®). Er was sprake van een zogenoemde buschke-löwensteintumor (condyloma acuminatum giganteum). Dit is een lokaal invasieve tumor van de anorectale regio en externe genitalia, meestal geassocieerd met de laagrisico HPV-types 6 en 11. Buschke-löwensteintumoren zijn zeldzaam bij kinderen. Vanwege klachten en uitgebreidheid werd een CO₂-laserablatie van het aangedane gebied verricht onder algehele narcose, met goed resultaat.

TREFWOORDEN

buschke-löwensteintumor – condyloma acuminatum giganteum – kind – ablatieve lasertherapie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

A two year old girl was referred because of extensive genital warts refractory to treatment with imiquimod 5% cream (Aldara®). The diagnosis of a Buschke-Löwenstein tumor (condyloma acuminatum giganteum) was made. This is a locally invasive tumor of the anorectal and extra-genital area, frequently associated with low-risk HPV types 6 and 11. Buschke-Löwenstein tumors are rare in children. Because of complaints and the extent of the tumor, a successful CO₂-laserablation under general anesthesia was performed.

KEYWORDS

Buschke-Löwenstein tumor – condyloma acuminatum giganteum – child – laser ablation therapy

Een indolente CD8-positieve lymfoïde proliferatie van het oor: twee identieke casus

S. Roodbergen¹, K. Lam², E. de Haas³

¹ Arts assistent Dermatologie, afdeling Dermatologie, ErasmusMC, Rotterdam

² Patholoog, afdeling Pathologie, ErasmusMC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, ErasmusMC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Sofie Roodbergen

E-mail: s.roodbergen@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1**Anamnese**

Een 54-jarige man werd naar ons verwezen in verband met een asymptomatische verdikking op zijn rechteroorlel die in de afgelopen twee jaar langzaam was gegroeid. Patiënt had hierbij geen systemische klachten en in het bijzonder geen B-symptomen. Patiënt had een blanco voorgeschiedenis en gebruikte geen medicatie. In de familie kwamen geen huidziekten voor.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de oorlel rechts een zacht aanvoelende erythematolivide nodus (figuur 1). Lymfeklieren cervicaal, axillair en inguinaal niet palpabel. Bij inspectie van de hele huid geen bijzonderheden.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek op een biopt van de huid toont een epidermis zonder verdachte cytologische kenmerken en een grensvrije zone met in de hier onderliggende dermis en het subcutane vetweefsel een compact infiltraat van middelgrote lymfoïde cellen met licht polymorfe kernen en egaal chromatine (figuur 2A, 2B). Deze cellen zijn massaal en sterk positief voor CD3, CD5 en CD8 (figuur 2C) en negatief voor CD4, CD7, CD30, CD20, CD56, CD138, CD23 en CD21. De cellen zijn deels positief voor TIA-1. Tevens kleuren enkele macrofagen positief op CD68. Een lage proliferatie-index van 10-15% wordt gezien met MIB-1/Ki67 (figuur 2D).

Diagnose

Indolente CD8-positieve lymfoïde proliferatie, stadium I.

Beleid en beloop

Patiënt werd radiotherapeutisch behandeld met een totale dosis van 20Gy (8 x 2,5Gy). Bij de laatste controle, twee maanden na het starten van de behandeling, was er enkel nog sprake van licht erytheem ter plaatse van het behandelde gebied. Patiënt zien wij terug in oncologische follow-up.



Figuur 1. Een erythematolivide nodus ter plaatse van de rechteroorlel.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

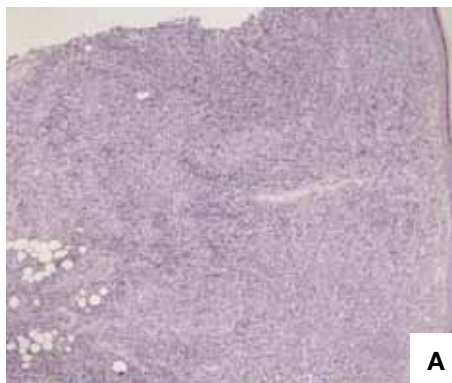
Een 44-jarige man werd door de hematoloog verwezen in verband met een sinds vijf maanden bestaande asymptomatische zwelling op zijn linkeroor. Patiënt had hierbij geen systemische klachten. De voorgeschiedenis vermeldde een hoornvliestransplantatie en patiënt gebruikte behoudens Vidisic ooggel geen medicatie. Vader was overleden aan een gemetastaseerd melanoom.

Dermatologisch onderzoek

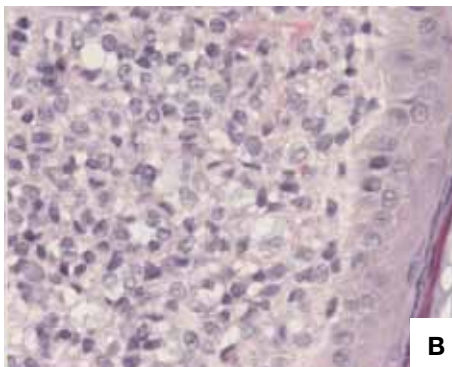
Ter plaatse van helix links craniaal een erythematolivide zacht aanvoelende nodus (figuur 3). Lymfeklieren cervicaal, axillair en inguinaal niet palpabel. Bij inspectie overige lichaam geen bijzonderheden.

Aanvullend onderzoek

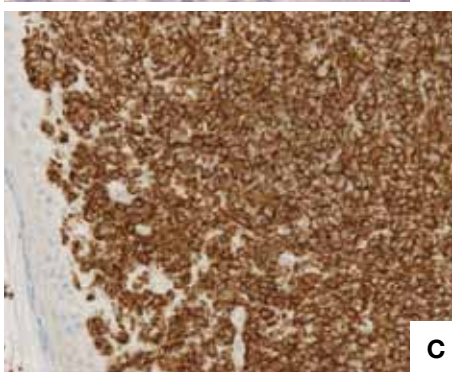
Histopathologisch onderzoek op een biopsie van de huid toont een epidermis zonder afwijkingen en in de dermis een groot veld lymfoïde cellen, klein tot middelgroot met licht polymorfe kernen die niet opvallend hyperchromatisch zijn. Er is een wisselende brede grenszone, maar er worden ook nesten epitheloïde cellen gevonden die drukken op de epidermis. Uitgebreide diffuse epidermotropisme dan wel rijtjesvorming worden niet gevonden. De lymfoïde cellen kleuren aan met CD2, CD3, CD5, CD8 en TIA-1. Er lijkt deels uitval te zijn met CD2 en CD8 en uitval met CD7. MIB-1 laat een proliferatieactiviteit zien van ongeveer 20%. Negatief zijn CD10, TdT, CD57, CD4 en CD20, granzyme B en CD56. CT-thorax, hals en abdomen en beenmerg- en bloedonderzoek, reeds verricht door de hematoloog, toonden geen afwijkingen. Een PET-diagnostische CT-scan liet subtiel verhoogde FDG-stapeling zien



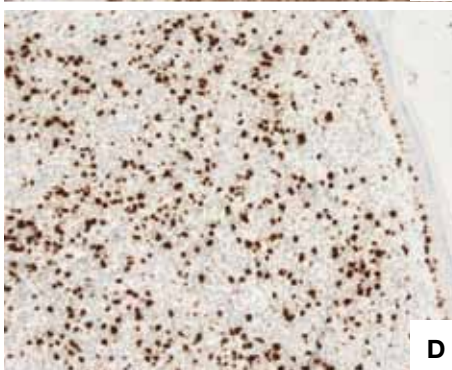
Figuur 2A. HE4x.



Figuur 2B. HE 40x.



Figuur 2C. CD8.



Figuur 2D. MIB-1.

ter plaatse van het histopathologisch bewezen lymfoom aan de linkeroorschelp. Geen aanwijzingen voor lymfoomlokalisatie elders.

Diagnose

Indolente CD8-positieve lymfoïde proliferatie, stadium I.

Beleid en beloop

Patiënt werd radiotherapeutisch behandeld met een totale dosis van 30Gy (15 x 2Gy). Bij controle twee maanden na het starten van de behandeling werd

door de radiotherapeut enkel nog hyperpigmentatie ter plaatse van het behandelde gebied gezien. Patiënt zien wij in follow-up.



Figuur 3. Een erythematolivide nodus ter plaatse van de linkerhelix craniaal.

BESPREKING

De diagnose indolente CD8+ lymfoïde proliferatie werd voor het eerst in de literatuur benoemd in 2007.¹ Het is een zeldzame entiteit onder de cutane T-cellymfomen en presenteert zich typisch met solitaire huidafwijking in het gelaat of aan de acra die niet tot langzaam progressief zijn. Ook meerdere afwijkingen tegelijkertijd zijn beschreven.^{1,3} Tot op heden zijn er casereports en enkele caseseries te vinden in de literatuur en heeft de diagnose nog geen plaats verworven in de WHO-EORTC-classificatie. Er lijkt met name een predilectie te zijn voor het oor.^{1,2,4} Ook zijn deze lymfomen gerapporteerd aan het onderste ooglid^{7,8}, de neus^{6,9}, nasolabiaal⁹, voeten^{3,9} en aan de hand.⁹ Het indolente CD8-positieve T-cellymfoom heeft een cytotoxische T-cel fenotype in tegenstelling tot de meeste cutane T-cellymfomen (CTCL) die over het algemeen een T-cel memory immunofenotype hebben.⁷

Histopathologisch wordt in het overgrote deel van de gevallen een diffuus dens dermaal infiltraat gezien van kleine tot medium grote atypische lymfocyten met een grensvrije zone. Zelden is er sprake van epidermotropisme. Over het algemeen is de proliferatie-index laag (5-10%), echter in enkele gevallen is er een hogere proliferatie-index beschreven (10-40%).⁹ In de meeste gevallen wordt bij immunohistochemisch onderzoek een CD3+ CD4- CD8+ CD56- TIA-1+ Granzyme B- α/β T-cel fenotype gezien.⁷ Onderscheid met andere vormen van CTCL is voor de patholoog vaak een uitdaging en wordt op dit moment gemaakt op basis van het indolente beloop, het histopathologische beeld en immunohistochemische kleuring. Het indolente CD8+ T-cellymfoom heeft een goede prognose. In vier gevallen werd zelfs spontane remissie na afname van het biopst gezien.^{1,5,8} Complete remissie is beschreven na behandeling met radiotherapie^{1,3,6,7} en chirurgische excisie.^{1,2,7,8} Recidief na chirurgisch excisie werd

gezien in één patiënt en recidief na expectatief beleid eveneens in één patiënt.⁴ Deze laatstgenoemde werd vervolgens behandeld met hoge doses vitamine A gevolgd door radiotherapie waarna complete regressie van de afwijking werd gezien. Een patiënt weigerde behandeling waarbij bij periodieke follow-up geen aanwijzingen werden gevonden over progressie.⁴ In het overgrote deel van de beschreven casus werd aanvullend laboratoriumonderzoek en een CT/PET-CT verricht. Hierbij werd in geen van de gevallen extracutane uitbreiding van het lymfoom gezien. Tot nog toe is er eveneens geen ziektegerelateerde mortaliteit gerapporteerd.

Uitzonderingen daargelaten is het van groot belang voor de patiënt, de patholoog en de clinicus om de meer agressieve vormen van CTCL uit te sluiten. Recent is men daarom op zoek gegaan naar een marker die dit onderscheid zou kunnen maken. Daaruit is gebleken dat CD68 positief was in alle gevallen van indolente CD8+ T-cellymfomen en in geen van de andere vormen van CTCL. Samen met het indolente beloop en de histopathologische en overige immunohistochemische onderzoek zou dit gegeven een aanleiding kunnen zijn om als subtype lymfoom geïncorporeerd te worden in de WHO-EORTC.¹⁰ Echter zal dit nog verder onderzocht en gevalideerd moeten worden.

Op basis van de huidige literatuur kan gesteld worden dat de diagnose indolente CD8+ T-cellymfoom op basis van het klinisch beloop, histopathologisch en immunohistochemisch onderzoek te maken is. Aanvullend onderzoek naar extracutane uitbreiding is aan de clinicus om te beoordelen. Een conservatieve behandeling volstaat. De patiënt dient echter geïnformeerd te worden over het risico op recidief. Voorzichtigheid met het stellen van deze diagnose dient echter wel geboden te worden aangezien deze histopathologisch soms lastig te onderscheiden is van de meer agressieve vormen van CTCL en dit subtype lymfoom officieel nóg niet is opgenomen in de WHO-EORTC-classificatie.

LITERATUUR

- Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, Willemze R, Pluot M, et al. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol* 2007;31:1887-92.
- Beltraminelli H, Müllegger R, Cerroni L. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a phenotypic variant of the small-medium pleomorphic cutaneous T-cell lymphoma? *J Cutan Pathol* 2010;37: 81-4.
- Wobser M, Petrella T, Kneitz H, Kerstan A, Goebeler M, Rosenwald A, Geissinger E. Extrafacial CD8-positive lymphoid proliferation with unusual symmetrical presentation involving both feet. *J Cutan Pathol* 2013;40:955-61.
- Zeng W, Nava VE, Cohen P, Ozdemirli M. Indolent CD8-positive T-cell lymphoid proliferation of the ear: a report of two cases. *J Cutan Pathol* 2012;39:696-700.
- Swick BL, Baum CL, Venkat AP, Liu V. Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the ear: report of two cases and a review of the literature. *J Cutan Pathol* 2011;38:209-15.
- Suchak R, O'Connor S, McNamara C, Robson A. Indolent

- CD8-positive lymphoid proliferation of the face: part of the spectrum of primary cutaneous small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma or a distinct entity? *J Cutan Pathol* 2010;37:977-81.
7. Li JY, Guitart J, Pulitzer MP, Subtil A, Sundram U, Kim Y, et al. Multicenter case series of indolent small/medium-sized CD8+ lymphoid proliferations with predilection for the ear and face. *Am J Dermatopathol* 2014;36:402-8.
 8. Hagen JW, Magro CM. Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the face with eyelid involvement. *Am J Dermatopathol* 2014;36:137-41.
 9. Greenblatt D, Ally M, Child F, Scarisbrick J, Whittaker S, Morris S, et al. Indolent CD8(+) lymphoid proliferation of acral sites: a clinicopathologic study of six patients with some atypical features. *J Cutan Pathol* 2013;40:248-58.
 10. Wobser M, Roth S, Reinartz T, Rosenwald A, Goebeler M, Geissinger E. CD68 expression is a discriminative feature of indolent cutaneous CD8-positive lymphoid proliferation and distinguishes this lymphoma subtype from other CD8-positive cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2015;172:1573-80.

SAMENVATTING

Een indolente CD8-positieve (CD8+) lymfoïde proliferatie is een zeldzame entiteit onder de cutane T-cellymfomen (CTCL). Het presenteert zich meestal met een solitaire nodus in het gelaat of aan de acra. De diagnose, hoewel nog niet officieel opgenomen in de WHO-EORTC-classificatie, wordt gesteld op basis van een indolent beloop samen met een histopathologisch dichte CD8+ lymfocytair infiltraat, een grensvrije zone en een lage proliferatie-index. Complete remissie wordt gezien in alle gepubliceerde gevallen en meestal na conservatieve behandeling. In dit artikel presenteren wij twee patiënten met dit type lymfoom aan het oor. Beiden werden succesvol behandeld met radiotherapie.

TREFWOORDEN

indolente CD8-positieve lymfoïde proliferatie – oor – radiotherapie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

An indolent CD8-positive (CD8+) lymphoid proliferation is a rare entity amongst the cutaneous T-cell lymphomas (CTCL). It usually presents with a solitary nodule in the face or acrally. The diagnosis, however not yet officially included in the WHO-EORTC-classification, is based on an indolent course, a histopathological dense CD8+ lymphocytic infiltrate, a clear-cut Grenz zone and a low proliferative index. Complete remission is seen in all of the published cases and mostly after conservative treatment. In this article we present two patients with this type of lymphoma localized on the ear. Both the patients were treated successfully with radiation therapy.

KEYWORDS

indolent CD8-positive lymphoid proliferation – ear – radiotherapy

Nawoord

Op de dag dat Chanfleury van IJsselsteijn zijn benoeming tot eerste hoogleraar dermatologie in Nederland in 1867 aanvaardde, openden ook voor ons land de deuren van de academische dermatologie. Weliswaar was hij slechts bereid van 's-Gravenhage naar Amsterdam te reizen om de geslachtsziekten te onderwijzen, waardoor de echte trias van de academische geneeskunde nog niet volledig werd ingevuld, doch de basis was gelegd en Nederland startte met de opmaat naar een solide positie tussen de Europese dermatologische centra. Vandaag de dag speelt voor de Nederlandse dermatoloog de venerologie geen rol meer van betekenis. Dit is een van de voorbeelden hoe het vakgebied zich als een immer door externe krachten uitgeoefende resultante vormt in de tijd. Immers de interne krachten worden gekenmerkt door een aangeboren zucht naar behoud van het bekende en het zijn de externe invloeden die de noodzaak vormen om in beweging te komen. Zo voeren wij nog steeds prominent de naam venerologie in die van de vereniging, zijn de opleidingseisen onevenredig hoog in vergelijking met aandachtsgebieden zoals dermatochirurgie, oncologie en flebologie, die de kurk zijn waarop de periferie praktijk drijft. Uitingen van remmende interne krachten die de slagvaardigheid voor het vernieuwen en verder ontwikkelen van het vakgebied remmen.

Zij die in het begin van de jaren tachtig van de vorige eeuw *Les Journées Dermatologiques* in Parijs bijwoonden, konden genieten van een meterslange poster, netjes met punaises aan de muur geprikt, die ieder jaar weer terugkwam, telkenmale aangevuld in potlood met de laatste gegevens over het voorkomen van de verschillende schimmelsoorten geïdentificeerd in het Hôpital Saint Louis: dermato-epidemiologisch onderzoek avant la lettre. Ten einde de zorgvraag alsmede de kwaliteit van dermatologische zorg goed te kunnen monitoren en op basis van juiste interpretatie van deze data beleidsbeslissingen te nemen, draagt de epidemiologie bij aan de kwaliteit van de zorgverlening. Hoewel het specialisme vrij laat de noodzaak van dit type onderzoek heeft erkend, kunnen wij trots zijn op de kwaliteit van het Nederlandse aandeel in deze.

Een orgaanspecialisme heeft als kracht de pathofysiologie van het specifieke orgaan te beheersen. Echter om deze mechanismen te begrijpen en de juiste diagnostiek en behandeling te kunnen verlenen, is veel kennis van zowel basisvakken als van aanpalende specialismen noodzakelijk. Zo put de dermatoloog niet alleen uit de bron van de epidemiologie, maar ook uit de pathologie, immunologie en chirurgie om goed te functioneren.

Precies honderd jaar na de benoeming van Chanfleury van IJsselsteijn werd aan dezelfde universiteit Rudi Cormane benoemd tot hoogleraar

dermatologie als opvolger van de beroemde en even markante Prakken. Cormane die aan charisma geenszins onderdeed voor zijn voorganger en na zijn specialisatie als internist dermatoloog werd, mede doordat hij zijn passie voor het boksspel deelde met zijn latere opleider Janssen. Hij promoveerde nog op een conservatief onderwerp in de dermatologie: *Candida albicans* en therapie met antibiotica. Doch de titel van zijn oratie *Traditie en verbeeldingskracht in de dermatologie* geeft aan dat hij een visionaire blik had. Cormane opende opnieuw voor Nederland de deuren van de internationale academische dermatologische wereld. Immunodermatologie was zijn motto. Samen met enkele andere Europese dermatologen richtte hij in 1970 de ESDR als Europese tegenhanger van de Amerikaanse SID op. Visionair in waar het onderzoek naar toe zou gaan, dus waar de toekomst van nieuwe diagnostische en therapeutische mogelijkheden van de dermatologie zouden komen te liggen, roeiend tegen de stroom van de gangbare Nederlandse dermatologische visie in, bereikte hij het wereldpodium.

Sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw neemt de invloed van eerst de overheid, gevolgd door patiëntengroeperingen en zorgverzekeraars immer toe. De solistisch aan huiswerkende dermatoloog bestaat eigenlijk niet meer en de vrijheid van de alwetende dokter is opgeheven. Dermatologen werken in maatschappen, volgen richtlijnen voor diagnostiek en behandelingen en zitten opgesloten in een stevig aangesnoerd korset van regelgevers, alles verdedigt om de kosten van zorg beheersbaar te houden zonder dat de maatschappij duidelijk uitspraken heeft gedaan wat zij eigenlijk verlangt. De wereld om ons heen verandert snel, soms zo snel dat de groep de stroom niet kan volgen en de kans op een fausse route groot is. Nu wij ons weer op een dergelijke verkeersrotonde bevinden is het heel legaal de vraag te stellen: quo vadis, alvorens een afslag te kiezen.

Hoewel het vooruitzien moeilijk is, kunnen er zeker een aantal conclusies worden getrokken. Huidziekten zijn veel voorkomend maar vaak ook onschuldig. Veelvoorkomende gezondheidsproblemen dienen dichtbij behandeld te worden. Dermatologen hebben te lang de kleine aandoeningen gekoesterd en thans keert de wal het schip. Banale dermatosen, inclusief veelvoorkomende oncologische ziekten als actinische keratose en ongecompliceerd basaalcelcarcinoom zullen nog slechts in de eerste lijn terechtkomen. En zelfs daar treedt al een differentiatie op. De assistente in de huisartsenpraktijk speelt al een grote rol in de behandeling van hypertensie, diabetes en ulcus cruris. Internet als alwetende informatiebron bewaakt de patiënt voor het consult, afnemende ratio



arts-patiëntencontacttijd ten faveure van overleg en vergaderen noodzaken ook de huisarts veel van zijn primaire zorgvragen aan de praktijkassistente over te dragen. Logisch gevolg is het afnemen van banale dermatosen in de klassieke dermatologische praktijk. Van een medisch specialist mag verwacht worden dat zijn lange opleiding, grotendeels op kosten van de gemeenschap, resulteert in een hoog gekwalificeerde arts die complexe zorgproblemen oplost. Daar de dermatoloog nu nog veel tijd kwijt is aan aandoeningen die niet persé een specialistische aanpak behoeven, komt de complexe zorg in het geding. De extreem lage herhaalfactor van de Nederlandse dermatoloog is het levend bewijs dat het leeuwendeel van de zorgverlening laag complex is. Immers complexe zorg verlangt een ingewikkeld en daarmee tijdrovend diagnostisch traject en dito behandeling. Zeker in een vak waar chronische ziekten als eczeem, psoriasis, huidkanker en veneuze insufficiëntie de hoofdmoot vormen. Daarboven staat de topzorg, het aandachtsgebied van de academie per excellentie. Met het wegvallen van de basiszorg heeft de dermatoloog tijd over. Tijd die ingevuld gaat worden met complexe zorg. Hiervoor zal de dermatoloog zich gaan scholen in uitgebreidere dermatochirurgie, nieuwe flebologische technieken, dermatopathologie en moderne (immuno) therapieën.

Geld verdelen is moeilijk. Moderne geneesmiddelen zijn extreem duur en kennen steeds meer toepassingen. Het deel dat patiënten zelf zullen gaan betalen zal relatief snel toenemen in het veld der huidziekten daar de politieke wil ontbreekt de premie voor zorgverzekering veel te laten stijgen. Onverzekerde zorg, deels medisch, doch ook cosmetisch, zal tevens van de dermatoloog gevraagd worden. Zowel voor de complexe dermatologie als voor de cosmetische dermatologie is tot op heden de opleiding niet geschikt. Zelfs als de opleiding per acuut zich aanpast aan de veranderende behoefte,

zullen veel praktiserende dermatologen niet over de juiste skills beschikken om de leegloop in de praktijk te compenseren. Logisch zou zijn dat alle dermatologen zich snel gaan bekwamen in de complexe zorgvraag en zij die zich er toe aangetrokken voelen kunnen daarnaast ook de cosmetiek aan hun praktijk toevoegen. Beide vragen om nascholing. Iets wat helaas maar mondjesmaat voorhanden is. Stil zitten is geen optie. Anderen en wij zien dat al op het gebied van huidkanker speciaal waar het om dermatochirurgie gaat dat plastisch chirurgen, KNO-artsen, maxillo-faciale chirurgen, oogartsen, cosmetische artsen, huisartsen, etc. en op het gebied van medicamenteuze behandeling van het basaalcelcarcinoom de internist-oncoloog, staan te trappelen om daar waar de dermatoloog het mes/recept laat liggen, dit razendsnel over te nemen. Echter voor goede dermato-oncologische zorg is diepgaande kennis van de pathofysiologie van de huid noodzakelijk. En dat is nu juist het expertisegebied van de dermatoloog. Echter het stellen van een diagnose alleen is niet genoeg om deze kennis toe te passen. Men moet het werk ook therapeutisch afmaken; hetgeen een *conditio sine qua non* voor de patiënt is. Complexe zorg vraagt logischerwijs veel meer tijd per patiënt. Tijd die ter beschikking komt door het wegvallen van de basiszorg.

Ook voor de dermatoloog van morgen is nog volop werk, echter alleen als hij/zij zich aanpast. Door verdieping in complexe zorg doet de dermatoloog recht aan het niveau van een modern medisch specialist en zal het plezier in de uitoefening van het beroep alleen maar toenemen. Echter laat de buitenwereld niet bepalen welke koers het schip gaat varen; verenig de interne krachten en zet een koers uit op basis van een gezond scholings- en nascholingsplan om het mooie vak van dermatoloog veilig de haven van de toekomst in te loodsen.

Prof. dr. H.A.M. Neumann

VERENIGING

BESTUUR

‘De beste arts is toch de huidarts’

K-P. de Roos

Dr. K-P. de Roos is als dermatoloog verbonden aan Dermapark, Uden en bestuursvoorzitter van de NVDV

“Patiënten van een huidarts zijn altijd tevreden, zij hebben de uitslag al voor het onderzoek”. Aan deze uitspraak van cabaretier Fons Janssen uit 1968 moest ik denken nu het thema taakherschikking op het bestuurlijke bord ligt. Taakherschikking is het structureel herverdelen van taken tussen verschillende beroepen, onder meer als antwoord op capaciteitstekorten bij één of meer beroepsgroepen en vanwege inhoudelijke veranderingen in de (toekomstige) patiëntenzorg. Aldus luidt de definitie die, zoals alle definities, behoorlijk saai klinkt. Taakherschikking is niet nieuw: het vond en vindt voortdurend plaats. Gewoonlijk gebeurt het met instemming van alle partijen en worden er over en weer afspraken gemaakt over wie wat doet, en wie waarvoor verantwoordelijk is. Zo wordt versnippering in zorgverlening voorkomen en blijft er duidelijkheid bestaan over het hoofdbehandelaarschap alsmede de eindverantwoordelijkheid. En – last but not least – bij taakherschikking naar de eerste lijn (waar de overheid op aanstuurt) is het essentieel dat de nieuwe zorgaanbieder over de juiste competenties beschikt.

AFVINKLIJST

De NVDV is en blijft in gesprek met de huidtherapeuten (NVH) over taakherschikking en substitutie. De NVH koos daarbij voor een uitdagende tactiek: men presenteerde een lange lijst met aandoeningen, gebaseerd op de richtlijn van dermatologen en huisartsen. Van huidkanker tot psoriasis. Van varices tot hidradenitis. In totaal 57 dermatologische aandoeningen. Of we die lijst even wilden afvinken? Melanoom niet, blue naevus wel? Nee dus. Taakherschikking is geen kwestie van het afvinken van wensenlijstjes. De zorgvuldigheid vereist dat we het eerst eens moeten worden over de uitgangspunten en dat we pas daarna conclusies kunnen trekken.

Als startpunt kiezen wij de competenties van verschillende actoren: dermatoloog, huisarts en

huidtherapeut. De NVDV acht dit een noodzakelijk uitgangspunt. We willen dit graag nader uitwerken maar ook stilstaan bij de andere voorwaarden: het voorkomen van versnippering van zorg en het behouden van duidelijkheid over het hoofdbehandelaarschap.

KERNCOMPETENTIES EN KENMERKEN

De kracht van de dermatoloog is efficiënte diagnostiek en behandeling als orgaanspecialist; tijdens een 5-jarige universitaire opleiding krijgt hij/zij voortdurend directe feedback op het eigen handelen. Enerzijds door in groepsverband te werken onder voortdurende supervisie van ervaren dermatologen, anderzijds door de mogelijkheid om met grote regelmaat bijvoorbeeld via histologisch onderzoek terugkoppeling te krijgen op eigen diagnostiek en handelen. Een verbetercyclus die nooit ophoudt.

Wat kan de huidtherapeut daar tegenover stellen? Een gedegen 4-jarige hbo-opleiding waarin begeleiding, ondersteuning en advies aan huidpatiënten een centrale rol hebben gekregen; een huidtherapeut kan bovendien zelfstandig een aantal verrichtingen doen zoals laserbehandelingen en cosmetische behandelingen. Maar wat een huidtherapeut niet kan, en eigenlijk ook niet moet willen, is het stellen van een medische diagnose en daarmee ook het starten van een behandeling. Dat behoort expliciet tot de competentie van de huisarts en de medische specialist. Dat neemt niet weg dat een huidtherapeut ook wel eigenstandig een diagnose kan stellen bij eenvoudige, veelvoorkomende aandoeningen, zoals acne, melasma, wratten of haaruitval. Maar ook in die gevallen zal de huidtherapeut haar grenzen kennen en bij twijfel doorsturen naar de huisarts of in een intramurale setting een dermatoloog raadplegen.

HUIDKANKER

Huidkanker is een serieus probleem en verdient serieuze aandacht van een medisch specialist. De NVDV en de dermatologen houden al geruime

tijd rekening met de toename aan NMSC (non-melanoma skin cancer). Vaak wordt gesproken over een “tsunami” van huidkanker (een term die wij zelf in de media hebben gebracht). De NVDV stelt met nadruk dat er inmiddels ruim voldoende dermatologen worden opgeleid en dat dermatologen dieloedgolf van huidkankerpatiënten goed aan kunnen. Kortom, van een capaciteitstekort – één van de belangrijkste redenen voor taakherschikking – is hier geen sprake. De NVDV vindt onverminderd dat de dermatoloog *in the lead* moet blijven, en zelf moet bepalen wat complex is en wat door hulppersoneel kan worden gedaan.

Voor mij is de huidtherapeut voor de dermatoloog wat de fysiotherapeut is voor de orthopedisch chirurg. Een fysiotherapeut gaat ook geen artroscopieën doen of osteosynthesemateriaal verwijderen, laat staan “eenvoudige” osteosarcomen behandelen.

Wat is dan de rol van huidtherapeuten bij huidkanker? In diverse publicaties stellen huidtherapeuten dat zij na wat bij- en nascholing de basisoncologie er wel bij kunnen doen waardoor de dermatoloog uitsluitend de complexe zorg doet (NTvDV 2015;245:341-2). Dat is een verkeerde inzet. De dermatoloog wordt in mijn ogen optimaal ingezet bij de diagnostiek van dermatosen inclusief oncologie. Dat vervolgens op indicatie hulppersoneel wordt ingezet is sinds jaar en dag op verschillende niveaus gebruikelijk. Het is dan ook geen probleem dat de dermatoloog ook eindverantwoordelijk is en blijft. De huidtherapeut geeft voorlichting en advies, één van de kerncompetenties van de huidtherapeut. Het is daarom een goede zaak als huidtherapeuten alert zijn op mogelijk verdachte plekjes. Zij kunnen dat bespreken met de patiënt, de bevindingen vastleggen in het dossier en de betreffende patiënt doorsturen naar de huisarts. Dat is de geëigende route en dat moet vooral ook zo blijven. Vooral omdat deze route versnippering van de zorg tegengaat én transparantie biedt over de verantwoordelijkheden van de verschillende zorgverleners. Actieve screening aanbieden voegt niets toe en zal leiden tot hogere kosten in de zorg vooral vanwege de angst “iets te missen”.

SAMENWERKING

Net als de patiënt met een probleem van het bewegingsapparaat die baat heeft bij een goede diagnose van de orthopeed en goede begeleiding van de fysio, geloof ik in de toegevoegde waarde van de huidtherapeut en dus in samenwerking. Maar ik geloof ook in doelmatigheid wanneer het gaat om uitgaven in de zorg. Er is door de toenmalige directeur van het CVZ wel eens geopperd om “licht” eczeem niet meer vanuit de basiszorg te vergoeden. Dat is waarschijnlijk één van de redenen dat huidtherapeuten de zorg hiervoor willen gaan aanbieden. Maar laat de dermatoloog nou net de specialist zijn die een licht eczeem van ichthyosis of parapsoriasis kan onderscheiden. Een “eczeempatiënt” heeft dan meer aan een juiste diagnose en een goed behandelplan van zijn dermatoloog en gerichte begeleiding en instructie door een gekwalificeerde huidtherapeut. Op dat vlak kunnen wij beter samenwerken en elkaar goed aanvullen.



Toen ik de quote van Fons Jansen voor de zekerheid op het wereldwijde web opzocht, vond ik een eerdere, mooiere versie van Ruth Jochems uit de jaren vijftig van de vorige eeuw: “de beste arts is toch de huidarts, je hebt de uitslag al voor je binnen bent.” Misschien iets voor een bumpersticker?