



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 DERMATOPATHOLOGIE

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

Dr. C. Vrijman

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK RICHTLIJN

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, C. Chandeck; Nijmegen, A. Oostveen; Rotterdam, A.J. Onderdijk; Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie
Hans Groen
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2016 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 veeelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELN

Compressietherapie ter preventie van posttrombotisch syndroom na een diepe veneuze trombose 63
Fumaraten en progressieve multifocale leuko-encefalopathie 68

RICHTLIJN

Module botulinetoxine bij primaire axillaire hyperhidrosis 73

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Superficiële granulomateuze pyoderma 75

PLANTEN EN HUID

Deel 4: de pastinaak, een vergeten groente 79

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Perubalsem 81

PRAKTIJKVOERING

Een leidraad voor het gebruik van systemische glucocorticoïden binnen de dermatologie 83

DERMATOPATHOLOGIE

90

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Bijdrage tot de geschiedenis van de lepra in Nederland, G.N.A. Ketting, 1922 93

DERMATOSCOPIE

95

VERENIGING

Kwaliteitsvisitaties: 'Jongens, we moeten weer' 97

PROEFSCHRIFTEN

The paediatric psoriasis patient: a holistic approach 99
Biological and surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa 102

ORATIE

De licht- en schaduwzijde van huidpigment 105

DERMATOLOGIE IN BEELD

Dokter, is dit een soa? III

TEST UW KENNIS

113

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Octavio Ruiz (Mexico). Dit kunstwerk 'Hanging on Hope', 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.



ARTIKELN

Compressietherapie ter preventie van posttrombotisch syndroom na een diepe veneuze trombose

M. Boot-Bloemen¹, S. van Ruth²

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie Tergooi, Hilversum

Correspondentieadres:

Monica Boot-Bloemen

E-mail: M.C.T.Bloemen-4@umcutrecht.nl

Een van de complicaties na een diepe veneuze trombose (DVT), is het ontstaan van het posttrombotisch syndroom (PTS). Er is geen universele consensus over een definitie voor het PTS.¹ Alle definities bevatten echter chronische pijnklachten aan het been na een DVT. Klachten van een zwaar gevoel, pijn, krampen, tintelingen in het been zijn mogelijke symptomen. Klinische verschijnselen zijn onder andere pretibiaal oedeem, erytheem, induratie, hyperpigmentatie, nieuwe veneuze ectasiën, pijn tijdens kuit compressie en (in ernstige gevallen) een veneus ulcus. Kahn et al. beschrijven dat de villalta-schaal de meest aanbevolen schaal is voor de definitie van PTS, aangezien deze schaal zowel subjectieve als objectieve onderdelen bevat.² Deze schaal wordt verder in dit artikel uitgebreider beschreven.

Het PTS is chronisch en zou in circa 20-50% van de patiënten na een DVT ontstaan.^{3,5} De pathofysiologie van het ziektebeeld is niet volledig opgehelderd. Waarschijnlijk ontstaat tijdens en in de weken na een DVT klepschade door veneuze obstructie, hetgeen leidt tot reflux. Klepinsufficiëntie en veneuze obstructie leiden vervolgens tot veneuze hypertensie.

Een goede behandeling voor het PTS is nog niet voorhanden. Chirurgische en endovasculaire behandeling (zoals veneuze bypass grafting of kleprecon-

structies) kunnen een rol spelen indien conservatieve behandelingen geen baat hebben gehad. Op dit moment is hier echter nog maar weinig bewijs voor.⁶ Om deze reden is preventie van het PTS na een DVT zo belangrijk. Compressietherapie is tot op heden het belangrijkste aandeel in de preventie. Het precieze werkingsmechanisme van compressietherapie in het voorkomen van PTS is niet bekend, maar het is waarschijnlijk dat compressie het effect van veneuze hypertensie vermindert en de kuitspierpomp assisteert, met als gevolg afname van oedeem en toename van weefsel microcirculatie.^{7,8}

HET HUIDIGE BELEID UIT DE RICHTLIJNEN

In de NVDV *Richtlijn veneuze pathologie*⁹ uit 2014 wordt niet specifiek ingegaan op het niet-medicamenteuze beleid met compressietherapie na een DVT om het PTS te voorkomen. De *Richtlijn diepe veneuze trombose en longembolie* (2010)¹⁰ van oncoline beschrijft als niet-medicamenteuze behandeling: 1. ambulante compressietherapie na DVT van het onderbeen; 2. Hierop volgend klasse 3 elastische kous om PTS te voorkomen (indien arteriële insufficiëntie, beperkte mobilisatie of problemen bij het aantrekken, dan klasse 2).

De NHG *Richtlijn diepe veneuze trombose* (2014)¹¹ beschrijft als niet-medicamenteuze behandeling: bij oedeem compressief zwachtelen, 1-2x/week. Bij geringe zwelling volstaat een steunpantykous of dubbel compressief buisverband. Hierna therapeutisch elastische onderbeenkousen (klasse III). De behandelduur is doorgaans twee jaar.

AG- OF AD-KOUSEN?

Het verschil tussen de toepassing van een AG dan wel een AD therapeutisch elastische kous in de preventie van het PTS na een proximale DVT is niet in

deze CAT onderzocht, maar werd wel onderzocht door Prandoni et al. in een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT).¹² Twee jaar na het dragen van de elastische kousen werd er geen significant verschil gezien in de incidentie van PTS tussen de AG- en de AD-groep (totaal 267 patiënten). Wel werd er een significant verschil gezien in TEK-gerelateerde bijwerkingen tussen de twee groepen (41% in de AG-groep versus 27% in de AD-groep).¹²

ZWACHTELEN OF NIET?

Enkele studies onderzochten het effect van zwachtelen na een DVT. Direct zwachtelen en mobilisatie zou eerder leiden tot verbetering van onder andere pijn en zwelling vergeleken met geen compressie en bedrust.¹³ Ook Roumen-Klappe et al. (2009) vonden een verbetering van de klachten op dag 7, echter na 1 en 3 maanden waren de klachten in beide groepen (niet en wel zwachtelen in acute fase) evenveel verbeterd.¹⁴ De incidentie van PTS binnen 1 jaar na het DVT was gelijk in beide groepen. Door Arpaia et al. (2007) werd een positief effect gezien van het vroeg starten met compressietherapie op 'rekanalisatie' van het aangedane vat, vergeleken met niet zwachtelen in de acute fase.¹⁵

SEARCH (FIGUUR 1)

((((randomized controlled trial) AND (((((((((((stockings) OR stocking) OR compression treatment) OR compression bandages) OR elastic stockings) OR elastic stocking) OR compression stockings) OR compression therapy))) AND (((((((((((vein trombosis) OR veïn thrombosis) OR veïn thromboses) OR venous trombosis) OR venous thromboses) OR venous thrombosis) OR Phlebothrombosis) OR Phlebothromboses) OR Deep-Venous Thrombosis) OR Deep-Venous Thromboses) OR deep veïn thromboses) OR deep veïn thrombosis)))) NOT pneumatic compression
265 artikelen



Filter engels --> 225 artikelen



225 artikelen gescreend op titel (en abstract)



8 relevante artikelen

- exclusie vanwege:
- preventie van DVT
- behandeling van acuut DVT
- geen relatie met PTS
- behandeling van PTS
- superficiële veneuze trombose
- geen RCT

BESPREKING KRITISCHE BEOORDELING

(zie tabel 1)

De eerste RCT met dit onderwerp (Brandjes et al. 1997) includeerde 194 patiënten met een DVT en behandelde de helft met TEK vanaf enkele weken na het DVT tot 2 jaar.³ De overige patiënten werden niet met compressietherapie behandeld. De auteurs toonden een verschil van 20% versus 47% PTS in de groep met TEK vergeleken met de groep zonder TEK. Naar aanleiding van dit onderzoek werd het gebruikelijk deze behandeling in te zetten na een DVT. Een nadeel van de studieopzet was de afwezigheid van een placebo. In de studie werd gebruikgemaakt van de villaltaschaal, en aangezien deze schaal een subjectief gedeelte heeft, zou juist een placebo van belang kunnen zijn.

In de villaltaschaal wordt zowel gebruikgemaakt van een patiëntscore als van een observerscore. De patiënt kan vijf symptomen (zie tabel 2) scoren op een schaal van 0 (afwezig) tot 3 (ernstig). De observer scoort daarnaast zes symptomen op diezelfde schaal. In de studie van Brandjes et al. wordt de diagnose PTS gesteld bij een totaalscore van ≥ 3 (bij twee opeenvolgende driemaandelijke controles) of een veneus ulcus. In andere studies wordt de volgende classificatie genoemd: score 5-9 milde PTS; 10-14 matige PTS; ≥ 15 of veneus ulcus ernstige PTS.

Enkele jaren later publiceerden Ginsberg et al. (2001) een RCT waarbij in een gedeelte van de patiënten het effect van TEK op het ontstaan van PTS werd onderzocht.¹ Opvallend was dat de 47 patiënten pas 1 jaar na de DVT werden geïncludeerd en deze patiënten allen veneuze klepinsufficiëntie hadden (gemeten met fotoplethysmografie en doppler). In tegenstelling tot eerdere studies, kreeg de controlegroep in deze studie ook een TEK, echter zonder hemodynamisch effect. Er werd weinig verschil gezien in het ontwikkelen van PTS in de groep met en zonder TEK. Hiervoor zouden meerdere verklaringen kunnen zijn; ten eerste de late start van de compressietherapie, ten tweede de kleine patiëntaantallen waarbij het moeilijk is om een verschil aan te kunnen tonen en ten derde het mogelijke effect van de placebokousen. Deze studie is overigens tussentijds beëindigd na een interimanalyse.

Prandoni et al. (2004) wilden onderzoeken of het goede effect van TEK ook kan worden gezien bij 'confectiekousen'.⁴ 180 patiënten werden geïncludeerd na een eerste symptomatische DVT, waarbij groep 1 behandeld werd met elastische kousen gedurende 2 jaar en groep 2 niet werd behandeld. Een significant verschil werd gezien in het optreden van PTS (26% in groep 1 versus 49% in groep 2), gemeten met de villaltaschaal. De controlegroep werd niet behandeld met een placebo, wat de resultaten van de villaltaschaal (deels subjectief) enigszins zou kunnen hebben beïnvloed. Positieve punten van deze studie zijn de snelle start van therapie na diagnose en de patiëntaantallen.

Figuur 1. Pubmed, dd april 2015.



In de studie van Partsch et al. (2004) werd het effect van compressietherapie direct na een DVT onderzocht.¹⁶ 37 patiënten werden ingedeeld in 3 groepen: in groep 1 kregen patiënten TEK AG gedurende 9 dagen en werd mobilisatie gestimuleerd; de patiënten uit groep 2 kregen niet-elastische zwachtels AD + zwachtels aan het bovenbeen en mobilisatie werd gestimuleerd. Hierop volgend droegen 13 van de 26 patiënten (uit groep 1 en 2) TEK gedurende circa 2 jaar. In groep 3 kregen patiënten gedurende 9 dagen bedrust zonder TEK. Hierop volgend kregen 8 van

de 11 patiënten TEK gedurende 2 jaar. Significant meer patiënten in de groep met bedrust en zonder TEK ontwikkelden een PTS (1 en 2: 54% mild-matige PTS versus 3: 82% mild-matige PTS). Een goed punt aan deze studieopzet is de start van de behandeling direct na het DVT. Een nadeel is de kleine patiëntaantallen en het feit dat groep 1 en 2 bij elkaar zijn gevoegd. Bovendien is de behandeling die is uitgevoerd tussen 9 dagen en 2 jaar post-DVT niet gecontroleerd uitgevoerd, dus men heeft onder andere de therapietrouw niet kunnen meten. De

Tabel 1. Kritische beoordeling.

Artikel	Study design	n	Onderzoekspopulatie	Therapie	FU	Effect
Brandjes ³ 1997	RCT	194	St na DVT Start therapie: 2-3 wkn post DVT	1: TEK (30-40 mmHg) AD 2: Geen TEK (therapieduur ≥2jr)	≥5 jr	1: 20% mild, 11% ernstig PTS 2: 47% mild, 23% ernstig PTS Villaltaschaal, sign verschillend
Ginsberg ¹ 2001	RCT	47	St na 1e proximale DVT + obj. veneuze valvulaire incompetentie (fotoplethysmografie en doppler) Start therapie: 12 mnd post DVT	1: TEK (20-30 mmHg) 2: Placebo TEK (therapieduur 1.4-4.6 jr)	1.4-4.6 jr	1: 0% PTS 2: 4% PTS Ginsbergcriteria, niet sign verschillend
Prandoni ⁴ 2004	RCT Enkel blind	180	St na 1e sympt. proximale DVT Start therapie: 5-10 dgn post DVT	1: TEK (30-40 mmHg - confectie) 2: Geen TEK (therapieduur 2jr)	jr	1: 26% PTS 2: 49% PTS wv severe PTS: 3,5% vs 12% Villaltaschaal, sign verschillend
Partsch ¹⁶ 2004	RCT	37	St na proximale DVT Start therapie: 1e dag diagnose DVT	1: mobilisatie, TEK AG 9 dgn (2: of niet-elastische zwachtels AD + zwachtel bovenbeen), daarna 13/26 TEK 2 jr 3: bedrust zonder TEK 9 dgn, daarna 8/11 TEK 2 jr	2 jr	1 en 2: 54% mild-matige PTS 3: 82% mild-matige PTS Villaltaschaal, sign verschillend
Aschwanden ⁵ 2008	RCT	169	St na 1e of recurrent proximale DVT Start therapie: 6 mnd post DVT (0-6 mnd: allen TEK (26-36 mmHg))	1: TEK (26-36 mmHg - confectie) AD 2: Geen TEK (therapieduur gemiddeld 3,2jr)	3.2 jr (2.5m-7 jr)	1: 13% PTS (CEAP 4) 2: 20% PTS (CEAP 4) CEAP-classificatie, niet sign verschillend
Jayaraj ¹⁷ 2014	RCT	69	St na 1e acute proximale DVT Start therapie: < 48 uur na diagnose	1: TEK (30-40 mmHg) AD 2: Geen TEK (therapieduur 2jr)	2 jr	Na 1 en 3 mnd sign minder PTS in TEK groep Na 6 en 12 mnd geen sign verschil meer Villalta- en VCSS-schaal
Kahn ¹⁸ 2014	Multicenter RCT	806	St na 1e sympt. proximale DVT Start therapie: binnen 2 wkn post DVT	1: TEK (30-40 mmHg) 2: Placebo TEK (<5 mmHg) (therapieduur 2jr)	2 jr	1: 14% en 53% PTS 2: 13% en 52% PTS Ginsbergcriteria + Villaltaschaal, niet sign
Ten Cate ¹⁹ 2014	Multicenter RCT Enkel-blind	803	St na 1e sympt. proximale DVT Start therapie: 2-6 wkn post DVT	1: TEK (40 mmHg) 2 jr 2: afhankelijk van Villalta score - TEK (40 mmHg) 6 mnd - TEK (40 mmHg) 12 mnd - TEK (40 mmHg) 2 jr	2 jr	% PTS Resultaten verwacht in jan 2017

FU follow-up; RCT randomized controlled trial; DVT diepe veneuze trombose; TEK therapeutisch elastische kousen; PTS posttrombotisch syndroom; CEAP Clinical Etiology Anatomy Pathophysiology (Porter 1995); VCSS Venous Clinical Severity Score

Ginsbergcriteria: ipsilaterale pijn en zwelling, gedurende ten minste 1 maand met typisch karakter (erger aan het einde van de dag of met lang staan/zitten, verbetering na nachtrust of been elevatie) en objectief aangetoonde klepinsufficiëntie (doppler of plethysmografie)
Villaltaschaal: 5 symptomen (pijn, krampen, zwaar gevoel, tintelingen, jeuk) door patiënt te scoren op een schaal van 0 (absent) tot 3 (severe); 6 fysische symptomen (pretibiaal oedeem, induratie, hyperpigmentatie, pijn bij kuit compressie, veneuze ectasiën en roodheid) door observer te scoren. PTS wordt gedefinieerd door een score ≥ 5 of een veneus ulcus (verdere classificatie 5-9 milde PTS; 10-14 matige PTS; ≥ 15 of veneus ulcus ernstige PTS).

Tabel 2. Villaltaschaal.

Subjectieve/patiëntcriteria	
	Pijn
	Zwaar gevoel
	Kramp
	Jeuk
	Tintelingen
Objectieve/observercriteria	
	Pretibiaal oedeem
	Induratie
	Hyperpigmentatie
	Veneuze ectasieën
	Pijn bij kuitcompressie
	Roodheid

Score: van 0 (afwezig) tot 3 (ernstig). Indien er sprake is van een veneus ulcus wordt ongeacht de score ernstige PTS gediagnosticeerd.

studie suggereert in ieder geval dat veneuze compressie voornamelijk in het begin van belang zou zijn.

Aschwanden et al. (2008) includeerden 169 patiënten 6 maanden na een eerste of een recidief proximale DVT.⁵ Patiënten kregen gedurende gemiddeld 3 jaar TEK (26-36 mmHg) AD of geen TEK. De eerste 6 maanden kregen alle patiënten TEK (26-36 mmHg). In de TEK-groep kwam iets minder vaak PTS voor, echter niet significant verschillend (13% versus 20%). Het voorkomen van PTS is in beide groepen relatief laag, mogelijk door de compressie-therapie van de eerste 6 maanden. In de interventiegroep waren overigens meer patiënten geïncludeerd met een recidief DVT dan in de controlegroep (18 versus 13). Dit zou de uitkomst voor een deel kunnen beïnvloeden, aangezien een recidief DVT een risicofactor is voor het ontstaan van het PTS.⁴

In 2014 beschreven Jayaraj et al. een RCT met 69 patiënten met een DVT waarbij binnen 48 uur na de diagnose gerandomiseerd werd tussen 2 jaar TEK of geen TEK.⁷ Bij de follow-up van 1 en 3 maanden werd significant minder PTS gezien in de TEK-groep. Op 6 en 12 maanden werd echter geen significant verschil meer gezien tussen de 2 groepen. Opvallend is dat de cumulatieve incidentie van PTS na 2 jaar in deze studie (65-80%) erg hoog was vergeleken met de uitkomsten van andere studies. De auteurs beschrijven een compliance van 80% na 6 maanden en van 60% na 2 jaar. Het is onduidelijk of dit gaat om de hoeveelheid patiënten of om de hoeveelheid tijd dat de geïncludeerde patiënten hun therapeutische kousen droegen. Enkele nadelen van deze studie zijn de kleine patiëntaantallen en het hoge gehalte lost-to-follow-up.

In hetzelfde jaar beschreven Kahn et al. (2014) een RCT waarbij 806 patiënten na een eerste symptomatische proximale DVT binnen 2 weken na diagnose werden ingedeeld voor een behandeling met 1. TEK (30-40 mmHg) of 2. placebo TEK (<5 mmHg)

gedurende 2 jaar.¹⁸ Beoordeling met zowel de ginsbergcriteria als met de villaltaschaal leverde geen significant verschil op tussen het percentage PTS in de 2 groepen (Ginsberg 14% versus 13%; Villalta 53% versus 52% PTS). Deze RCT heeft een aantal sterke punten, namelijk de hoeveelheid patiënten en het gebruik van een placebo. Opvallend is de hoge incidentie PTS in beide groepen en de matige therapietrouw; na 2 jaar droeg nog maar 56% de kousen 3 of meer dagen per week, terwijl dit percentage in de eerdere onderzoeken duidelijk hoger lag. De auteurs hebben in een subanalyse gekeken naar de groep patiënten die de TEK meer zou dragen (dagelijks) en dit leidde niet tot een verminderd aantal patiënten met PTS. Deze data worden echter niet weergegeven.

Ten slotte heeft Ten Cate et al. (2014) een artikel gepubliceerd waarin het protocol van een lopende RCT wordt omschreven.¹⁹ In deze studie wordt het effect van compressietherapie op de preventie van PTS na een DVT onderzocht. Patiënten worden gerandomiseerd in twee groepen: de conservatieve behandeling (TEK gedurende twee jaar) of een individueel afgestemde behandeling. In deze experimentele groep wordt de duur van het dragen van de therapeutische elastische kousen per individu afgestemd. Afhankelijk van de villaltascore worden patiënten volgens drie scenario's behandeld:

1. De villaltascore is bij zowel de drie- als zes maanden follow-up ≤ 4 . De patiënt mag na zes maanden stoppen met het dragen van de TEK.
2. De villaltascore is ≥ 5 met drie maanden en ≤ 4 tijdens de zes maanden follow-up. De patiënt wordt geadviseerd de TEK tot twaalf maanden post-DVT te continueren. Indien de villaltascore opnieuw ≤ 4 is, mag patiënt de TEK staken.
3. De villaltascore is zowel bij de drie als zes maanden follow-up ≥ 5 , patiënt wordt geadviseerd gedurende twee jaar de TEK te dragen.

De primaire uitkomstmaat is het percentage patiënten met PTS na twee jaar. Het PTS wordt gediagnosticeerd als de villaltascore ≥ 5 bij twee opeenvolgende follow-upcontroles, ten minste drie maanden uit elkaar. In een eerdere prospectieve cohortstudie van Ten Cate et al. (2010) werd deze individuele behandeling al onderzocht.²⁰ De auteurs concludeerden dat patiënten met een laag risico op het ontwikkelen van PTS zes maanden na een DVT onderscheiden kunnen worden van hoogrisicopatiënten. Patiënten met een villaltascore ≤ 4 tijdens de drie en zes maand follow-up en afwezigheid van reflux, konden de TEK staken. Incidentie van PTS in de hele groep was 21%, dat niet hoger is dan eerder gepubliceerde data.

DISCUSSIE

Preventie van het PTS na een DVT is van belang voor de kwaliteit van leven van de patiënt, maar ook voor sociaaleconomische aspecten. Sinds de studie van Brandjes et al. (1997) zijn therapeutische kousen de standaardtherapie.³ Deze behandeling



kan de patiënt echter ongemak geven en is redelijk kostbaar, om die reden is onderzoek naar het daadwerkelijk effect van belang. Sinds 1997 zijn er verschillende gerandomiseerde trials gepubliceerd over compressietherapie in de preventie van PTS na een DVT. De data van deze studies zijn niet precies met elkaar vergelijkbaar en hebben verschillende uitkomsten. Dit komt allereerst doordat er verschillende definities zijn voor PTS met verschillende scoresystemen. Daarnaast worden er verschillende vormen van compressie gebruikt en verschilt het moment van start en eind van de therapie. Ten slotte, wordt er slechts in enkele studies gebruikge- maakt van een placebo.

Brandjes et al. (1997), Prandoni et al. (2004) en Partsch et al. (2004) rapporteren allen een positief effect van TEK.^{3,4,16} De tijdsinterval tussen het DVT en het starten van TEK zou hierbij van belang kunnen zijn. In deze drie studies werd vroeg gestart met compressietherapie (binnen 2-3 weken; binnen 5-10 dagen; de eerste dag). Ginsberg (2001) (die geen effect zag van een TEK) randomiseerde de patiënten twaalf maanden na DVT, dit zou de resultaten beïnvloed kunnen hebben.¹ In de studie van Aschwanden (2008) (waarbij geen verschil werd gevonden) werden alle patiënten de eerste zes maanden behandeld met TEK, pas daarna werd een onderscheid gemaakt.⁵ Eerder is beschreven dat compressietherapie voornamelijk de eerste zes maanden van belang zou zijn.²⁰ Ook Kahn et al. (2014) vonden geen verschil tussen patiënten met TEK en met placebo.¹⁸ De percentages PTS in deze twee studies zijn vergelijkbaar met het percentage PTS in de controlegroepen van bijvoorbeeld Brandjes et al. (1997) en Prandoni et al. (2004).^{3,4} Dit suggereert dat mogelijk door de lage therapie- trouw het effect van de compressie in de experimentele groep niet voldoende is geweest. Ook in de studie van Jayaraj et al. (2014) werd geen verschil gevonden en lag het incidentiecijfer van PTS hoog.¹⁷

AANBEVELING

Gezien de tegenstrijdige uitkomsten, kan het volgende advies gevolgd worden: patiënten na een DVT kunnen behandeld worden met een TEK III voor in ieder geval twaalf maanden. Indien er bij controle twaalf maanden na het DVT geen klachten van PTS zijn (volgens de villaltaschaal), kan geprobeerd worden de kousen af te bouwen. Zo nodig kan meting van reflux middels duplex plaatsvinden. Als patiënten wel klachten vertonen, zijn er naar onze mening op dit moment te veel tegenstrijdige uitkomsten om de kousen niet te adviseren. Op individueel niveau kan verder de duur van de compressietherapie afgestemd worden. In januari 2017 kunnen de resultaten van de studie van Ten Cate et al. worden verwacht, hierin wordt het effect van compressietherapie op PTS, maar ook de duur van de behandeling onderzocht.¹⁹ Overigens verscheen kort na het verrichten van deze CAT (critically appraised topic) een beschrijvend

artikel over de waarde van compressietherapie na DVT bij preventie en behandeling van het PTS.²¹ De auteur beschrijft dat het wetenschappelijke bewijs voor de preventieve werking van elastische compressietherapie op het ontstaan van PTS niet eenduidig is, maar vindt het op dit moment prematuur om compressietherapie bij een DVT af te schaffen.

Bij navraag in den lande werd het volgende geadviseerd: patiënten na een DVT gedurende zes maanden behandelen met een klasse 2-3 AD TEK. Bij controle zes maanden na het DVT kan de rekanalisatie middels duplexonderzoek worden gecontroleerd. Indien deze voldoende is, kan de compressietherapie achterwege worden gelaten. Hierbij wordt wel geadviseerd te blijven controleren op oedeem als maat voor decompensatie. Vervolgens kan op individueel niveau de duur van de compressietherapie afgestemd worden (dr. K.P. de Roos, mondelinge communicatie).

Wij zullen bovengenoemde adviezen aanbieden aan de richtlijnwerkgroep van de NVDV voor een eenduidig advies.

LITERATUUR

- Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, et al. Prevention and treatment of postphlebitic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001;161:2105-9.
- Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C, on behalf of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* 2009;7:879-83.
- Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
- Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:249-56.
- Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2008;47:1015-21.
- Bond RT, Cohen JM, Comerota A, Kahn SR. Surgical treatment of moderate-to-severe post-thrombotic syndrome. *Ann Vasc Surg* 2013;27:242-58.
- Pierson S, Pierson D, Swallow R, Johnson G., Jr Efficacy of graded elastic compression in the lower leg. *JAMA* 1983;249:242-3.
- Jones NA, Webb PJ, Rees RI, Kakkar VV. A physiological study of elastic compression stockings in venous disorders of the leg. *Br J Surg* 1980;67:569-72.
- www.nvdv.nl
- www.oncoline.nl
- www.nhg.org/richtlijnen-praktijk
- Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, et al; Canano Investigators. Thigh-length versus below-knee compression

- elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood* 2012;119:1561-5.
13. Blättler W, Partsch H. Leg compression and ambulation is better than bed rest for the treatment of acute deep venous thrombosis. *Int Angiol* 2003;22:393-400.
 14. Roumen-Klappe EM, Heijer M den, Rossum J van, et al. Multilayer compression bandaging in the acute phase of deep-vein thrombosis has no effect on the development of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27:400-5.
 15. Arpaia G, Cimminiello C, Mastrogiacomo O, de Gaudenzi E. Efficacy of elastic compression stockings used early or after resolution of the edema on recanalization after deep venous thrombosis: the COM.PRE Trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:131-7.
- De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

Vraag: Zorgt de toepassing van compressietherapie na een diepveneuze trombose voor preventie van het posttrombotisch syndroom?

Domein: patiënten met een diepe veneuze trombose

Determinant: compressietherapie (therapeutisch elastische kousen)

Outcome: incidentie posttrombotisch syndroom

TREFWOORDEN

DVT – compressietherapie – posttrombotisch syndroom

KEYWORDS

DVT – compression therapy – post trombotic syndrome

Fumaraten en progressieve multifocale leuko-encefalopathie

J.G. van der Schroeff¹, A. Hansma², B. Thio³

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Bronovo, Den Haag

² Internist n.p., Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, 's-Hertogenbosch

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. Jan Gerrit van der Schroeff

E-mail: jg.van.der.schroeff@gmail.com

Dimethylfumaraat wordt sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw in Nederland gebruikt bij de behandeling van psoriasis, veelal gecombineerd met zouten van monoethylfumaraat.

Aanvankelijk werd het alleen in onderzoeksverband gebruikt. Het onderzoek naar de effectiviteit en de bijwerkingen van de fumaarzuurtherapie werd uitgevoerd aan het VUmc (Amsterdam) en het LUMC (Leiden).^{1,2} Er werd een gunstig therapeutisch effect aangetoond en sindsdien werd deze behandeling op ruimere schaal toegepast. De oorspronkelijke samenstelling van de tabletten heeft in de loop der tijd in Nederland een verandering ondergaan. Tegenwoordig wordt gebruikgemaakt van tabletten die uitsluitend dimethylfumaraat bevatten of een combinatie van dimethylfumaraat

en calcium-monoethylfumaraat. De preparaten worden in Nederland als apotheekbereidingen geproduceerd. Het combinatiepreparaat dimethylfumaraat/calcium-monoethylfumaraat en een dimethylfumaraatpreparaat worden geproduceerd door GMP Apotheek De Magistrale Bereider (Capelle aan den IJssel). Het preparaat dimethylfumaraat (Psorinovo®) wordt geproduceerd door GMP Apotheek Mierlo-Hout (Helmond). Fumaraten zijn in Nederland niet geregistreerd voor de behandeling van psoriasis en worden niet vermeld in het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

In navolging van Nederland werd de behandeling vervolgens in Duitsland geïntroduceerd en op grote schaal toegepast bij patiënten met psoriasis. In Duitsland werd in 1994 een geneesmiddel geregistreerd dat is samengesteld uit dimethylfumaraat en de calcium-, magnesium- en zinkzouten van monoethylfumaraat (Fumaderm® initial en Fumaderm®).

De effectiviteit van de fumaarzuurtherapie werd overtuigend aangetoond en de behandeling is opgenomen in de Nederlandse en Europese richtlijnen voor psoriasis.^{3,4}

Sinds enkele jaren wordt dimethylfumaraat (Tecfidera®) ook gebruikt bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose. In 2014 werd het geneesmiddel voor deze indicatie geregistreerd in Europa.

De meest voorkomende bijwerkingen van orale behandeling met fumaraten zijn flushing, maagklachten, misselijkheid, diarree en vermoeidheid.^{5,6} Bij laboratoriumonderzoek kunnen de volgende afwijkingen worden geconstateerd: lymfopenie, leukopenie, passagère eosinofilie, stijging van leverenzymen, stijging van creatinine en proteïnurie.^{5,6} In het verleden werd bij enkele patiënten een acute nierinsufficiëntie vastgesteld, waarschijnlijk ten gevolge van overdosering.⁷

Sinds 2013 zijn dertien gevallen gepubliceerd en/of gemeld bij nationale centra voor geneesmiddelenbewaking en het World Health Organization (WHO) collaborating center for international drug monitoring UMC (Uppsala Monitoring Centre te Zweden) betreffende progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten die vanwege psoriasis werden behandeld met dimethylfumaraat of dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®).

GEPUBLICEEERDE CASUÏSTIEK

Casus 1

Ermis et al. beschreven een 74-jarige man die van 2007 tot 2010 oraal werd behandeld met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®).⁸ Hij gebruikte dagelijks twee tabletten van 120 mg dimethylfumaraat/95 mg monoethylfumaraat. Voordien werd hij behandeld met lokale corticosteroiden, acitretine en methotrexaat. In 2010 ontwikkelde hij een progressieve sensorische afasie. Op grond van MRI-onderzoek, neuropathologisch onderzoek van hersenbiopten en de aanwezigheid van John Cunningham (JC)-virus in hersenweefsel en liquor werd de diagnose PML gesteld.

Bij laboratoriumonderzoek werd een ernstige lymfocytopenie vastgesteld (laagste waarde $0,28 \times 10^9/l$), die bleek te bestaan sinds een jaar na aanvang van de behandeling met fumaraten. Andere oorzaken van immuundeficiëntie en de mogelijkheid van een maligniteit werden uitgesloten. De patiënt werd behandeld met mefloquine en mirtazapine. Na het staken van het gebruik van de fumaraten trad een inflammatoir immuunreconstitutieyndroom (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) op, dat werd behandeld met methylprednisolon. Uiteindelijk verbeterde de conditie van de patiënt, ondanks dat er nog een duidelijke sensorische afasie persisteerde.

Casus 2

Van Oosten et al. publiceerden de ziektegeschiedenis van een 42-jarige vrouw die vanwege psoriasis sedert 2007 oraal werd behandeld met dimethylfumaraat (Psorinovo®), in een dagelijkse dosis van 420 mg.⁹ In 2012 ontwikkelde zich een rechtszijdige hemiparese. Aan de hand van MRI-onderzoek van de hersenen en de aanwezigheid van JC-virus in de liquor cerebrospinalis werd de diagnose PML gesteld. Er was sprake van een lymfocytopenie ($200/mm^3$; normaal $600-2900/mm^3$), die zich na het starten van de behandeling met dimethylfumaraat bleek te hebben ontwikkeld.

De behandeling met dimethylfumaraat werd gestaakt en zij werd behandeld met mefloquine en mirtazapine. Vervolgens ontwikkelde zich een IRIS, dat redelijk voorspoedig werd behandeld met methylprednisolon.

Casus 3

In een korte beschrijving maakten Buttman en Stoll melding van een 61-jarige vrouw, die van 2006 tot 2009 continu werd behandeld met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®) vanwege psoriasis.¹⁰ In 2009 werd PML vastgesteld en behandeld. Vroeg tijdens de behandeling met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat ontwikkelde zich een lymfocytopenie (laagste waarde $445/mm^3$). De dosis dimethylfumaraat/monoethylfumaraat werd in verband hiermee verlaagd. De patiënte herstelde van de PML, met geringe tot matige restverschijnselen.

In 2005 was bij haar pulmonale sarcoïdose vastgesteld, waarvoor zij werd behandeld met prednisolon en methotrexaat. Deze behandeling veroorzaakte geen lymfocytopenie.

De auteurs waren van mening dat alhoewel bij deze patiënte andere risicofactoren voor de ontwikkeling van PML aanwezig waren, dimethylfumaraat/monoethylfumaraat een aanvullende causale rol zou kunnen hebben gespeeld.

Casus 4

Stoppe et al. publiceerden over het ontstaan van PML bij een man die vanaf 2007 vanwege psoriasis werd behandeld met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®).¹¹ Eerder werd hij behandeld met lokale corticosteroiden en sporadisch met orale corticosteroiden, met vitamine D₃-preparaten, UVB-lichttherapie en acitretine. Vanaf 2006 werd hij behandeld met efalizumab, maar deze behandeling werd in 2007 gestaakt in verband met een melanoom. In 2010 werd hij door de neuroloog onderzocht wegens een spraakstoornis, een onstabiel looppatroon en een progressieve afname van de linkszijdige coördinatie.

Bij lichamelijk onderzoek werden linkszijdige ataxie en dysartrie vastgesteld, zonder motorische, sensorische of cognitieve beperkingen. Door middel van MRI-onderzoek van de hersenen en het aantonen van JC-virus in de liquor werd de diagnose PML gesteld. Er was sprake van een lymfopenie (laagste waarde $< 600/\mu l$, normaal $1200-3500/\mu l$), deficiëntie van CD4⁺-T-cellen en een verlaagd IgG. Maligniteiten, een hiv-infectie en tuberculose werden uitgesloten. De lymfocytopenie werd beschouwd als een gevolg van behandeling met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat.

Na staken van dimethylfumaraat/monoethylfumaraat werd hij behandeld met mirtazapine en mefloquine. De conditie van de patiënt toonde vervolgens verbetering.

De auteurs waren van mening dat de door fumaraten geïnduceerde lymfocytopenie waarschijnlijk een belangrijke rol heeft gespeeld bij het ontstaan van PML. Van efalizumab is bekend dat het PML kan

veroorzaken, maar meestal pas drie jaar na aanvang van behandeling. Het is mogelijk dat de voorafgaande behandeling met efalizumab een latente infectie met JC-virus heeft geactiveerd en dat vervolgens de door dimethylfumaraat/monoethylfumaraat veroorzaakte CD4⁺-T-celdeficiëntie het ontstaan van PML heeft bevorderd.

Casus 5

Recent werd een casus beschreven betreffende een 69-jarige man met een langzaam progressieve rechter hemiparese en afasie gedurende ongeveer zes maanden, die sinds bijna vijf maanden werd behandeld met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®) in verband met psoriasis.¹² De patiënt had tevoren geen andere immunosuppressieve therapie ontvangen. Na verergering van de symptomen werd uiteindelijk de diagnose PML gesteld. Daarnaast was er toxische beenmergschade en een verhoogde kappa-lichteketenexcretie in de urine zonder aanwijzingen voor een plasmacytoom. Opvallend was, zoals de auteurs dit aangaven, dat er ten tijde van de diagnose PML geen sprake leek te zijn geweest van pre-existente leukopenie, en slechts een matige lymfopenie (graad 2:724-738 cellen/ μ l). In de periode daarna werd de dimethylfumaraat/monoethylfumaraat gestopt en behandeling met mirtazapine, mefloquine en levetiracetam gestart. Een maand later ontwikkelde de patiënt een milde IRIS, waarvoor hij werd behandeld met methylprednisolon. Nadien verbeterde het klinische beeld van de patiënt.

MELDINGEN

Bij meldingen aan nationale centra voor geneesmiddelenbewaking, zoals Bijwerkingencentrum Lareb in Nederland, kunnen alle vermoedens van bijwerkingen worden gemeld, door patiënten, zorgverleners of andere betrokkenen. Het is belangrijk in gedachte te houden dat een oorzakelijk verband tussen een verschijnsel en een geneesmiddel niet altijd vaststaat. De meldingen van de nationale centra worden doorgegeven aan het WHO collaborating center UMC. Ook in deze database kunnen de meldingen afkomstig zijn van verschillende bronnen en kan de mate van waarschijnlijkheid van het oorzakelijk verband wisselen.

Casus 6

In 2014 ontving Bijwerkingencentrum Lareb een melding van PML bij een 64-jarige vrouw die vanwege psoriasis gedurende twee jaar werd behandeld met dimethylfumaraat (Psorinovo®) in een dosering van driemaal daags 240 mg. De overige medicatie bestond uit rizatriptan en lokaal betamethasonpropionaat/calcipotriol. Andere oorzaken van PML werden uitgesloten. Zij had nooit een systemische immunomodulerende behandeling ondergaan. De behandeling met dimethylfumaraat werd gestaakt en zij werd behandeld met corticosteroiden, mefloquine en mirtazapine. De diagnose PML werd bevestigd door (post mortem) aangetoond JC-virus in hersenweefsel en liquor. Er was geen sprake van langdurige of ernstige lymfopenie. Het laagst geme-

ten aantal lymfocyten bedroeg $0,8 \times 10^9/l$. De vrouw is overleden ten gevolge van PML en een IRIS. Recent werd deze casus ook elders gepubliceerd.¹³

Eerder had Bijwerkingencentrum Lareb een melding van een andere casus ontvangen van PML bij dimethylfumaraat (Psorinovo®) die ook in de literatuur werd beschreven (zie casus 2).⁹

Casus 7-13

In de database van het UMC zijn daarnaast elf gevallen van PML uit Duitsland opgenomen die in verband worden gebracht met het gebruik van dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®).¹⁴ Op grond van de ons beschikbare gegevens is het waarschijnlijk dat drie van deze patiënten reeds in de literatuur werden beschreven¹⁰⁻¹² en dat één melding een dubbelmelding betrof.

Resterende meldingen

Een samenvatting van de zeven resterende meldingen betreffende dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®) op grond van de ons beschikbare gegevens, ten opzichte van de literatuur, wordt hieronder beschreven:

Alle meldingen betroffen PML met als verdacht geneesmiddel dimethylfumaraat/monoethylfumaraat, met de indicatie psoriasis, en één melding waarbij de indicatie onbekend was. De meldingen betroffen zes mannen en één vrouw. De leeftijden varieerden van 47 jaar tot en met 71 jaar, de gemiddelde leeftijd was 60 jaar. Bij één patiënt was de leeftijd onbekend. De gebruiksduur die werd vermeld varieerde van twee tot negen jaar en was bij vier patiënten niet bekend. Een andere factor, die een rol kan hebben gespeeld bij het ontstaan van PML, werd bij één patiënt vermeld. Dit betrof het gebruik van cyclofosfamide. Bij deze patiënt werd dimethylfumaraat/monoethylfumaraat vijf maanden voor het ontstaan van PML gestopt, waarna werd gestart met cyclofosfamide. PML is een bekende bijwerking van cyclofosfamide.¹⁵

Bij twee patiënten werd ook lymfopenie als bijwerking vermeld. De aantallen lymfocyten bij de andere patiënten werden niet vermeld in de UMC-database. Bij twee patiënten werd tevens IRIS als reactie vermeld.

Twee patiënten overleden; één van deze patiënten betrof de patiënt die tevens cyclofosfamide had gebruikt. Eén van de patiënten was hersteld met restverschijnselen. Van de andere patiënten vermeldde de database dat zij op het moment van melden niet waren hersteld.

Casus 14

In november 2014 werd er vanuit de U.S. Food and Drug Administration (FDA) melding gemaakt van PML bij een patiënte die dimethylfumaraat (Tecfidera®) gebruikte in verband met multiple sclerose.¹⁶ Deze patiënte is overleden. De auteurs gaven aan dat dit tot dusverre de enige bevestigde casus van PML bij gebruik van dimethylfumaraat

(Tecfidera®) was. Deze patiënte had meer dan vier jaar dimethylfumaraat gebruikt. Voorafgaand aan de ontwikkeling van PML had de patiënte een erg laag aantal lymfocyten in het bloed. De auteurs van het bericht gaven aan dat het onbekend was of het lage aantal lymfocyten bij deze patiënte heeft bijgedragen in de ontwikkeling van de PML, en dat het onbekend is of een laag aantal lymfocyten een risicofactor is voor de ontwikkeling van PML bij patiënten die met dimethylfumaraat (Tecfidera®) worden behandeld.

BESCHOUWING

PML is een ernstige, levensbedreigende hersenaandoening, die wordt veroorzaakt door het JC-virus. Bij meer dan 80% van de volwassenen zijn antilichamen tegen het JC-virus aantoonbaar.¹⁷ Waarschijnlijk als gevolg van reactivatie kan het bij veel mensen latent aanwezige virus PML veroorzaken.¹⁸

De meest voorkomende oorzaken van reactivatie zijn hematologische maligniteiten, inflammatoire ziekten zoals sarcoidose, infectie met hiv, immunosuppressieve therapie en behandeling met immunomodulerende geneesmiddelen zoals monoklonale antilichamen (natalizumab, efalizumab, rituximab).¹⁸

Als gevolg van reactivatie kan het JC-virus zich in de hersenen verspreiden en demyelinisatie veroorzaken. De meest voorkomende symptomen zijn gedragsveranderingen, cognitieve stoornissen, motorische zwakte, loop-, visus-, spraak en coördinatiestoornissen, hoofdpijn en insulden.¹⁹

Indien de oorzaak van virusreactivatie niet kan worden weggenomen, leidt PML meestal tot het overlijden van de patiënt. Er is geen specifieke therapie beschikbaar voor de bestrijding van het virus.²⁰ In de praktijk worden mefloquine en mirtazapine soms gebruikt omdat zij theoretisch het JC-virus zouden kunnen remmen.^{21,22} Na staken van de immunosuppressieve of immunomodulerende therapie kan het IRIS optreden, hetgeen gepaard gaat met ernstige ziekteverschijnselen. Indien een patiënt PML overleeft, dan blijven meestal neurologische restverschijnselen bestaan.

In de dermatologie was PML tot voor kort een onbekende aandoening, maar sinds de intrede van de biologicals worden ook dermatologen met deze zeldzame aandoening geconfronteerd. Efalizumab werd aan het begin van deze eeuw geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis. In 2009 werd efalizumab van de markt gehaald wegens het optreden van PML bij enkele patiënten. PML werd bij deze patiënten geconstateerd na een behandelperiode van drie jaar.²³

Tot voor kort bestonden geen concrete aanwijzingen voor een verhoogd risico op het ontstaan van opportunistische infecties als gevolg van behandeling met fumaraten.

Sinds 2013 blijkt echter dat orale behandeling met fumaraten, dimethylfumaraat in het bijzonder, gepaard kan gaan met het ontstaan van PML. Reeds geruime tijd is bekend dat fumaraten een modulerend effect hebben op het immuunsysteem.²⁴

Regelmatig treedt tijdens de behandeling een lymfopenie op. Het blijkt hierbij te gaan om een vermindering van de CD4⁺- en CD8⁺-T-lymfocyten.²⁵ De oorzaak van de lymfopenie is nog niet geheel opgehelderd. Een mogelijk mechanisme is apoptose, zoals werd beschreven bij mestcellen.²⁶

Het is aannemelijk dat lymfopenie een oorzaak kan zijn van reactivatie van het JC-virus bij de patiënten die PML ontwikkelden tijdens behandeling met fumaraten. Echter, bij de door Lareb ontvangen casus betreffende dimethylfumaraat (Psorinovo®), die tevens werd gepubliceerd in de literatuur¹³ en een casus uit de literatuur betreffende dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®)¹² was geen sprake van een ernstige lymfopenie voorafgaand aan het ontstaan van PML.

Het ontstaan van PML bij patiënten met hiv-infectie of tijdens immunosuppressieve therapie wordt toegeschreven aan depletie van CD4⁺- en CD8⁺-lymfocyten in het bloed.¹⁸ Een specifieke CD8⁺-T-celrespons is noodzakelijk om het JC-virus onder controle te houden en CD4⁺-T-cellen zijn nodig om de CD8⁺-T-celrespons te onderhouden.¹⁸ Bij het ontstaan van PML als gevolg van behandeling met biologicals spelen waarschijnlijk andere mechanismen een rol.¹⁸

AANBEVELINGEN

Het ontstaan van PML als gevolg van behandeling met fumaraten lijkt vooralsnog zeer zeldzaam te zijn (veertien gevallen in dit artikel).

Onderrapportage is evenwel niet uitgesloten.

Extra waakzaamheid is geboden aangezien het een zeer ernstige aandoening betreft. Bij patiënten die vanwege psoriasis worden behandeld met fumaraten moet zoals gebruikelijk controle plaatsvinden op onder andere lymfopenie en leukopenie. Mogelijk kan lymfopenie een oorzakelijke rol spelen bij het ontstaan van PML.

In de NVDV richtlijn *Psoriasis 2011* en in de Europese richtlijn wordt aanbevolen de behandeling met fumaraten tijdelijk te staken of de dosis te verminderen indien het aantal circulerende lymfocyten minder dan $0,5 \times 10^9/l$ bedraagt of het aantal leukocyten minder dan $3 \times 10^9/l$.^{3,4} Het is van groot belang dat dit advies wordt opgevolgd.

Tijdens behandeling met fumaraten moet aandacht worden besteed aan het ontwikkelen van neurologische verschijnselen. De patiënten moeten hierover worden geïnformeerd. Als symptomen ontstaan die kunnen wijzen op PML, dan dient de behandeling te worden gestaakt en moet de patiënt worden verwezen naar de neuroloog.

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) zijn op de hoogte van het voorkomen van PML tijdens behandeling met fumaraten. In november 2014 schreef de fabrikant van dimethylfumaraat Tecfidera®, Biogen Idec, een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) met risico-informatie ten aanzien van dimethylfumaraat Tecfidera®.²⁷ Deze brief werd in overleg met het

Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA), het CBG en IGZ gestuurd naar alle neurologen (in opleiding) en verpleegkundig specialisten neurologie. Ook startte de EMA een procedure ten aanzien van eventuele verdere maatregelen met betrekking tot de geregistreerde toepassingen van de fumaraten (zoals beschreven in het openbare vergaderverslag van februari 2015).²⁸ Dit betreft een eventuele harmonisatie van een onderdeel van de *Summary of Product Characteristics* van dimethylfumaraat Tecfidera® en het in Duitsland geregistreerde dimethylfumaraat/monoethylfumaraat Fumaderm®, beoordeling van voorgestelde aanvullende studies, advisering ten aanzien van verdere risicominimaliserende maatregelen en frequentie van bloedbeeldcontrole, definiëring van cut-offwaarden en advisering ten aanzien van anti-JC-virus-antilichaamtests.

De niet-geregistreerde toepassing van het in Nederland magistraal bereide dimethylfumaraat (Psorinovo®) en dimethylfumaraat/monoethylfumaraat bij psoriasis valt onder toezicht van IGZ. Het is niet bekend of IGZ eventueel beperkende maatregelen overweegt ten aanzien van het gebruik van fumaraten.

Disclaimer: De mening en de conclusies van de auteurs komen niet noodzakelijkerwijs overeen met die van de verschillende nationale centra voor geneesmiddelenbewaking of het WHO collaborating center UMC.

LITERATUUR

- Nugteren-Huying WM, Schroeff JG van der, Hermans J, Suurmond D. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:311-2.
- Kolbach DN, Nieboer C. Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:769-71.
- <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Psoriasis-2011.pdf>
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1-70.
- Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149:363-9.
- Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis - a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:603-11.
- Roodnat JI, Christiaans MH, Nugteren-Huying WM, Schroeff JG van der, Chang PC. Acute nierinsufficiëntie bij patiënten behandeld met fumaarzuurresters wegens psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2623-6.
- Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013;368:1657-8.
- Oosten BW van, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013;368:1658-9.
- Buttmann M, Stoll G. Case Reports of PML in Patients Treated for Psoriasis (letter). *N Engl J Med* 2013;369:1080-2.
- Stoppe M, Thomä E, Liebert UG, et al. Cerebellar manifestation of PML under fumarate and after efalizumab treatment of psoriasis. *J Neurol* 2014;261:1021-4.
- Hoepner R, Faissner S, Klasing A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy during fumarate monotherapy of psoriasis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e85.
- Nieuwkamp DJ, Murk JL, Cremers CHP, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015;372:1474-6.
- WHO Global Individual Case Safety Reports database (VigiLyze). (version date: 2015, access date: 09-04-2015) <https://vigilyze.who-umc.org/#/Search> (access restricted).
- Schmedt N, Andersohn F, Garbe E. Signals of progressive multifocal leukoencephalopathy for immunosuppressants: a disproportionality analysis of spontaneous reports within the US Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:1216-20.

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

SAMENVATTING

Sinds 2013 werden veertien gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) gerapporteerd tijdens behandeling met fumaraten. In de meeste gevallen is een causaal verband aannemelijk. In dit artikel worden de gepubliceerde casus beschreven, en de gevallen die gemeld zijn bij de nationale centra voor geneesmiddelenbewaking en het World Health Organization (WHO) collaborating center for international drug monitoring UMC (Uppsala Monitoring Center te Zweden). PML is een ernstige aandoening en daarom is waakzaamheid geboden tijdens behandeling met fumaraten. Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze mogelijke bijwerking.

TREFWOORDEN

progressieve multifocale leuko-encefalopathie – fumaraten – dimethylfumaraat

SUMMARY

Since 2013 fourteen cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported during treatment with fumarates. In most cases a causal relation is plausible. In this article the published cases and the cases reported to national pharmacovigilance centers and the World Health Organization (WHO) collaborating center for international drug monitoring UMC (Uppsala Monitoring Centre in Sweden), are described. PML is a serious disease and therefore care should be taken when treating patients with fumarates. Patients should be informed about this possible adverse event.

KEYWORDS

progressive multifocal leukoencephalopathy – fumarates – dimethylfumarate

RICHTLIJN

Samenvatting richtlijn Hyperhidrosis Module botulinetoxine bij primaire axillaire hyperhidrosis

W.R. Veldkamp¹, M.T.W. Gaastra^{2*}

¹ Anios dermatologie, Amphibia ziekenhuis, Breda, des-tijds arts-onderzoeker Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie

² Dermatoloog, Centrum Oosterwal, Alkmaar en Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar en Den Helder

Correspondentieadres:
Wendelien Veldkamp
E-mail: wendelienveldkamp@gmail.com

Hyperhidrosis wordt gekenmerkt door hevig zweeten, meer dan noodzakelijk is voor de normale thermoregulatie. Meestal zijn handpalmen, voetzolen of axillae aangedaan. 3-16% van de bevolking heeft in meer of mindere mate last van hyperhidrosis.¹⁻³ Hyperhidrosis kan idiopathisch (primair) zijn of secundair, aan afwijkingen zoals metabole stoornissen, koortsende ziekten of aan medicatiegebruik. De ziekte kan onder andere leiden tot maceratie van de huid, maar de belangrijkste problemen die mensen hiervan ondervinden zijn beperking van het dagelijks functioneren, verminderde arbeidsproductiviteit en verstoring van persoonlijke relaties.⁴ Behandeling kan onder andere bestaan uit over the counter (OCT)-middelen als 24 uursdeodorant en zweetopnemende pads, en behandeling met aluminiumchlorideoplossing, miraDry, iontoforese, oxybutinine, botulinetoxine A (BTX A)-injecties, sympathectomie of suctiecurtatie. Dit artikel gaat alleen over de richtlijnmodule botulinetoxine bij primaire axillaire hyperhidrosis.

RICHTLIJN

De richtlijnmodule is geschreven aan de hand van de GRADE-methode, waarbij de methodologische kwaliteit van de beschikbare literatuur is beoordeeld. Gezien het een aandoening betreft waarbij subjectieve uitkomstmaten de ziekte-ernst bepalen, werden kwaliteit van leven, patiëntgerapporteerde ziekteac-

tiviteit en bijwerkingen meegenomen als uitkomstmaten.

Het behandeldoel bij hyperhidrosis is om een lagere subjectieve ziekteactiviteit en een hogere kwaliteit van leven te genereren, waarbij het streven is het zweeten terug te brengen tot een fysiologisch, sociaal aanvaardbaar niveau.

UITKOMST LITERATUURONDERZOEK

Er werden in totaal 12 dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde studies geïncludeerd met in totaal 1506 patiënten. De geteste doses liepen uiteen van 50-100U Botox en 100-250U Dysport. Deze doses werden afgezet tegen placebo⁵⁻¹¹, een andere dosis BTX A¹², of andere therapeutische mogelijkheden zoals 20% aluminiumchlorideoplossing¹³, suctiecurtatie¹⁴, BTX A in lidocaïne^{15,16} en iontophoresis van BTX A.¹⁷ Gezien de bilaterale aard van de aandoening en de lokale werking van BTX A heeft het merendeel van de studies gebruikgemaakt van een side-by-side studieprotocol.^{5,11,12,14-17}

BTX A-injecties leiden tot een klinisch significante hogere kwaliteit van leven gemeten met DLQI dan placebo.⁶ Tevens leidt BTX A tot een 3x hogere kans op een significante daling in subjectieve ziekteactiviteit dan placebo^{6,11}, gemeten met de *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* (HDSS, zie tabel 1). BTX A-injecties leiden in alle studies niet tot ernstige bijwerkingen. De bijwerkingen die vermeld zijn variëren van pijn tijdens de injectie¹⁵⁻¹⁷, jeuk¹¹ of een lokaal hematoom^{15,16} na de injectie. Ondanks de korte duur van de studies en de meestal kleine aantallen patiënten die meegenomen zijn in de studies, is de werkgroep van mening dat gezien de relatief milde bijwerkingen (zoals met name lokale hematomen) en de effectiviteit van het middel op axillaire hyperhidrosis, de baten van het gebruik van BTX bij axillaire hyperhidrosis opwegen tegen de lasten. Echter, of de diverse bijwerkingen (en injectiefrequentie en pijn) voor een individuele patiënt opwegen tegen de te ervaren effecten moet elke patiënt voor zich zelf bepalen. Overigens kan de injectiepijn

*Mede namens de overige werkgroepleden die de richtlijn hebben opgesteld: mw. drs. E.J. van Zuuren, mw. dr. M.E. Schram, mw. drs. S. van Hattem, mw. dr. L.L.A. Lecluse, mw. drs I.M.L. Majoie, dhr. dr. A.M. van Coevorden, mw. K. Weustink, dhr. dr. J.J.E. van Everdingen

mogelijk worden verlaagd door het gebruik van lidocaine in combinatie met fysiologisch zout als oplosser van het BTX A-poeder.^{15,16}

Aluminiumchlorideoplossing is het enige eerstelijns lokale, door de patiënt zelf aan te brengen middel in de behandeling van axillaire hyperhidrosis. Hierna volgen slechts tweede- dan wel derdelijnsmiddelen en -methodes. Aluminiumchloride geniet daarom ons inziens de voorkeur als eerstelijnsmiddel gezien de bereikbaarheid en het eenvoudige gebruik voor patiënten. Echter, de effectiviteit is significant lager dan die van BTX A-injecties en tevens levert het fors meer (lokale) bijwerkingen op dan BTX A-injecties.¹³ De tweede en derde lijns, grotendeels invasieve therapieën betreffen onder andere BTX A-injecties (al dan niet in combinatie met lidocaine), oxybutinine, iontoferese, suctieurettage en de sympatectomie en miraDry (bij gebrek aan vergelijkende studies niet meegenomen). Deze zullen meestal worden ingezet na het gebruik van aluminiumchloride, dus bij meer dan matig zweten. De werkgroep adviseert hiervoor de HDSS-score van 3 ('mijn zweten is nauwelijks dragelijk, en beïnvloedt meestal mijn dagelijkse activiteiten') of hoger aan te koppelen om dit te uniformeren.

Tabel 1. HDSS Nederlands*: „Hoe scoort u de ernst van uw hyperhidrosis?“

Score	Antwoord
1	Mijn zweten is valt niet op en beïnvloedt mijn dagelijkse activiteiten niet.
2	Mijn zweten is dragelijk, maar beïnvloedt regelmatig mijn dagelijkse activiteiten.
3	Mijn zweten is nauwelijks dragelijk en het beïnvloedt meestal mijn dagelijkse activiteiten.
4	Mijn zweten is ondragelijk en beïnvloedt altijd mijn dagelijkse activiteiten.

*deze Nederlandse versie van de HDSS-score is niet gevalideerd.

Van de andere behandelmethoden werd in deze literatuurevaluatie suctieurettage minder effectief bevonden dan BTX A-injecties met meer (milde) bijwerkingen.¹⁴ De subjectieve effectiviteit en verbetering in kwaliteit van leven van BTX A-iontoferese is niet onderzocht in vergelijking met die van BTX A-injecties; de bijwerkingen van beide behandelmethoden waren wel vergelijkbaar. Bij gebrek aan vergelijkende studies zijn de sympatectomie, oxybutinine en miraDry-behandeling door ons niet beoordeeld. Gezien de ten minste vergelijkbare werkzaamheid, het reversibele aspect, het relatieve gebruiksgemak en de weinige bijwerkingen van behandeling middels BTX-injecties met een groot aantal van deze andere behandelopties, is de werkgroep van mening dat BTX-injecties overwogen moeten worden bij patiënten met ernstige idiopathische axillaire hyperhidrosis (een HDSS-score van 3 of hoger). Bij het uitvoeren van de behandeling gaat de voorkeur uit naar 50 units Botox of 150 units Dysport per axilla (NB. De definitie van de units van beide fabrikanten verschillen). Hierbij verdient het de aanbeveling om het hyperhidrotische gebied zichtbaar te maken met de jodiumzetmeeltest, aangezien dit

gebied zich ook buiten het behaarde huiddeel kan bevinden.

LITERATUUR

1. Augustin M, et al. Prevalence and Disease Burden of Hyperhidrosis in the Adult Population. *Dermatol* 2013;227:10-1.
2. Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. *J. Dermatol* 2013;40:886-90.
3. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241-8.
4. Hamm H, et al. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. *Dermatol. Basel Switz* 2006;212:343-53.
5. Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001;344:488-93.
6. Lowe NJ, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a 52-week multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:604-11.
7. Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2002;147:1218-26.
8. Naumann MK, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol* 2003;139:731-6.
9. Naumann MK, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomized, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *Br Med J* 2001;323:596-9.
10. Odderson IR. Long-term quantitative benefits of botulinum toxin type A in the treatment of axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2002;28:480-3.
11. Schneider P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1999;140:677-80.
12. Heckmann M, Plewig G. Low-dose efficacy of botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis: a randomized, side-by-side, open-label study. *Arch Dermatol* 2005;141:1255-9.
13. Flanagan KH, King R, Glaser DA. Botulinum toxin type a versus topical 20% aluminum chloride for the treatment of moderate to severe primary focal axillary hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol* 2008;7:221-7.
14. Ibrahim O, et al. The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrosis: a randomized control trial. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:88-95.
15. Gulec AT. Dilution of botulinum toxin A in lidocaine vs. in normal saline for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a double-blind, randomized, comparative preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:314-8.

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Superficiële granulomateuze pyoderma

P.P.M. van Lümig¹, W.A.M. Blokk², H.H.J. Bavelaar³, T.J. Groeneveld¹, M.C.A. Polderman⁴,
M.M.B. Seyger⁵

- ¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
- ² Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen
- ³ Aios Medische Microbiologie, afdeling Medische Microbiologie, Radboudumc, Nijmegen
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:
Paula van Lümig
Radboudumc
Afdeling Dermatologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
E-mail: paula.vanlumig@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 60-jarige vrouw werd verwezen naar onze polikliniek Dermatologie voor een second opinion in verband met sinds 16 maanden bestaande pijnlijke huidafwijkingen op het rechteronderbeen. In verband met bursitis had patiënte 2,5 en 1,5 jaar geleden een bursectomie van de rechterknie ondergaan. Twee maanden na de laatste bursectomie ontstond een kleine rode laesie ter plaatse van het litteken. Binnen enkele maanden breidden de huidafwijkingen in grootte en aantal uit ter plaatse van de rechterknie en pretibiaal rechts (figuur 1).

Patiënte was 4 jaar geleden in Thailand geweest, waar ze dengue opgelopen had. Verder was ze 2 jaar geleden in Spanje geweest en recent in Macedonië. Patiënte had thuis een aquarium, maar maakte dit niet zelf schoon. Ze had geen vijver en werkte niet in de tuin. Ze had geen gewrichtsklachten of darmklachten.

Eerder verricht histopathologisch onderzoek van een huidbiopt toonde een chronische en focaal ulcerende ontsteking met enkele histiocytair reuscellen, echter geen omschreven granulomen. De PAS-kleuring en ziehl-neelsenkleuring waren negatief.



Figuur 1. Patiënte bij presentatie op onze polikliniek met ter plaatse van het rechteronderbeen multipole erythemateuze en livide papels, noduli en nodi, die centraal oppervlakkig ulceratief en licht pussend zijn.

Conclusie van het histopathologisch onderzoek was dat het beeld mogelijk passend was bij een atypische mycobacteriële infectie. Microbiologische diagnostiek werd verricht op een huiduitstrijk (pus) en een huidbiopt. De auraminekleuring op het huidbiopt was negatief. De tuberculose-PCR was tevens negatief en er werden geen banale bacteriële pathogenen en geen mycobacteriën gekweekt.

Patiënte was reeds behandeld met betamethasondi-propionaat/calcipotriol gel, clobetasol crème, fucidine crème en flucloxacilline 500 mg 4dd gedurende 10 dagen zonder effect. Tevens was ze behandeld met doxycycline 100 mg 2dd gedurende 6 weken, waarbij geen verbetering maar ook geen uitbreiding van de huidafwijkingen was opgetreden.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij ter plaatse van de rechterknie gelokaliseerd aangrenzend aan beide

bursectomiellittekens en pretibiaal rechts multipale lenticulaire tot nummulaire erythematuze en livide papels, noduli en nodi, die centraal oppervlakkig ulceratief en licht pussend waren. Voor de differentieële diagnose werd gedacht aan een infectie volgens het sporotrichoidpatroon (atypische mycobacteriële infectie, sporotrichose, nocardiose, leishmaniasis, tuberculose, dermatomycose), sarcoidose of een vreemdlichaamreactie. Bij poliklinische follow-up was er sprake van langzame uitbreiding van deze huidafwijkingen in aantal en grootte.

Aanvullend onderzoek

Een tweetal nieuwe huidbiopten werd afgenomen en ingezet op kweek voor mycobacteriën en overige bacteriële pathogenen waaronder *Nocardia*. Tevens werd een kweek ingezet op gisten en schimmels. Gezien de reisanamnese werd een PCR-leishmania verricht op een huidbiopt afgenomen uit de rand van een laesie. Om mycobacteriële verwekkers verder uit te sluiten werd nog een hsp65-PCR (heat shock protein 65) uitgevoerd op een biopt.¹ Alle microbiologische diagnostiek bleek uiteindelijk negatief.

Histopathologisch onderzoek van een biopsie en een wigexcisie toonde dermale holte-/sinusvorming met een plaveiseletheliale bekleding met centrale necrose en omgevend veel infiltraat bestaande uit lymfocyten, plasmacellen en histiocyten. In de necrose bevonden zich neutrofiële granulocyten. In de diverse toegepaste kleuringen werden geen micro-organismen en geen dubbelbrekend materiaal aangetroffen (figuur 2). Bij exclusie van een infectieuze oorzaak werd op basis van het histologisch beeld en het ontstaan aansluitend aan een operatie vooral superficiële granulomateuze pyoderma overwogen.

Diagnose

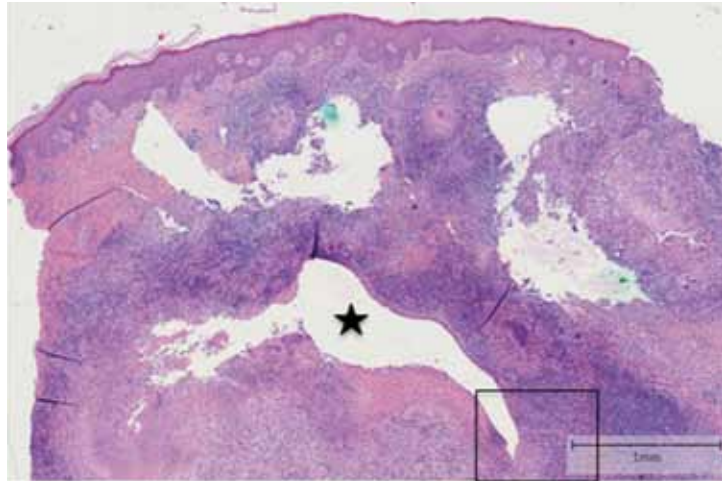
Op basis van het klinisch beeld, de histopathologie en na exclusie van een infectieuze oorzaak werd de diagnose superficiële granulomateuze pyoderma gesteld.

Therapie en beloop

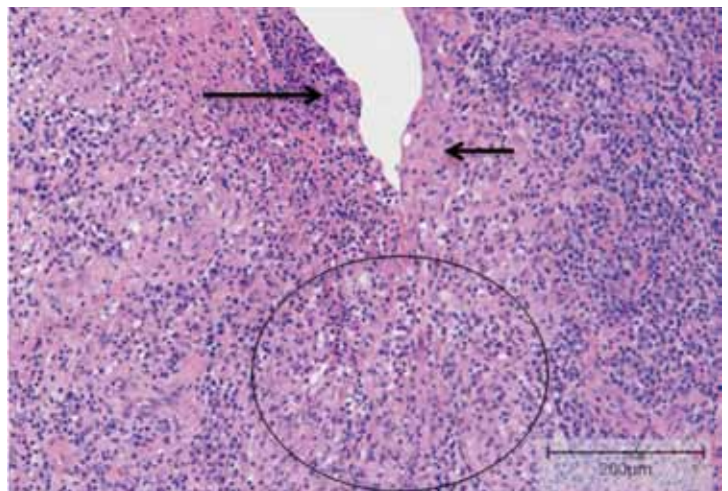
Gezien de uitgebreidheid van de huidafwijkingen en de pijnklachten werd gestart met prednison 30 mg per dag in een afbouwschema en tacrolimus 0,1% zalf idd met goed effect (figuur 3). De prednison wordt op dit moment langzaam afgebouwd. Screenend laboratoriumonderzoek ter uitsluiting van een onderliggende systeemziekte was negatief.

Conclusie

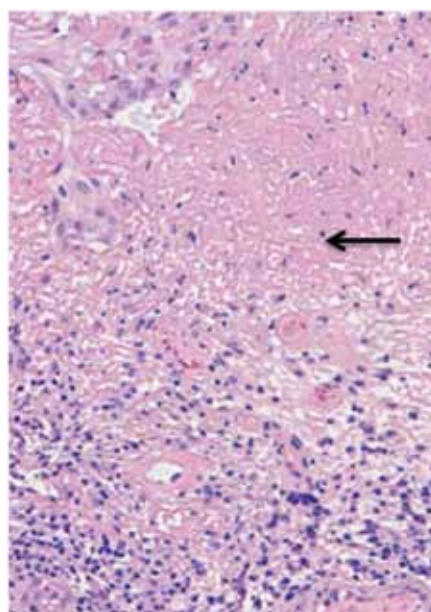
Superficiële granulomateuze pyoderma is een oppervlakkige zeldzame variant van pyoderma gangrenosum met een andere klinische presentatie dan de klassieke pyoderma gangrenosum. Overweeg bij chronische ulcera, vooral wanneer deze ontstaan zijn na een trauma en tevens bij patiënten zonder onderliggende systeemziekte, ook deze variant van pyoderma gangrenosum.



Figuur 2A. HE overzicht, 25x vergroting van de wigexcisie. Ter plaatse van de markering middels een ster dermale sinusvorming/holtevorming.



Figuur 2B. Een uitvergroting van het rechthoekige gebied gemarkeerd in A, HE 100x vergroting, met ter plaatse van de kleine pijl nog een kleine rest van plaveiselcellige bekleding. Ter plaatse van de grote pijl neutrofielen. In het ovale gebied clusters van histiocyten/granuloomvorming. Daartussen en omgevend lymfocyten en plasmacellen.



Figuur 2C. Detail van de biopsie. Ter plaatse van de markering met de pijl is de necrose zichtbaar.



Figuur 3. Klinische foto na 5 maanden behandeling met prednison.

BESPREKING

Pyoderma gangrenosum (PG) is een zeldzame chronische huidziekte behorende tot de neutrofiële dermatosen. PG kan op elke leeftijd optreden, echter komt het meeste voor bij vrouwen in de leeftijd van 20-50 jaar. De voorkeurslokalisatie van PG is het been (met name pretibiaal), echter PG kan overal op het lichaam voorkomen, inclusief op de slijmvlies. Pathergie wordt bij 20-30% van de patiënten gezien. Men kan speculeren waarom bij onze patiënte pas na de tweede bursectomie een superficiële granulomateuze pyoderma (SGP) is ontstaan. Wellicht is bij onze patiënte de basis voor de afwijkende immunorespons die leidt tot SGP bij de eerste bursectomie gelegd en is de tweede bursectomie de trigger geweest voor de daadwerkelijke ontwikkeling van SGP. Een andere mogelijkheid is dat de afwijkende immunorespons die leidt tot SGP pas na de tweede bursectomie ontstaan is, aangezien er een jaar tussen de eerste en tweede bursectomie zat. Bij 50-70% van de patiënten met PG is er een associatie met een voorafgaande, gelijktijdig ontstane of toekomstige onderliggende systeemziekte. Dit betreft meestal een inflammatoire darmziekte, artritis of een hematologische aandoening.²

In het vroege inflammatoire niet-ulceratieve stadium van PG worden pijnlijke erythemateuze papels, pustels, plaques en nodi gezien. Later treedt necrose op, leidend tot ulcera met een necrotische livide ondermijnde rand en een purulente basis, genezend met cribriforme littekens.²

PG kan onderverdeeld worden in vier verschillende vormen met elk zijn eigen klinische presentatie, voorkeurslokalisatie en geassocieerde ziekten, namelijk de ulceratieve, bulleuze, pustuleuze en de superficiële granulomateuze vorm. Vanwege de

vegetatieve rand wordt deze laatste vorm ook wel de vegetatieve variant genoemd.^{2,3}

SGP is een oppervlakkige en zeldzame variant van PG, die net als PG vooral voorkomt bij volwassenen, maar ook kan voorkomen bij kinderen.⁴ Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door meestal één en soms meerdere oppervlakkige ulcera met een vegetatieve rand, in tegenstelling tot de livide ondermijnde wondrand bij de klassieke PG.^{5,6} De basis van de ulcera is tevens schoner en de ulcera zijn minder pijnlijk dan bij de klassieke PG.^{6,7} Pathergie en dan met name als gevolg van een chirurgische wond, treedt bij SGP vaak op.^{2,5,6} De voorkeurslokalisatie van SGP is de romp, echter SGP kan ook overal op het lichaam voorkomen.⁴ SGP is meestal niet geassocieerd met een onderliggende systeemziekte en kent een langzamer en gunstiger beloop dan klassieke PG.^{4,8}

De histopathologie van PG is niet specifiek, vooral wanneer er sprake is van behandelde chronische laesies of minimale inflammatie. In actieve onbehandelde laesies worden neutrofiële infiltraten met subcorneale pustelvorming gezien. In oudere laesies wordt niet-specifieke ulceratie en necrose met een omgevend mononucleair infiltraat gezien en fibrose-nde ontsteking aan de rand.^{2,7}

Bij SGP wordt een granulomateuze ontsteking in de oppervlakkige dermis gezien met een minder uitgesproken neutrofiel infiltraat dan bij de klassieke PG.² Betrokkenheid van de diepe dermis, zoals in deze casus, en zelfs van de subcutis, komt echter ook voor.^{7,9} Drainerende sinussen zijn soms evident aanwezig en vormden bij deze casus een belangrijke histopathologische clue in de richting van de diagnose.^{6,7} Ook de histopathologie van SGP is echter niet specifiek.

SGP is derhalve, evenals klassieke PG, een diagnose per exclusionem. Andere oorzaken van ulceratie van de huid, waaronder diverse infectieuze oorzaken, moeten worden uitgesloten alvorens de diagnose kan worden gesteld.²

Het afnemen van zowel een biopt als een wigexcisie is niet altijd nodig. Afhankelijk van de differentiële diagnose en de histopathologische bevindingen op basis van het biopt kan besloten worden een wigexcisie te verrichten. In dit geval werd een wigexcisie verricht in verband met een persisterende klinische differentiële diagnose van een infectie volgens het sporotrichoïdpatroon, een vreemdlichaamreactie of sarcoïdose. In de huidige casus werd de relatie met de eerdere ingreep/pathergie en de diagnose SGP pas later bij revisie en op basis van klinisch-pathologische correlatie vastgesteld.

Bij hoge klinische verdenking op een mycobacteriële infectie kan bij een negatieve kweek een PCR ingezet worden. Normaliter volstaan kweken. In dit geval werd lange tijd gedacht aan een mycobacteriële infectie en niet aan SGP. Om een mycobacteriële infectie met meer zekerheid uit te sluiten, zeker omdat de behandeling voor SGP bij deze patiënt zou bestaan uit prednison, is een PCR gedaan.

Er is geen richtlijn waarin beschreven staat welk laboratoriumonderzoek gedaan moet worden om een onderliggende systeemziekte op te sporen of uit te sluiten bij een patiënt met PG of SGP. De anamnese en eventuele andere bevindingen bij lichamelijk onderzoek zijn derhalve op dit moment leidend bij de keuze voor aanvullend onderzoek. Bij een patiënt met PG moet in het kader van onderzoek naar een eventuele onderliggende systeemziekte als eerste screening een bepaling van het bloedbeeld, manuele leukocytendifferentiatie, nierfunctie, levertesten en op indicatie hepatitis serologie, urinesediment, eiwitspectrum, ANA, reumafactor en ANCA worden overwogen.^{2,10,11} Op indicatie kan fecesonderzoek op occult bloed of een colonoscopie worden verricht indien er aanwijzingen zijn voor een inflammatoire darmziekte.^{2,11} Aangezien SGP meestal niet geassocieerd is met een onderliggende systeemziekte, volstaat hierbij een beperkt aanvullend onderzoek.

De behandelingsmogelijkheden voor SGP komen overeen met die voor klassieke PG. SGP reageert over het algemeen echter beter op mildere lokale of systemische therapieën dan klassieke PG en behoeft minder vaak agressieve systemische immunosuppressieve behandeling.^{4,9,12}

De prognose van PG is onvoorspelbaar, waarbij ook na lange tijd nog recidieven kunnen optreden.^{13,14} Bij een patiënt met een voorgeschiedenis van postoperatieve PG wordt bij een eventuele volgende operatie perioperatieve behandeling met prednison geadviseerd. SGP kent een gunstigere prognose dan klassieke PG, echter aangezien PG en SGP een spectrum vormen en SGP vaak ontstaat na een operatie, denken wij dat ook bij een patiënt met postoperatieve SGP bij een volgende operatie perioperatieve behandeling met prednison moet worden overwogen.^{15,16}

LITERATUUR

- McNabb A, Eisler D, Adie K, et al. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (*hsp65*) for routine identification of *Mycobacterium* species isolated from clinical sources. *J Clin Microbiol* 2004;42:3000-11.
- Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3rd ed. Elsevier, 2012.
- Wilson-Jones E, Winkelmann RK. Superficial granulomatous pyoderma: a localized vegetative form of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:511-21.
- Tollefson MM, Cook-Norris RH, Theos A, et al. Superficial granulomatous pyoderma: a case in an 11-year-old girl and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2010;27:496-9.
- Gibson LE. Superficial granulomatous pyoderma: who are you? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:97.
- Thami GP, Kaur S, Punia RS, et al. Superficial granulomatous pyoderma: an idiopathic granulomatous cutaneous ulceration. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:159-61.
- McKee PH, Colonje E, Granter SR. *Pathology of the skin with clinical correlations*, 3rd ed. Elsevier, 2005.
- Persing SM, Laub D, Jr. Superficial granulomatous pyoderma of the face: a case report and review of the literature. *Eplasty* 2012;12:e56.
- Lichter MD, Welykyj SE, Gradini R, et al. Superficial granulomatous pyoderma. *Int J Dermatol* 1991;30:418-21.
- Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:395-409; quiz 10-2.
- Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:191-211.
- Quimby SR, Gibson LE, Winkelmann RK. Superficial granulomatous pyoderma: clinicopathologic spectrum. *Mayo Clin proceedings*. 1989;64:37-43.
- Bakelants E, van der Hilst J, Corluy L, et al. The diagnostic tangle of pyoderma gangrenosum: a case report and review of the literature. *Neth J Med* 2014;72:541-4.
- Gameiro A, Pereira N, Cardoso JC, et al. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:285-93.
- Tolkachjov SN, Fahy AS, Wetter DA, et al. Postoperative pyoderma gangrenosum (PG): The Mayo Clinic experience of 20 years from 1994 through 2014. *J Am Acad Dermatol* 2015.
- Zuo KJ, Fung E, Tredget EE, et al. A systematic review of post-surgical pyoderma gangrenosum: identification of risk factors and proposed management strategy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68:295-303.

SAMENVATTING

Superficiële granulomateuze pyoderma is een oppervlakkige zeldzame variant van pyoderma gangrenosum. De ziekte kenmerkt zich door oppervlakkige ulcera met een vegetatieve rand en een relatief schone basis en treedt meestal op na een trauma, zoals na een operatie. De voorkeurslokalisatie is de romp. Histopathologisch wordt een granulomateuze ontsteking in de oppervlakkige dermis gezien. Meestal is er geen sprake van een onderliggende systeemziekte. Het beloop en de respons op behandeling is gunstiger dan bij de klassieke pyoderma gangrenosum.

TREFWOORDEN

superficiële granulomateuze pyoderma – pyoderma gangrenosum – granulomateus – ulcus – pathergie

SUMMARY

Superficial granulomatous pyoderma is a superficial rare variant of pyoderma gangrenosum. The disease is characterized by superficial ulcers with a vegetative border and a relatively clean base and mostly develops after trauma, frequently surgical trauma. Lesions are most commonly found on the trunk. Histopathologically, granulomatous inflammation in the superficial dermis is seen. Often there is no underlying systemic disease. The course of the disease and the response to treatment are more favourable than in classic pyoderma gangrenosum.

KEYWORDS

superficial granulomatous pyoderma – pyoderma gangrenosum – granulomatous - ulcer – pathergy

PLANTEN EN HUID

EEN BOTANISCHE FEUILLETON

Deel 4: de pastinaak, een vergeten groente

C.J.W. van Ginkel

Dermatoloog, voorheen Deventer Ziekenhuis en UMC Utrecht

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

De wortel van de pastinaak (*Pastinaca sativa*) lijkt veel op een gewone wortel (peen); hij is echter niet oranje maar ivoorwit van kleur en smaakt veel zoeter (figuur 1). De pastinaak wordt dan ook wel witte wortel genoemd. De opmars van de aardappel in de afgelopen eeuwen heeft de pastinaak van belangrijk volksvoedsel gedegradeerd tot een 'vergeten groente'. Zo werd nog de hutspot van het Leids ontzet (3-10-1574) bereid met pastinaak in plaats van aardappel. Andere 'vergeten groentes' zijn onder meer kardoer, aardpeer, schorseneren en snijbiet. Als 'vergeten groente' moet men de pastinaak tegenwoordig zoeken bij volkstuinters /mensen met een moestuin, in biowinkels en op biomarkten. Opvallend is de grote aanvoer van pastinaak op markten in Oost-Europa.

De pastinaak als plant is te herkennen als een circa 60 cm hoge plant met friscgroene, holle stengels en gele bloemetjes, gerangschikt in schermen (figuur 2). In de vrije natuur is de pastinaak wel-

iswaar niet echt zeldzaam maar zal toch eigenlijk nooit huidproblemen veroorzaken. Anders ligt het met bermen langs verkeers- en vaarwegen. Daar kan de plant lokaal talrijk aanwezig zijn, met name in het noorden en westen van Nederland, alsmede in het rivierengebied gezien zijn voorkeur voor kleiachtige ondergrond. Vanuit Rijkswaterstaat als beheerder van bermen is er geen actief beleid vóór of tegen de pastinaak (noch inzaaien, noch uitroeien) (mededeling Ir. W. van den Pangaard, Rijkswaterstaat). Al met al draagt de pastinaak met zijn gele bloemen bij aan meer fleur in de bermen.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Casus 1

Een 45-jarige vrouw bezocht eind augustus de poli wegens branderige, geïndureerde roodheid met blaren op beide onderarmen. Met wat fantasie was een lineair patroon in de eruptie te herkennen. Haar wat archaische kledij leidde al spoedig naar de boosdoener: in haar moestuin had zij daags tevoren bij zonnig weer pastinaken geoogst.



Figuur 1. Wortels van de pastinaak bij een groentewinkel (Zwolle, 2015).



Figuur 2. De pastinaak als plant. Duidelijk te zien dat de pastinaak een schermbloemige is en verwant is aan bijvoorbeeld selderij en de maggiplant.

Casus 2

Een 34-jarige man meldde zich in juni op een dinsdag op de poli met het beeld van een fytofotodermatitis aan de onderbenen. Van beroep was hij bouwvakker maar zijn passie was 'koersen'. Bij het wielrennen van het afgelopen weekend had hij in de berm voor een spoorwegovergang op zijn maten staan wachten. Navraag naar de lokale flora bleek een zinloze exercitie te zijn. Bij inspectie - 's avonds na het spreekuur - van voornoemde berm in het kleiachtige rivierengebied stond er inderdaad veel pastinaak.

KLINISCH BEELD

Contact met de pastinaak op een zonnige dag kan gemakkelijk een fytofotodermatitis veroorzaken: na 1-2 dagen branderige, erythemateuze induratie gepaard met vesikels en bullae. Meestal is een lineair patroon in de eruptie te onderscheiden. Evenals bij een 'gewone' toxische dermatitis door bijvoorbeeld de wolfsmelk bereikt de reactie zijn climax pas na ongeveer zeven dagen. Een vervelende, karakteristieke complicatie bij fytofotodermatitis is de cosmetisch storende hyperpigmentatie die vele maanden kan aanhouden. Het werkingsmechanisme berust op het activeren door UV-A (dus ook achter glas) van stoffen als psoralenen/furocoumarines tot mediators die direct toxisch voor de huid zijn.

FAMILIE DER SCHERMBLOEMIGEN

De pastinaak behoort tot de familie van de schermbloemigen, ook wel genoemd Umbelliferae of Apiaceae. Alle planten uit deze familie kunnen in meer (berenklauw) of mindere mate (wortel, peterselie) een fytofotodermatitis veroorzaken. De volgende planten heb ik daadwerkelijk in patiëntencontact als veroorzaker van fytofotodermatitis kunnen identificeren:

Berenklauw

Meestal wordt hiermee impliciet de reuzenberenklauw (*Heracleum mantegazzianum*; Engels *giant hogweed*) bedoeld (figuur 3). Deze forse exoot (circa 3 m hoog, bloemschermen tot circa 50 cm doorsnee) komt oorspronkelijk uit de Kaukasus en is in de negentiende eeuw via botanische tuinen wijdverspreid geraakt in Europa, vooral in stedelijke gebieden (waterkanten, bermen, parken). Op allerlei manieren wordt tegenwoordig gepoogd deze fraaie maar vrij invasieve exoot te weren uit het publieke domein, uiteenlopend van particuliere actiegroepen ("Ban de Berenklauw") tot gemeentelijke meldpunten ("gebruik twitter; @gemeenteutrecht, #aanpakRBK met foto, locatietag en/of locatiebeschrijving"). De afgesneden holle stengels kunnen door kinderen in hun fantasie gemakkelijk als zwaard in riddergevechten gebruikt worden. Naast vooral spelende en struinende kinderen zijn ook soms honden (snuit en poten) het slachtoffer.

Naast de reuzenberenklauw bestaat de inheemse, 'gewone' berenklauw (*Heracleum sphondylium*) van veel bescheidener formaat (max 1,5 m hoog).

Ook door zijn habitat (vrije natuur, grazige plaatsen, open plekken in het bos) is het dubieus in hoeverre deze ooit een fytofotodermatitis veroorzaakt.

Selderij (*Apium graveolens*)

Een kweker van bleekselderij vertelde mij het verhaal van een groep scholieren: als vakantiewerk hadden ze op een zonnige dag in de kas geholpen met de oogst van bleekselderij. De volgende dag zat de hele groep onder de brandblaren. Ook een mooie illustratie dat UV-A en niet UV-B (gaat niet door glas) bijdraagt aan een fytofotodermatitis. Ongetwijfeld zal ook de snijselderij voor de groentesoep en knolselderij voor de erwtensoen en waldorfsalade dezelfde huidschade kunnen veroorzaken.

Lavas of maggiplant

De naam maggiplant (*Levisticum officinale*, figuur 4) zegt voldoende over het gebruik: de sterk aromatische blaadjes worden in de keuken gebruikt als smaakversterker. Het terugdringen van de dagelijkse inname van zout zal bijdragen aan de populariteit ervan. Deze overjarige plant hoort zozeer thuis in een groentetuin dat de patiënt deze plant meestal niet spontaan zal noemen.

Deze opsomming van schermbloemigen is allesbehalve compleet maar is voor de praktijk voldoende. Van andere schermbloemigen als peterselie, engelwortel, wortel/peen, dille, anijs, komijn, koriander, kervel, venkel maar ook fluitekruid enzovoort heb ik zelf nooit huidproblemen gezien (of niet onderkend!) maar theoretisch zouden ze ook een fytofotodermatitis kunnen veroorzaken.



Figuur 3. De reuzenberenklauw heeft het sublieme van schoonheid en gevaar.



Figuur 4. Lavas of maggiplant. De plant is makkelijker te herkennen aan de maggigeur dan aan zijn uiterlijke kenmerken.



ALLERGEEN VAN DE MAAND

Perubalsem

H.R.L. Verhagen¹, T. Rustemeyer²

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. Hannah R.L. Verhagen

E-mail: hr.verhagen@vumc.nl

Myroxylon pereirae is de naam van een boomsoort in Centraal Amerika, die bijna uitsluitend groeit aan de kust van El Salvador. Uit de bast van deze boom kan hars worden gewonnen; het destillaat hiervan bestaat uit perubalsemolie en het extract uit absolute perubalsem. Als de schors schade oploopt, helpt de hars bij het helingsproces. De exacte compositie van de balsem varieert, standaardisatie is gebaseerd op fysische eigenschappen en identificatie van een aantal bestanddelen. 30-40% van de bestanddelen is nog van onbekende oorsprong; 60-70% is wel bekend.¹ De naam perubalsem heeft een interessante ontstaanswijze: In de zestiende eeuw was El Salvador een kolonie van Peru. De Spaanse autoriteiten wilden de oorsprong van deze hars geheimhouden voor piraten en andere marktlieden. Daarom verscheepten zij het niet rechtstreeks vanuit El Salvador naar Europa, maar met een omweg vanuit Peru.

Perubalsem heeft een aangename geur en smaak. Mede daarom wordt perubalsem, of bestanddelen hiervan, als geurstof aan decoratieve cosmetica en parfum toegevoegd. Zo wordt farnesol veelvuldig toegevoegd aan deodorant. Bestanddelen in perubalsem kunnen ook als smaakstof aan voedingsmiddelen worden toegevoegd, bijvoorbeeld aan frisdrank, ijs, koffie, koek of gebak. Een aantal van de bestanddelen komt ook in andere natuurlijke producten voor zoals geurstoffen (bijvoorbeeld sinaasappel) en kruiden (bijvoorbeeld kaneel).

CONTACTALLERGIE

Een allergie voor perubalsem uit zich via een type IV-overgevoeligheidsreactie. Een overgevoeligheid kan zich ontwikkelen door blootstelling via direct huidcontact, maar het kan ook ontstaan door orale inname: er is dan sprake van systemische sensibilisatie.² Na sensibilisatie is het lichaam in staat om een allergische reactie teweeg te brengen bij contact



met het allergeen. Deze reactie bereikt over het algemeen zijn maximum na 18-72 uur en neemt daarna, zonder verdere blootstelling aan het allergeen, af. Op deze manier kan contactallergisch eczeem ontstaan.³ De systemische type IV-reactie geeft vaak een meer diffuus eczematous beeld terwijl het directe huidcontact een omschreven reactie uitlokt, die zich later kan uitbreiden. Als uiting van een systemische reactie is ook het acrovesiculair handeczeem beschreven.⁴ Wordt de huidreactie door aerogeen contact veroorzaakt dan zijn de klachten dikwijls gelokaliseerd in het gezicht en op het coeur. De mechanismen die een rol spelen bij een allergische reactie door direct huidcontact zijn relatief goed onderzocht. Maar over de mechanismen die een rol spelen bij systemische type IV-reacties en de klinische presentatie is nog veel onbekend.⁵

Perubalsem is een van de meest voorkomende veroorzakers van contactallergisch eczeem: in een Deense studie werd een contactallergie aangetoond bij 4% van de patiënten met eczeem.⁶ In een Duitse studie werden 20 bestanddelen van perubalsem los getest met plakproeven bij 93 patiënten met een allergie voor perubalsem. Zij reageerden met een positieve reactie in afnemende volgorde op de volgende bestanddelen: benzylcinnamaat, kaneelzuur, coniferyl benzoaat, benzoëzuur, cinnamiel cinnamaat, eugenol, resorcinol monobenzoaat, coniferylalcohol en benzylalcohol.⁷ Door de grote prevalentie van contactallergische reacties is het sinds 1974 in

Europa niet meer toegestaan perubalsem te gebruiken in parfums en medicinale zalven.¹ Sommige bestanddelen van de balsem lijken allergologisch minder relevant te zijn en mogen nog wel worden gebruikt. Tegenwoordig worden klachten juist vaak veroorzaakt door bestanddelen van de balsem die ook in natuurlijke producten voorkomen zoals geurstoffen en kruiden.⁸ Daarnaast worden kruisreacties gezien tussen perubalsem, geurstoffen en colofonium. Een allergie voor perubalsem wordt dan ook als indicator voor een allergie voor parfum of kruiden gebruikt.

ALLERGOLOGISCH ONDERZOEK

Myroxylon balsamum pereirae is een bestanddeel van de Europese basale testreeks. De standaardoplossing voor plakproeven is 25% pet., en 800 µg/cm² in de TRUE-test. Indien de plakproef voor deze balsem positief is, wordt met de patiënt overlegd wat de relevantie hiervan is ten aanzien van de klachten in het heden of het verleden. Juist bij perubalsem is door de verschillende klinische beelden en de diverse toepassingen en kruisreacties een goede detailkennis noodzakelijk. Indien de bepaling van de klinische relevantie voor de huidige klachten onduidelijk is, kan geadviseerd worden om op proef de perubalsembevattende en kruisreagerende producten te mijden. Als het mijden van de balsem en geurstoffen niet helpt tegen de klachten en het klinisch beeld zou kunnen passen bij een systemische uiting van de allergie, is het gewenst perubalsem en kruisreagerende bestanddelen tevens te mijden in de voeding. Er wordt dan aanbevolen de volgende voedingsmiddelen te mijden: de schillen van citrusvruchten, gebak, kauwgom, snoepgoed, gearomatiseerde thee, tabak, koffie, hoestdrank, eugenol (dit wordt soms door de tandarts gebruikt), frisdrank, wijn en likeuren. Daarnaast wordt aanbevolen de kruiden kaneel, kruidnagel, nootmuskaat, vanille en

kurkuma te mijden en voedingsmiddelen die deze kruiden bevatten. Ongeveer 50% van degenen met een positieve plakproef op perubalsem of parfum die niet reageerden op de aanvankelijke adviezen, doen dat wel met een dieet binnen 6 tot 8 weken.⁹ Eventueel is het in de toekomst niet meer nodig het uitgebreide dieet te volgen. Er worden diëten ontwikkeld gericht op het mijden van specifieke bestanddelen die in perubalsem voorkomen, waarvoor de patiënt een aangetoonde overgevoeligheid heeft.¹⁰

LITERATUUR

1. Andersen KE, et al. Balsam of Peru. In: Frosch PJ, Lepoittevin J, Johansen JD. *Contact Dermatitis*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2006:465-6, 512.
2. Salam TN, Fowler JF. Balsam-related systemic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:377-81.
3. Rustemeyer T, Hoogstraten IMW van, Blomberg BME von, et al. Hoofdstuk 14: Mechanisms of Allergic Contact Dermatitis. In: Rustemeyer T, Elsner P, John SM, Maibach HI. *Kaverna's Occupational Dermatology*. 2th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012:113-46.
4. Bajaj AK, Saraswat A. Systemic contact dermatitis. *Indian J Dermatol, Venerol Leprol* 2006;72:99-102.
5. Wolf R, Orion E, Ruocco E, et al. Contact dermatitis: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:467-78.
6. Christophersen J, Menné T, Tanghøj P, et al. Clinical patch test data evaluated by multivariate analyses. *Contact Dermatitis* 1989;21:291-7.
7. Hausen BM. Contact allergy to balsam of Peru. II. Patch test results in 102 patients with selected balsam of Peru constituents. *Am J Contact Dermat* 2001;12:93-102.
8. Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. *Current Allergy and Asthma Reports* 2008;8:209-14.
9. Fabbro SK, Zirwas MJ. Systemic Contact Dermatitis to Foods: Nickel, BOP, and More. *Current Allergy and Asthma Reports* 2014;14:463.
10. Scheman A, Rakowski E, Chou V, et al. Balsam of Peru: Past and Future. *Dermatitis* 2013;24:153-60.

SAMENVATTING

Hoewel het in Europa niet is toegestaan perubalsem toe te voegen aan parfums en medicinale zalven, komt door sensibilisatie in het verleden een allergie nog veel voor. De klachten worden nu vaak uitgelokt door (kruisreagerende) bestanddelen die in natuurlijke producten voorkomen, zoals geurstoffen en kruiden. Een gedetailleerde anamnese is daarom noodzakelijk. Via systemische sensibilisatie kan perubalsem ook klachten veroorzaken. Over de immunologische mechanismen die hierbij een rol spelen is nog veel onbekend.

TREFWOORDEN:

perubalsem – myroxylon balsamum pereirae – contactallergie

KEYWORDS

peruvian balsam, balsam of Peru – myroxylon balsamum pereirae – contact dermatitis



PRAKTIJKVOERING

Een leidraad voor het gebruik van systemische glucocorticoïden binnen de dermatologie

S.F.K. Lubeek¹, M.M.L. Stikkelbroeck², E.M.G.J. de Jong³, M.M.B. Seyger³

- ¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
- ² Internist-endocrinoloog, afdeling Endocriene Ziekten, Radboudumc, Nijmegen
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen,

Correspondentieadres:
S.F.K. Lubeek
E-mail: satish.lubeek@radboudumc.nl

Binnen de dermatologie wordt veelvuldig gebruikgemaakt van systemische glucocorticoïden, voornamelijk prednison. Zowel bij het opstarten, onderhouden als afbouwen van systemische glucocorticoïden dient er rekening te worden gehouden met de potentiële bijwerkingen, zowel op de kortere termijn (onder andere maag-darmklachten, slechte wondgenezing, infecties, ontregelde bloedsuikerwaarden en hypertensie) als op de langere termijn (onder andere gewichtstoename, bijnierschorssuppressie, oogproblemen en osteoporose). Tevens zal kort ingegaan worden op topicale corticoiden en hun potentiële systemische effect. Het doel dat nagestreefd wordt in dit artikel is het verantwoord gebruik en de vermindering van vermijdbare bijwerkingen van systemische glucocorticoïden bij volwassen patiënten die hiermee behandeld worden in verband met een huidaandoening. De leidraad werd oorspronkelijk ontwikkeld samen met de afdeling Endocriene Ziekten voor intern gebruik binnen de afdeling Dermatologie van het Radboudumc in Nijmegen.

ACHTERGROND

Steroïdhormonen zijn een groep lichaamseigen hormonen, afgeleid van cholesterol, die voornamelijk geproduceerd worden in de bijnieren, testes en ovaria. De steroïdhormonen die in de bijnierschors geproduceerd worden (corticoiden) zijn onder te verdelen in: glucocorticoïden en mineralocorticoïden. Glucocorticoïden (onder andere cortisol ofwel hydro-

cortison) hebben diverse effecten in het lichaam, waaronder het stimuleren van de gluconeogenese, waaraan ze hun naam hebben ontleend. Een ander belangrijk effect van glucocorticoïden is het remmen van ontstekingsreacties, wat de belangrijkste reden is voor het gebruik binnen de geneeskunde. Mineralocorticoïden (bijvoorbeeld aldosteron) zijn voornamelijk van belang voor de water- en zouthuishouding in het lichaam.¹

Glucocorticoïden kunnen sinds de jaren vijftig ook als synthetische variant geproduceerd worden. Verschillende synthetisch geproduceerde steroïden, waaronder prednison (of diens actieve metabooliet prednisolon), hebben naast een glucocorticoïd effect tevens een mineralocorticoïd effect. Bewustzijn met betrekking tot deze tweeledige werking is van belang, met name omdat het een deel van de potentiële bijwerkingen kan verklaren.^{1,2} Een aantal belangrijke definities in relatie tot glucocorticoïden worden weergegeven in tabel 1.

POTENTIËLE BIJWERKINGEN VAN SYSTEMISCHE GLUCOCORTICOÏDEN

Een overzicht van alle aanbevelingen wordt weergegeven in tabel 2. Belangrijk is om per bijwerking na te gaan of men hier reeds bij kortdurend gebruik (stootkuur; dat wil zeggen behandelduur ≤ 14 dagen, zie ook tabel 1) dan wel alleen bij chronisch gebruik alert op dient te zijn. Indien niet specifiek genoemd binnen dit artikel zijn de aanbevelingen geldig voor beide situaties. Het valt aan te bevelen om binnen uw eigen ziekenhuis na te gaan of er lokale/regionale protocollen bestaan met betrekking tot systemische glucocorticoïden. De meest voorkomende en belangrijkste bijwerkingen van systemische glucocorticoïden worden hierna besproken. Per bijwerking staan tevens onze aanbevelingen weergegeven en worden deze toegelicht.

Maag-darmklachten

Er bestaan geen duidelijke richtlijnen met aanbevelingen over maagprotectie bij systemisch gebruik

van glucocorticoiden. Een recent review in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* van Dorlo et al.³ stelt dat er een gering risico bestaat (0,4-1,8%) op een peptisch ulcus bij het gebruik van systemische glucocorticoiden, waarbij er een duidelijke verhoging van het risico is bij het gelijktijdig gebruik van NSAIDs. De auteurs concluderen dat routine profylaxe middels een protonpompremmer bij kortdurend gebruik van systemische glucocorticoiden niet geïndiceerd is, met uitzondering van de patiënten die tevens een NSAID gebruiken. Daarnaast noemt de CBO-richtlijn *NSAID-gebruik en preventie van maagschade*⁴ een aantal andere risicofactoren voor de kans op maagschade, weliswaar alle uit studies in relatie met NSAID-gebruik, namelijk: leeftijd (4% risicostijging per jaar leeftijdstoename op maagbloedingen en perforaties), ulcus of maagbloeding/perforatie in VG, H. Pylori-infectie, hartfalen, diabetes mellitus, het gebruik van coumarinederivaten of acetylsalicylzuur, en het gebruik van een SSRI.^{4,5} Een recent overzichtsartikel van Liu et al.⁶ stelt dat ondanks het vaak veronderstelde verhoogde risico op peptische ulcera door gebruik van systemische glucocorticoiden, er in een aantal grote meta-analyses geen significante associatie voor gevonden kon worden (met uitzondering van de bovengenoemde relatie met NSAIDs).

Aanbevelingen:

1. Adviseer de per os inname van het systemische corticosteroid vóór of tijdens de maaltijd met melk of water.
2. Het valt aan te bevelen om bij aanvang van de behandeling altijd een protonpompremmer (bijv. omeprazol 1dd 20 mg) te starten indien tevens een NSAID wordt gebruikt en het starten van een protonpompremmer te overwegen rekening houdende met: leeftijd, ulcus of maagbloeding/perforatie in VG, H. Pylori-infectie, hartfalen, diabetes mellitus, het gebruik van coumarinederivaten of acetylsalicylzuur en/of het gebruik van een SSRI.

Hyperglycemie/diabetes mellitus

Het gebruik van systemische glucocorticoiden is geassocieerd met hyperglycemie en in sommige gevallen met toegenomen insulineresistentie. De effecten van systemische glucocorticoiden op de bloedglucosespiegel treden op binnen uren na de eerste toediening en lijken dosisafhankelijk te zijn.⁷ Liu et al. stellen dat de therapie bij corticoïdgeïnduceerde hyperglycemie in principe gelijk is aan die van niet-corticoïdgeïnduceerde hyperglycemie. Daarnaast verbetert corticoïdgeïnduceerde hyperglycemie meestal bij dosisreductie en is de hyperglycemie reversibel na het staken van de therapie.⁶

Aanbevelingen:

1. Het valt aan te bevelen om voorafgaand aan de behandeling te inventariseren of er sprake is van diabetes mellitus.
2. Overweeg voorafgaand aan de behandeling zo nodig een nuchter serumglucose te bepalen/laten bepalen (via de huisarts).

Tabel 1. Definities

Glucocorticoiden	Cortisol (natuurlijk bijnierschors-hormoon) en de daarvan afgeleide steroïden (bijv. hydrocortison, cortisonacetaat, predniso(lo)n, dexamethason).
Bijnierschorsinsufficiëntie	Onvoldoende productie van cortisol (en aldosteron) door stoornis van de bijnier (primaire bijnierschorsinsufficiëntie) of door stoornis van de hypothalamus/hypofyse (secundaire bijnierschorsinsufficiëntie).
Addisonscrisis	Levensbedreigende situatie door acuut hypocortisolisme, gekenmerkt door hypotensie, shock, bewustzijnsdaling, hoofdpijn, braken, misselijkheid, diarree, koorts.
Stresssituatie	Fysieke (of psychische) omstandigheid waaronder een gezonde bijnier normaliter extra cortisol produceert. Voorbeelden: operatie, griep of andere intercurrente ziekte met koorts, diarree, braken, shock, (dreigende) sepsis, acute cardiopulmonale of acute neurologische problematiek, ongewoon grote fysieke inspanning. In analogie lijkt het aannemelijk dat dit ook geldt voor: ongeval met lichamelijk letsel, partus, medische ingrepen (endoscopie), complicaties na medische ingreep, ernstige psychische belasting (bijv. overlijden naaste, ongeval zonder lichamelijk letsel).
Stootkuur	Voor de definitie van een stootkuur is het belangrijk te realiseren op basis waarvan de termijn bepaald is. Enerzijds speelt hierbij de kans op het ontwikkelen van een bijnierschorsinsufficiëntie mee en anderzijds de kans op een reboundeffect van de dermatose waarvoor de systemische glucocorticoiden worden gegeven. Het bovengenoemde combinerende zouden wij willen voorstellen om van een stootkuur te spreken bij een behandelduur van <u>maximaal veertien dagen</u> en bij een langere behandelduur te spreken van chronisch gebruik.

3. Instrueer patiënten met een pre-existente diabetes mellitus om hun glucose via de huisarts/internist (extra) te laten monitoren bij het gebruik van systemische glucocorticoiden (het valt aan te bevelen dit binnen 48 uur na start van het systemisch glucocorticoïd te laten plaatsvinden, dus ook bij een stootkuur).
4. Het valt aan te bevelen om het nuchtere serumglucose bij chronisch gebruik van systemische glucocorticoiden standaard eenmaal per drie maanden te bepalen of via de huisarts te laten controleren en daarnaast extra op indicatie indien er sprake is van symptomen die kunnen passen bij hyperglycemie (dorst, polyurie, polydipsie).

Cardiovasculaire aandoeningen

Het gebruik van systemische glucocorticoiden is geassocieerd met verschillende cardiovasculaire aandoeningen/risicofactoren (onder ander hypertensie, hartfalen, ischemische hartziekte, atriumfibrilleren en -flutter).⁶ In een grote cohortstudie toonden Wei et al.⁸ aan dat dit risico verhoogd is vanaf een dagelijkse dosis prednison van $\geq 7,5$ mg/dag (met name bij chronisch gebruik).

Aanbevelingen:

1. Het valt aan te bevelen om voorafgaand aan de behandeling bij verwacht chronisch gebruik de

Tabel 2. Overzicht aanbevelingen.

VOOR START SYSTEMISCH GLUCOCORTICOÏD:

1. Geef mondelinge en bij voorkeur ook schriftelijke **informatie**.
2. Adviseer de per os **inname** van het systemische corticosteroid **vóór of tijdens de maaltijd met melk of water**.
3. Start een protonpompremmer wanneer hier een indicatie voor bestaat.
4. Interventariseer of sprake is van **diabetes mellitus**, overweeg zo nodig een nuchtere serumglucose te bepalen (via de huisarts) en instrueer de patiënt bij een pre-existente diabetes mellitus het serumglucose **binnen 48 uur** na start te laten **controleren** via de huisarts.

Alleen bij (verwacht) chronisch gebruik:

1. Overweeg **glucocorticoïdsparend regime** en evalueer indicatie **bisfosfonaten, calcium en vitamine D-preparaat**.
2. Meet voorafgaand aan de behandeling de **bloeddruk**.
3. Het valt aan te bevelen om voorafgaand aan de behandeling de **cardiovasculaire voorgeschiedenis en het risicoprofiel** te inventariseren.
4. Het valt aan te bevelen om bij (verwacht) chronisch gebruik **oogheelkundige problemen** in de voorgeschiedenis dan wel op dit moment te inventariseren, alsmede de **risicofactoren voor het ontwikkelen van glaucoom** in kaart te brengen.
5. Inventariseer/bepaal de **lengte en het gewicht** van de patiënt en waarschuw de patiënt voor toename van eetlust en gewicht.

TIJDENS BEHANDELING SYSTEMISCH GLUCOCORTICOÏD:

1. Overweeg of er een indicatie bestaat voor het starten/continueren van een **protonpompremmer**.

Alleen bij (verwacht) chronisch gebruik:

1. Overweeg **glucocorticoïdsparend regime** en evalueer indicatie **bisfosfonaten, calcium en vitamine D-preparaat**.
2. Het valt aan te bevelen om het nuchtere serumglucose bij chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden standaard eenmaal per drie maanden te bepalen of via de huisarts te laten controleren en daarnaast extra op indicatie indien er sprake is van symptomen die kunnen passen bij hyperglycemie (dorst, polyurie, polydipsie).
3. Controleer eenmaal per drie maanden de **bloeddruk** en overweeg bij een (herhaaldelijk) verhoogde bloeddruk te overleggen met de huisarts over het te volgen beleid.
4. Wees **waakzaam** bij patiënten met bekend hartfalen op het **ontwikkelen** van manifest **hartfalen**.
5. Overweeg bij **oogheelkundige problemen** tijdens het chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden een relatie tussen beide en overleg zo nodig met een oogarts.
6. Evalueer het gewicht elke drie tot zes maanden (ofwel poliklinisch bepalen ofwel anamnestic). Bij aanwijzingen voor **gewichtstoename** tijdens gebruik valt het aan te bevelen om adviezen te geven aan de patiënt ten aanzien van voldoende beweging, een gezond eetpatroon en zo nodig (eventueel via de huisarts) een diëtiste te betrekken. Gewichtstoename is een extra argument om glucocorticoïdsparende therapieopties te heroverwegen.
7. Inventariseer of er een indicatie bestaat voor een **stressschema** en zo ja, instrueer patiënt hier dan zowel mondeling als schriftelijk over.
8. Het valt aan te bevelen om bij klachten van **spierzwakte** tijdens het chronische gebruik van systemische glucocorticoïden te overwegen om de dosering op proef te verlagen dan wel te staken.
9. Het valt aan te bevelen om bij **psychische klachten** tijdens het gebruik van systemische glucocorticoïden te overwegen om de dosering op proef te verlagen, dan wel te staken.
10. Overweeg bij **slaapproblemen** tijdens het gebruik van systemische glucocorticoïden het tijdstip van inname te wijzigen naar de ochtend indien dit nog niet het geval was.

BEHANDELING AFBOUWEN/STAKEN SYSTEMISCH GLUCOCORTICOÏD:

1. Overweeg een **protonpompremmer** te **staken**.

Alleen bij (verwacht) chronisch gebruik:

1. Streef een **dosisreductie** bij prednison na van 2,5-5,0 daling elke 3-7 dagen tot een fysiologische suppletiedosering wordt bereikt (+7,5 mg/dag), daarna valt het aan te bevelen de dosisreductie op geleide van de kliniek trager te laten verlopen (bijvoorbeeld 2,5 mg reductie elke 2-3 weken).⁶ Bij hoge doseringen prednison kan ervoor gekozen worden aanvankelijk grotere stappen te nemen in het afbouwschema.
2. **Vertraag** de dosisreductie **bij tekenen** die kunnen wijzen op (dreigende) **bijnierschorsinsufficiëntie** (zie ook elders in dit document) en overleg bij twijfel met een endocrinoloog.
3. Overweeg **bisfosfonaten, calcium en vitamine D** te staken.
4. Inventariseer of er een indicatie bestaat voor een **stressschema**.

TOPICALE CORTICOÏDEN:

1. Het valt aan te bevelen om bij **kenmerken van een exogeen syndroom van Cushing** (onder andere *moonface, buffalo hump*, gewichtstoename, spierkrachtsverlies, polyurie, polydipsie, libidoverlies, overbeharing en acne) **nadere objectivering/beleidsbepaling** in overleg met een endocrinoloog te laten plaatsvinden.
2. Indien er sprake is van het bovengenoemde dient in deze gevallen **ook aandacht** te bestaan voor de **eerder genoemde potentiële bijwerkingen** bij systemische glucocorticoïden.

cardiovasculaire voorgeschiedenis en het risico-profiel te inventariseren.

2. Meet bij (verwacht) chronisch gebruik voorafgaand aan de behandeling en tijdens het chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden eenmaal per drie maanden de bloeddruk en overweeg bij een (herhaaldelijk) verhoogde bloeddruk te overleggen met de huisarts over het te volgen beleid.
3. Wees bij chronisch gebruik waakzaam bij patiënten met bekend hartfalen op het ontwikkelen van manifest hartfalen.

Glaucoom/cataract

Zowel het risico op cataract als glaucoom is verhoogd bij het gebruik van systemische glucocorticoïden en dit risico lijkt dosisafhankelijk. Met name het posterieure subcapsulair cataract zou een complicatie zijn van het gebruik van systemische glucocorticoïden (met name bij gebruik > 1 jaar in een dosis prednison van > 10 mg/dag). Dit risico zou overigens kleiner zijn dan bij het gebruik van topicale corticosteroiden (peri)oculair.^{9,10} Het risico op het ontwikkelen van glaucoom lijkt met name verhoogd bij patiënten met een positieve familieanamnese of voorgeschiedenis voor openkamerhoekglaucoom, diabetes, hoge myopie of bindweefselziekten (met name reumatoïde artritis), en hypertensie.^{6,11,12}

Aanbevelingen:

1. Het valt aan te bevelen om bij (verwacht) chronisch gebruik oogheelkundige problemen in de voorgeschiedenis dan wel op dit moment te inventariseren.
2. Het valt aan te bevelen om bij (verwacht) chronisch gebruik de risicofactoren voor het ontwikkelen van glaucoom in kaart te brengen c.q. te monitoren: een positieve familieanamnese of voorgeschiedenis voor openkamerhoekglaucoom, diabetes, hoge myopie of bindweefselziekten (met name reumatoïde artritis), en hypertensie. Overweeg bij aanwezigheid overleg en/of een verwijzing naar een oogarts.
3. Overweeg bij oogheelkundige problemen tijdens het chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden een relatie tussen beide en overleg zo nodig met een oogarts.

Gewichtstoename/redistributie van vetweefsel

Chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden geeft veelal gewichtstoename en redistributie van vetweefsel als bijwerking met als gevolg het ontwikkelen van een cushingoïduiterlijk (met name obesitasromp, *moonface* en *buffalo hump* ofwel dorsocervicale vetstapeling). Volgens Liu et al. kan deze bijwerking zich reeds in de eerste twee maanden na start van de behandeling openbaren en zou deze zowel afhankelijk zijn van de dosis als de behandelduur.⁶ Een grote crosssectionele studie van Curtis et al.¹³ vermeldde dit als meest genoemde bijwerking bij chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden (70%).

Aanbevelingen:

1. Inventariseer/bepaal bij (verwacht) chronisch gebruik de lengte en het gewicht als uitgangsmeting en waarschuw de patiënt voor toename van eetlust en gewicht.
2. Evalueer het gewicht elke drie tot zes maanden (ofwel poliklinisch bepalen ofwel anamnestic). Het valt aan te bevelen om adviezen te geven aan de patiënt ten aanzien van voldoende beweging, een gezond eetpatroon en zo nodig (via de huisarts) een diëtiste te betrekken.
3. Gewichtstoename tijdens het gebruik van systemische glucocorticoïden is een extra argument om glucocorticoïdsparende therapieopties te heroverwegen.

Bijnierschorssuppressie

Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie is een potentiële bijwerking bij het gebruik van systemische glucocorticoïden. Uit het review van Liu et al. blijkt dat verschillende studies aantoonde dat de duur en dosis van de behandeling een slechte voorspellende waarde blijken te hebben op de kans van het wel of niet ontstaan van bijnierschorssuppressie. Mogelijk dat om de dag doseren en/of het innemen van prednison in de ochtend het risico op bijnierschorssuppressie zou verminderen, echter solide bewijs hiervoor ontbreekt in de literatuur. Symptomen die kunnen duiden op bijnierschorssuppressie zijn uiteenlopend, de belangrijkste zijn: malaise, koorts, zwakte, vermoeidheid, braken, misselijkheid, diarree, hoofdpijn (meestal in ochtend) en gewichtsverlies/anorexie. Hoewel er weinig goede studies zijn over het nut van een afbouwschema om bijnierschorsinsufficiëntie te voorkomen wordt dit door veel artsen aangehouden, mede om een reboundeffect van ziekte te voorkomen.⁶

Een acuut hypocortisolisme in stresssituaties kan leiden tot een addisonscrisis. Dit is een potentieel levensbedreigende situatie die gekenmerkt wordt door: koorts, buikpijn, braken, misselijkheid, duizeligheid, verminderd bewustzijn, hoofdpijn, lage bloeddruk en snelle pols. Het valt aan te bevelen om na te gaan of er binnen uw ziekenhuis afspraken bestaan over hoe te handelen in dergelijke situaties.

Aanbevelingen:

Wij houden hierbij ons eigen ziekenhuisbrede protocol *Glucocorticoïd stressschema tijdens ziekenhuisopname of poliklinische ingreep voor volwassen patiënten met chronisch glucocorticoïdgebruik* aan.

1. Een stressschema is van toepassing bij: > 1 maand aaneengesloten gemiddeld gebruik van prednison $\geq 7,5$ mg/dag, hydrocortison ≥ 30 mg/dag, cortisonacetaat $\geq 37,5$ mg/dag of dexamethason $\geq 0,75$ mg/dag bestaat er een indicatie voor een stressschema. Dit is zowel geldig voor patiënten die op dit moment een systemisch glucocorticoïd gebruiken als gebruikt hebben in de afgelopen twaalf maanden.
2. Van de patiënten waarbij een stressschema van toepassing is conform de hierboven genoemde

criteria mag aangenomen worden dat er een aanzienlijke kans bestaat op een iatrogene bijnierschorsinsufficiëntie. In principe hoeft dit niet standaard geobjectiveerd te worden door middel van aanvullend onderzoek.

Samengevat houdt een stressschema in dat:

1. In de eerder genoemde stresssituaties (tabel 1) de dosering van het systemische glucocorticoïd wordt verhoogd om tegemoet te komen aan de toegenomen lichamelijke vraag naar glucocorticoïden.
2. In het geval van koorts (> 38,0 graden Celsius) komt dit in het geval van prednison neer op een totale dosis van 25 mg prednison(ol)n oraal om 07.00 uur. Als de onderhoudsdosis hoger is dan 25 mg, dan hoeft geen extra dosis gegeven te worden. Als de koortperiode over is dan afbouwen in enkele dagen tot normale onderhoudsdosering. Adviseer de patiënt hierbij contact op te nemen met de huisarts indien geen herstel optreedt na drie dagen. Bij braken/diarree dient de patiënt contact op te nemen met de huisarts(enpost) en te vermelden dat hij/zij prednison gebruikt. Soms is een injectie met prednisolon dan geïndiceerd.
3. In het geval van een *poliklinische excisie* onder lokale anesthesie geldt in principe het advies om eenmalig 5 mg prednison in te nemen, 1 uur voor de ingreep.
4. NB: bij het nemen van een huidbiopt, een shave/curettage of het prikken van bloed hoeven in principe geen aanvullende maatregelen genomen te worden tenzij hiervoor bij een individuele patiënt op basis van eerdere ervaring een indicatie bestaat.
5. Uiteraard dient er een mondelinge en schriftelijke instructie van de patiënt plaats te vinden als er een indicatie bestaat voor een stressschema.
6. Tevens dient er een vermelding gemaakt te worden in de brief naar de huisarts.

Osteoporose

Systemische glucocorticoïden vormen een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van osteoporose doordat ze de osteoblastactiviteit en -functie in het beenmerg onderdrukken waardoor botformatie geremd wordt.⁶

Aanbevelingen

Wij houden hierbij de CBO-richtlijn *Osteoporose en fractuurpreventie* (2011)¹⁴, gedeeltelijk gebaseerd op de richtlijn *Glucocorticoïd geïnduceerde osteoporose* (2002) van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie¹⁵, aan.

Spierzwakte

Systemische glucocorticoïden hebben een direct katabool effect op skeletspieren en kunnen zo uiteindelijk tot spierzwakte leiden. Meestal ontwikkelen spierklachten zich binnen enkele weken tot

Voorbeeldtekst brief huisarts:

In verband met het chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden (ten minste een maand aaneengesloten gemiddeld gebruik van prednison $\geq 7,5$ mg/dag of equivalent gedurende het afgelopen jaar) bestaat er bij deze patiënt een indicatie voor een glucocorticoïd stressschema tot twaalf maanden na het staken van deze medicatie.

Dit betekent dat (extra) prednison nodig is in stressvolle situaties, zoals: operatie, griep of andere intercurrente ziekte met koorts, diarree, braken, shock, (dreigende)sepsis, acute cardiopulmonale of acute neurologische problematiek en ongewoon grote fysieke inspanning.

In het geval van koorts ($\geq 38,0$ graden Celsius) dient dagelijks minstens 25 mg prednison te worden gebruikt (als de onderhoudsdosering hoger is, dan hoeft geen extra prednison te worden gegeven). Na de koortsepisode kan afgebouwd worden binnen enkele dagen tot stop of tot de onderhoudsdosering. Bij braken/diarree/bewustzijnsverlies dient 25 mg prednisolon intramusculair (of 100 mg hydrocortison i.m.) te worden toegediend en zo nodig te worden overlegd met internist-(endocrinoloog).

Alertheid op een acuut hypocortisolisme (addisonscrisis) is noodzakelijk. Dit is een spoedeisende situatie. Symptomen die hierop kunnen wijzen zijn: hypotensie, shock, bewustzijnsdaling, hoofdpijn, braken, misselijkheid, diarree en koorts. Bij een verdenking op een acuut hypocortisolisme dient direct 25 mg prednisolon intramusculair (of 100 mg hydrocortison i.m.) toegediend te worden.

Samengevat houdt dit in:

1. Een indicatie voor aanvullende medicamenteuze therapie bestaat in de volgende gevallen, mits de te verwachte behandelduur ten minste drie maanden bedraagt:
 - alle patiënten die een hoge dosis glucocorticoïden (15 mg prednisonequivalent per dag of meer) gebruiken;
 - alle patiënten die glucocorticoïden gebruiken en een fractuur (na het 50e levensjaar) hebben doorgemaakt;
 - alle postmenopauzale vrouwen en alle oudere mannen (ouder dan 70 jaar) die behandeld worden met een intermediaire dosis glucocorticoïden (tussen 7,5 en 15 mg prednisonequivalent per dag);
 - alle overige patiënten die glucocorticoïden gebruiken indien zij een wervelfractuur hebben op een röntgenopname van de wervelkolom of een hoog fractuurrisico op basis van een botdichtheids(DXA)-meting (die eventueel via huisarts verricht kan worden);
 - patiënten die snel bot verliezen tijdens gebruik van glucocorticoïden
2. Aanvullende medicamenteuze therapie bestaat uit een bisfosfonaat (bijv. alendronaat (Fosamax) 70 mg/week of risedronaat (Actonel) 35 mg/week), gecombineerd met adequate suppletie van vitamine D (400-800 IE) en calcium indien hiervoor een indicatie bestaat (zie toelichting hieronder).
3. Wat betreft calciumsuppletie: als vuistregel geldt dat 4-5 zuivelproducten per dag voldoende zijn, dat wil zeggen 1000-1200 mg calcium bevatten, anders is calciumsuppletie nodig.

maanden na het starten van de therapie en bestaan ze voornamelijk proximaal. In het geval van spierzwakte als bijwerking betreft het meestal een dosering van 10 mg/dag of meer aan prednison (dan wel een equivalent) en de ernst van de klachten is voornamelijk dosisafhankelijk. Er bestaan geen goede diagnostische testen om corticoïdegeïnduceerde myopathie te objectiveren. Symptomen verbeteren veelal binnen 3-4 weken na dosisreductie of het staken van de therapie.⁶

Er is enig bewijs dat spierkrachtoefeningen voor verbetering kunnen zorgen tijdens behandeling.¹⁶

Pijn in de spieren is niet geassocieerd met een direct effect van systemische glucocorticoïden op de spieren, maar kan echter wel een teken zijn van bijnierschorsuppressie.

Aanbeveling

Het valt aan te bevelen om bij klachten van spierzwakte tijdens het chronische gebruik van systemische glucocorticoïden te overwegen om de dosering op proef te verlagen dan wel te staken (zie ook *Het afbouwen en staken van systemische glucocorticoïden*).

Psychische klachten

Het *Farmacotherapeutisch kompas* omschrijft bij prednison als mogelijke psychische bijwerkingen euforie, slapeloosheid, stemmingswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen en ernstige depressies tot duidelijke vershijselen van psychose. Daarnaast zouden bestaande onevenwichtigheid en neiging tot psychose verergeren.¹⁷

In het review van Liu et al. wordt besproken dat deze uiteenlopende psychische bijwerkingen al een week na start van de therapie kunnen optreden. Op de korte termijn betreft het voornamelijk euforie als bijwerking, terwijl bij chronische therapie juist vaker depressieve symptomen ontstaan. Het risico op slapeloosheid kan mogelijk verminderd worden door inname 's ochtends te laten plaatsvinden.⁶

Aanbevelingen

1. Het valt aan te bevelen om bij psychische klachten tijdens het gebruik van systemische glucocorticoïden te overwegen om de dosering op proef te verlagen, dan wel te staken (zie ook *Het afbouwen en staken van systemische glucocorticoïden*).
2. Overweeg bij slaapproblemen tijdens het gebruik van systemische glucocorticoïden het tijdstip van inname te wijzigen naar de ochtend indien dit nog niet het geval was.

HET AFBOWEN EN STAKEN VAN SYSTEMISCHE GLUCOCORTICOÏDEN

Bij gebruik van systemische corticosteroiden langer dan veertien dagen is geleidelijke afbouw noodzakelijk omdat er intussen een iatrogene bijnierschorsinsufficiëntie kan zijn ontstaan en/of reboundvershijselen kunnen optreden.

Door het gebruik van glucocorticoïden kan suppressie van de hypofysebijnieras zijn ontstaan. Dit

is deels dosisafhankelijk, deels afhankelijk van de individuele gevoeligheid voor het suppressieve effect. Het is op voorhand niet te voorspellen welke patiënt in welke mate deze bijwerking krijgt: globaal kan men er wel van uitgaan dat als een patiënt cushingoidkenmerken vertoont, de kans op iatrogene bijnierschorsuppressie het grootst is.

Klachten die kunnen wijzen op bijnierschorsinsufficiëntie zijn: vermoeidheid, duizeligheid/orthostase, slap gevoel, nausea, braken, buikpijn, dunne feces. Deze klachten kunnen sluimerend zijn. Bij een intercurrente ziekte (bijvoorbeeld influenza of gastro-enteritis) kan hierop een levensbedreigende addisonscrisis ontstaan.

Als een patiënt een symptomatische iatrogene bijnierschorsinsufficiëntie heeft gekregen, dan kan het herstel van de hypofysebijnieras wel 1-2 jaar duren.¹⁸ Consultatie van een endocrinoloog is dan aangewezen.

Hoewel over afbouw van systemische glucocorticoïden geen duidelijke richtlijnen bestaan, kan over het algemeen het volgende aangehouden worden:

Aanbevelingen

1. Streef een dosisreductie bij prednison na van 2,5-5,0 daling elke 3-7 dagen tot een fysiologische suppletiedosering wordt bereikt (+/-7,5 mg/dag), daarna valt het aan te bevelen de dosisreductie op geleide van de kliniek trager te laten verlopen (bijvoorbeeld 2,5 mg reductie elke 2-3 weken).⁶ Bij maanden- of jarenlang voorafgaand gebruik, kan het nodig zijn om het afbouwinterval te vergroten tot 2-3 maanden per dosisstap. Bij hoge doseringen prednison kan ervoor gekozen worden aanvankelijk grotere stappen te nemen in het afbouwschema.
2. Vertraag de dosisreductie bij tekenen die kunnen wijzen op (dreigende) addisonscrisis (zie eerder) en overleg bij twijfel met een endocrinoloog. Bepaling van het nuchter cortisol kan zinvol zijn, maar interpretatie wordt gecompliceerd door het prednisongebruik: overleg met een endocrinoloog.
3. Ga na aan de hand van de eerder genoemde criteria *of en hoe lang* er nog een stressschema dient worden aangehouden en informeer patiënt hierover.
4. Na het staken van systemische glucocorticoïden kunnen eventuele preventief gestarte medicamenten worden gestaakt (protonpompremmer, calcium, vitamine D, bisfosfonaat) indien hier geen andere indicatie meer voor bestaat.

SYSTEMISCHE EFFECTEN BIJ HET GEBRUIK VAN TOPICALE CORTICOÏDEN

Hoewel dit document zich toespitst op het gebruik van systemische glucocorticoïden binnen de dermatologie willen wij het gebruik van topicale glucocorticoïden kort toelichten. Binnen de literatuur is er slechts weinig bekend over de potentiële systemische bijwerkingen van lokaal aangebrachte glucocorticoïden.

Aanbevelingen

Wij houden hierbij de richtlijn *Dermatocorticosteroiden* van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (2000).¹⁹

Samengevat houdt dit ten aanzien van topicale corticoïden in:

1. Om suppressie van de bijnierschorsfunctie, lokale bijwerkingen en tachyfylixie te voorkomen heeft een behandelschema waarbij enkele aaneengesloten dagen behandeling worden afgewisseld met enkele stopdagen de voorkeur.
2. De richtlijnwerkgroep meent dat bij volwassenen het gebruik van:
 - Een klasse 1-corticosteroid doorgaans niet aan een maximum hoeft te worden gebonden.
 - Van klasse 2- en klasse 3-corticosteroiden dient niet meer dan 100 gram per week te worden gebruikt.
 - Bij een klasse 4-corticosteroid dient niet meer dan 50 gram per week te worden gebruikt.

Als aanvulling hierop zijn wij van mening dat:

1. Het valt aan te bevelen om bij kenmerken van een exogeen syndroom van Cushing (onder andere *moonface*, *buffalo hump*, gewichtstoename, spierkrachtverlies, polyurie, polydipsie, libidoverlies, overbehandling en acne) nadere objectivering/beleidsbepaling in overleg met een endocrinoloog te laten plaatsvinden.
2. Indien er sprake is van het bovengenoemde dient in deze gevallen ook aandacht te bestaan voor de eerder genoemde potentiële bijwerkingen bij systemische glucocorticoiden.

Wij willen dr. T.L.Th.A. Jansen (reumatoloog) bedanken voor advisering en het kritisch beoordelen van dit document.

LITERATUUR

1. Zorginstituut Nederland, Farmacotherapeutisch Kompas. *Glucocorticoiden*. Via: <https://www.farmacotherapeutisch-kompas.nl/inleidendeteksten/i/inl%20glucocorticoiden.asp>, geraadpleegd op 31-05-2014.

2. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3e ed. Elsevier Health Sciences UK: 125;2075-8.
3. Dorlo TP, Jager NG, Beijnen JH, Schellens JH. Concomitant use of proton pump inhibitors and systemic corticosteroids. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013;157:A5540.
4. Kwaliteitsinstituut voor gezondheidszorg CBO. *Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade* (2003). Via: [http://www.artsennet.nl/Richtlijnen, geraadpleegd op 31-05-2014](http://www.artsennet.nl/Richtlijnen,geraadpleegd).
5. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991;91:213-22.
6. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
7. Schneiter P, Tappy L. Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in healthy humans. *Am J Physiol* 1998;275:806-13.
8. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764-70.
9. Black RL, Oglesby RB, Von Sallman L, Bunim JJ. Posterior subcapsular cataract induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 1960;174:166-71.
10. Urban RC Jr, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986;31:102-10.
11. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: the effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:482-91.
12. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2014;158:615-27.e9.
13. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006;55:420-6.
14. Kwaliteitsinstituut voor gezondheidszorg CBO. *Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie* (2011). Via: [http://www.artsennet.nl/Richtlijnen, geraadpleegd op 31-05-2014](http://www.artsennet.nl/Richtlijnen,geraadpleegd).
15. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. *Richtlijn Glucocorticoid geïnduceerde osteoporose* (2002). Via [http://www.nvr.nl, geraadpleegd op 31-05-2014](http://www.nvr.nl,geraadpleegd).

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

SAMENVATTING

Binnen de dermatologie wordt frequent gebruikgemaakt van systemische glucocorticoiden (voornamelijk prednison) bij de behandeling van diverse aandoeningen. In dit artikel staan we stil bij de werking en potentiële bijwerkingen van systemische glucocorticoiden en doen wij aanbevelingen met als doel het verantwoord gebruik te bevorderen, en vermijdbare bijwerkingen van systemische glucocorticoiden bij volwassen patiënten te verminderen.

TREFWOORDEN

systemische glucocorticoiden – prednison – corticosteroiden – dermatologie

SUMMARY

Systemic glucocorticoids (mainly prednisone) are frequently prescribed for various dermatologic conditions. In this article, we discuss the effects and potential side effects of systemic glucocorticoids and we present recommendations to stimulate the optimal usage and to reduce avoidable side effects of systemic glucocorticoids in adult patients.

KEYWORDS

systemic glucocorticoids – prednisone – corticosteroids – dermatology

KENNISQUIZ

Dermatopathologie

P.K. Dikrama¹, A.M.R. Schrader², T. Middelburg³, V. Noordhoek Hegt⁴

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- ² Aios Pathologie, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zorggroep Twente, Hengelo
- ⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama
Erasmus Medisch Centrum
Burgemeester s'Jacobsplein 51
3015 CA Rotterdam
E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

In de kennisquiz over dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen en huidtumoren aan bod gekomen. In de huidige reeks ligt de nadruk op aandoeningen die te maken hebben met huiddeposities. Om het accent te leggen op de histologie worden klinische gegevens niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel 'Van kliniek naar histologie' waarin de samenhang tussen kliniek en histopathologie wordt verklaard.

CASUS 23 (FIGUREN 1 EN 2)

1. De afwijking is gelokaliseerd in de:

- a. epidermis
- b. adnexen
- c. dermis
- d. subcutis

2. Welk type cellen is overvloedig aanwezig?

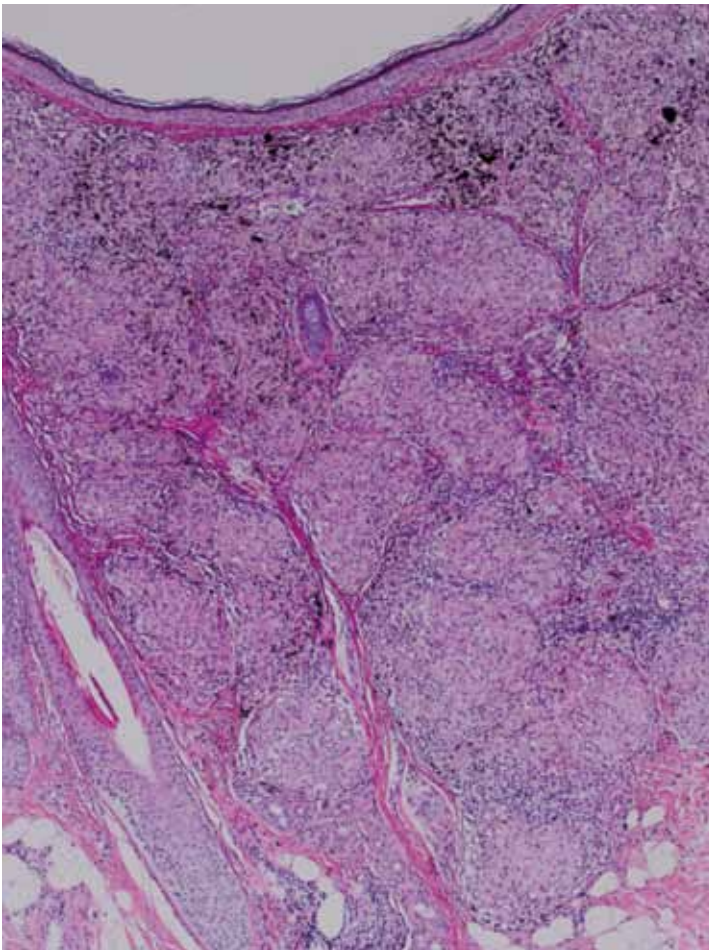
- a. endotheelcellen
- b. keratinocyten
- c. histiocyten
- d. lymfocyten
- e. plasmacellen
- f. melanocyten
- g. fibroblasten

3. Waardoor wordt de zwarte verkleuring veroorzaakt?

- a. lichaamsvreemd materiaal
- b. melanine
- c. hemosiderine
- d. necrose
- e. kernpuin

4. Het zwarte pigment is overwegend gelegen:

- a. in de celkern
- b. in het cytoplasma
- c. tussen het collageen

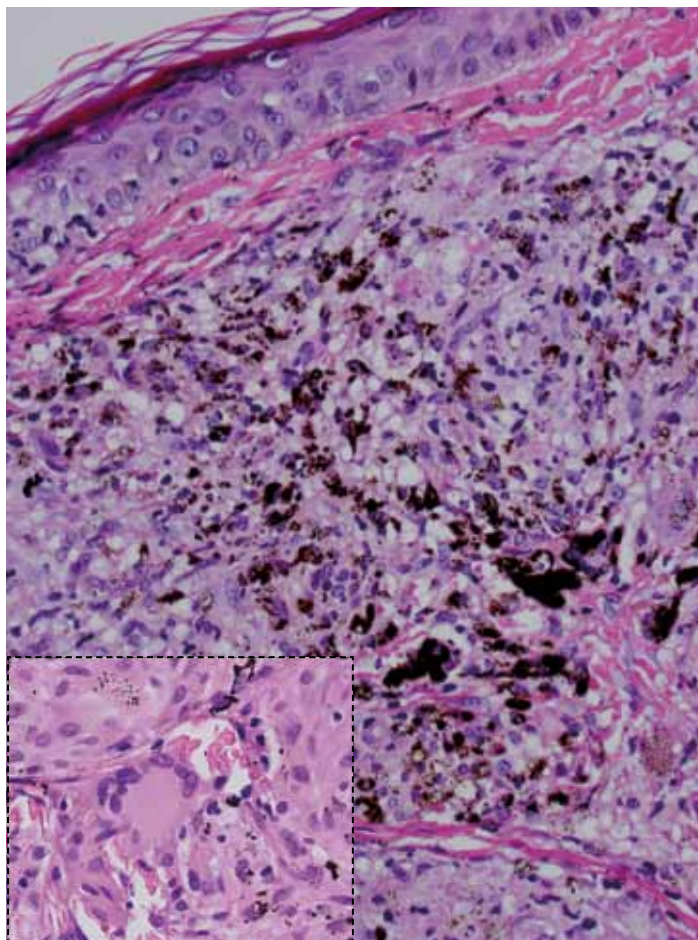


Figuur 1.



5. Wat wordt in het kader weergegeven?
- a. een capillair
 - b. een lymfevat
 - c. een zweetklier
 - d. een zenuw
 - e. een reuscel
6. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:
- a. granulomateuze ontstekingsreactie op tatoeage-inkt
 - b. medicamenteus geïnduceerde hyperpigmentatie
 - c. purpura pigmentosa progressiva
 - d. plaveiselcelcarcinoom met necrose
 - e. melanoom met melaninepigment
 - f. kaposi sarcoom met hemosiderinepigment

De antwoorden vindt u op pagina 115



Figuur 2.

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

OUDE PROEFSCHRIFTEN

Bijdrage tot de geschiedenis van de lepra in Nederland, G.N.A. Ketting, 1922

H.E. Menke

Lid Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

Correspondentieadres:

Henk E. Menke

E-mail: henkmenke@gmail.com

De arts Gerard Nicolaas Adriaan Ketting promoveerde in 1922 aan de Universiteit van Amsterdam (UvA) tot doctor in de geneeskunde op een proefschrift over de geschiedenis van lepra in Nederland.

DE INHOUD VAN HET PROEFSCHRIFT

Lepra is afkomstig uit Azië, de ziekte wordt vanaf de zevende eeuw in Nederland beschreven en is in de zeventiende eeuw als gezondheidsprobleem verdwenen.

Het volk heeft altijd in besmetting geloofd, maar de ideeën van de geleerden over de oorzaak wisselden. De zogenoemde *théorie culinaire* heeft altijd een belangrijke rol gespeeld. Jan Yperman¹ noemt het eten van 'verrotten visschen' als oorzaak. Willem ten Rhijne² zegt dat in Oost-Indië wilde varkens de bron van het kwaad waren, want die zoeken naar voedsel in modderpoelen waar 'verrotte visschen' voorkomen. Ook de besmettingstheorie heeft onder geleerden altijd aanhangers gehad. Yperman zegt dat een gezonde man door een 'lasers wijf' besmet kan worden. Ook ten Rhyne en Godfried Wilhelm Schelling³ wijzen op (seksuele) overdraagbaarheid. Zedeloosheid, armoede en 'vagabondage' waren volgens Jeronimo de Bosch Kemper⁴ in de middeleeuwen allerverschrikkelijkst. Ketting trekt een parallel met de slavensamenleving in West-Indië als hij Schelling citeert: "de geilheid is aan deze plaats eigen en nademaal Ethiopiër en Europeaan door deze drift geregeerd worden, gaat deze besmetting langzamerhand van den slaaf in den heer over". Tegen het einde van de achttiende eeuw won de gedachte veld dat lepra niet besmettelijk is, maar

samenhangt met hereditaire en omgevingsfactoren. Noorse⁵ en Britse⁶ onderzoekers waren in het midden van de negentiende eeuw van mening dat besmetting geen rol van betekenis speelde. Maar dan wordt in 1867 de besmettingstheorie opnieuw gelanceerd en wel door Charles Louis Drogat Landré⁷ die zijn visie baseert op waarnemingen in de kolonie Suriname. In 1874 wordt de leprabacil ontdekt door de Noorse onderzoeker Gerhard Henrik Armauer Hansen.⁸

Een diversiteit aan verschijnselen is in de loop der tijden beschreven. Yperman onderscheidt vier vormen van de 'vulle siecheit laserscap':

1. Elefancia naer den olifant: de opperhuid wordt hard en met schubben bezet. Volgens Yperman heeft elefancia niets uit te staan met lepra, die de hoogste graad van impetigo is, die op haar beurt weer onderverdeeld wordt in 4 species: scabiës (prurigo), leichen, psora en lepra.
2. Leonina naer den liebaert: deze vorm kenmerkt zich voornamelijk door knobbelvorming in het aangezicht.
3. Alopecia ofte vulpes: belangrijk verschijnsel is kaalhoofdigheid. De patiënt heeft verrot tandvlees en petechiën op het lichaam. In de achttiende eeuw concludeerde men dat het lijkt op scheurbuik.
4. Tyria ofte vipera: de huid schilfert af als van een slang, ten slotte vallen voeten en handen af (figuur 1).

De zorg voor leprapatiënten was oorspronkelijk in handen van de kerk, maar vanaf het begin van de vijftiende eeuw ging de overheid zich ermee bemoeien. De schouw werd ingesteld. Verder werd bepaald dat lepralijders herkenbaar moesten zijn door dragen van vlieger (omslagdoek), klappe (klepper) en hoed.

De diagnose werd tijdens een schouw gesteld door besieners. Zij gebruikten voorschriften zoals het 'examen leprosorium' van Guy de Chauliac⁹, waarin de signa leprae stonden vermeld, onderverdeeld in



Figuur 1. Tyria, leprapatiënt met ernstige mutilaties. Afbeelding op pagina 67 in het proefschrift van Ketting.

certa en incerta. In 1413 ging het privilege van lepraonderzoek naar de stad Haarlem. Maar het werd ook elders verricht bijvoorbeeld in Eiteren.¹⁰ Als lepra werd geconstateerd kreeg de lijder een 'vuylbrief'. Hiermee kon worden gebedeld en was opname in een leprozerie mogelijk. Petrus Forestus¹¹ schrijft dat door onkunde van besieders slechts een tiende van de leprozen werkelijk lepralijders waren. Velen hadden schurft of andere infecties.

Ernstig zieke lepralijders werden opgenomen in een leprozenhuis. Ketting noemt het duizelingwekkend aantal van 19.000 leproshuizen voor Europa. In Nederland heeft hij documenten van een vijftigtal kunnen opsporen. Deze instellingen hebben zich in een periode van tien eeuwen ontwikkelt van cucurbitae¹² tot rijke leprozerieën van de zestiende en zeventiende eeuw (figuur 2). Zij kwamen aan inkomsten door erflatingen, verder door verpachten en verhuren van onroerend goed. Ook opbrengsten uit een beroep van leprapatiënten kwamen ten bate van het huis.

Lepra was ongeneeslijk. Dit volksgeloof werd ook door de kerk verkondigd. Toch zijn altijd behandelingen toegepast, zoals laxantia en zweetkuren, inname van dierlijke extracten en metalen, opbrengen van plantaardige en minerale smeersels en ook chirurgische behandelingen zoals het branden van lepromen met een gloeiend ijzer.

BESPREKING

Johannes Pieter Kleiweg de Zwaan, de promotor van Ketting, was bijzonder hoogleraar aan de UvA in de antropologie en de geneeskunde van de inheemse bevolking van Nederlands-Indië. In 1932 werd hij gewoon hoogleraar in de antropologie en prehistorie. Ketting formuleert geen onderzoeksvraag. Bij het doorlezen van het boek wordt duidelijk dat hij een overzicht wil geven van de geschiedenis van lepra vanaf haar verschijnen in Nederland tot aan de twintigste eeuw. Hij beperkt zich niet tot Nederland,

maar wijkt soms uit naar andere landen inclusief de Nederlandse koloniën. Het onderzoek omvat een tijdsspanne van dertien eeuwen, waarin omwentelingen in de samenleving en indrukwekkende wetenschappelijke ontwikkelingen hebben plaatsgevonden. Ketting plaatst zijn bevindingen evenwel niet of nauwelijks in de context van de sociale en wetenschapsgeschiedenis.

Over het motief voor dit onderzoek kan enkel worden gespeculeerd. Misschien heeft de angst voor terugkeer van lepra een rol gespeeld. De auteur waarschuwt dat de ziekte vanuit de koloniën kan terugkomen. Hij zegt dat alleen al Java en Madoera meer dan 10.000 leprapatiënten tellen, terwijl er in Suriname zo'n 3.000 wonen. In den Haag waren in die dagen (rond 1922) een vijftigtal leprapatiënten geregistreerd.

Hoewel het werk van Ketting geen diepgravende historische analyse is, staan er veel belangwekkende feiten in. Personen geïnteresseerd in de Nederlandse leprageschiedenis kunnen er niet omheen.



Figuur 2. Gezicht op het Zieken en Leproshuis te den Haag, ets en gravure van Iven Besoet, 1757. Afbeelding op pagina 142 in het proefschrift van Ketting.

NOTEN

1. Vlaams chirurgijn, veertiende eeuw.
2. Nederlandse medicus die in de zeventiende eeuw in Oost Indië lepraonderzoek heeft verricht.
3. Nederlandse medicus die in de achttiende eeuw in Suriname lepraonderzoek heeft verricht.
4. Nederlandse socioloog en historicus uit de negentiende eeuw.
5. Daniel Cornelis Danielssen en Carl Wilhelm Boeck.
6. Report on leprosy van de Royal college of Physicians.
7. In de kolonie Suriname geboren medicus. Hij had Nederlandse en Franse (Hugenoten) voorouders.
8. Opm. H.E. Menke: Ketting noemt het jaar 1874, maar volgens recentere studies ontdekte Hansen de leprabacterie in 1873.
9. Franse geneesheer en chirurgijn uit de veertiende eeuw.
10. Bij IJsselstein.
11. Nederlandse medicus in de zestiende eeuw in Alkmaar. Hij wordt wel eens de Hollandse Hippocrates genoemd.
12. Eenvoudige verblijfplaatsen, soort hutjes.

QUIZ

Dermatoscopie

E.R. Mutsaers¹, R.E. Genders², C.C.P. Haenen¹, N.A. Kukutsch²

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

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

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

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

De afgelopen jaren hebben we het hele spectrum van de dermatoscopie, variërend van gepigmenteerde tot niet-gepigmenteerde laesies, laten passeren. De huidige reeks bestaat uit een aantal uitdagende, soms verrassende casus waarbij we op basis van kliniek en dermatoscopie ruimte willen bieden voor discussie over de diagnostiek en het verder te volgen beleid.

CASUS 5

Meisje, 14 jaar, heeft sinds twee jaar progressieve pijnklachten ter plaatse van de nagelriem aan digitus III linkerhand. De pijnklachten ontstaan met name bij stoten of koude-expositie.

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

De oplossingen en toelichting kunt u vinden op pagina 116.



Figuur 1.



Figuur 2. Dermatoscopische opname.

VERENIGING

BESTUUR

Kwaliteitsvisitaties: ‘Jongens, we moeten weer’

Dr. Bert Oosting

Secretaris NVDV

Drempelvrees, dat is het. En dat nog wel op volwassen leeftijd. De meeste artsen zijn het erover eens dat voorafgaand aan de kwaliteitsvisiteatie er toch een bepaalde drempel moet worden overgestapt om de koe bij de horens te vatten en aan de slag te gaan. Zo ook bij ons in de praktijk. De ‘jongens, we moeten weer’, ‘zijn die 5 jaar nu al voorbij?’ en het ‘nog even niet’ vliegen je om de oren. Ook wij maken ons schuldig aan het bekende uitstelgedrag, waarbij je het papierwerk toch nog maar een weekje laat liggen (en nog eentje), maar uiteindelijk moet eenieder er toch aan geloven. De visitatiedatum ligt nu eenmaal vast en nadert met rasse schreden.

AD HOC

Als medevisitator ben ik echter ook betrokken bij de andere kant van het verhaal. Ik ben een enkele keer per jaar lid van de visitatiecommissie ad hoc, bestaande uit een lid van de Commissie Visitatie (voorzitter), een medevisitator (ik) en een ambtelijk secretaris. Voorafgaand aan de visitatie neemt de visitatiecommissie ad hoc de aangeleverde documenten minutieus door. Het is als commissie erg prettig als de juiste informatie, waar je als gevisitateerde op hebt zitten zweeten, voor je neus ligt. De visitatiecommissie kan zich op basis van de eerste informatie een beeld vormen van de praktijk en de dermatologen die er werkzaam zijn. Op de visitatiedag krijgt de commissie pas echt goed inzicht in het reilen en zeilen binnen het dermatologische centrum. Men bezichtigt de praktijk, de documentatie wordt besproken met de dermatologen en er volgen gesprekken met medewerkers, staf en bestuur. Na intern beraad door de visitatiecommissie ad hoc vindt uiteindelijk terugkoppeling plaats aan de gevisitateerde dermatologen.

Als visiteur zelf is een visitatiedag de zo genoemde kers op de taart en enorm leerzaam. Een kijkje nemen in een andere praktijk zorgt ervoor dat je met nieuwe ideeën thuiskomt, of laat je inzien dat je eigen praktijk het op bepaalde punten best goed

doet. Als visiteur sta je wat dat betreft aan de frontlinie van de dermatologie. De gesprekken met de gevisitateerde dermatologen verruimen je blik en je ziet tijdens visitaties dat de nieuwe generatie dermatologen de gevestigde dermatologen scherp houdt en prikkelt. Het enthousiasme van de gevisitateerde dermatologen dat naarmate de dag vordert steeds groter wordt (laten we het vooral niet gaan hebben over de koudwatervrees aan het begin van de dag) zorgt daarnaast vaak voor interessante gesprekken tijdens een visitatiedag, waarbij telkens weer andere aspecten van de dermatologie aan bod komen.

COMMISSIE VISITATIE

De Commissie Visitatie heeft om de maand een overleg waarin men de uitgewerkte visitatierapporten bespreekt en becommentarieert. Tevens denkt de visitatiecommissie na over vernieuwingen. Zo is de ‘visitatie nieuwe stijl’ – bij iedereen wel bekend door het beruchte ‘spinnenweb’ – al een aantal jaren geïmplementeerd en visiteert men de meeste praktijken inmiddels voor de tweede keer via deze methodiek. Naar aanleiding van de Leidraad kwaliteitsvisitaties van de Raad Kwaliteit wordt gesproken over een nieuwe visitatiemethodiek, met het vernieuwde normenrapport als uitgangspunt. Dit tilt de visitaties inhoudelijk naar een nieuw niveau.

BELANG

Waarom is die kwaliteitsvisiteatie van belang? Allereerst natuurlijk omdat elke dermatoloog in het kader van de herregistratie moet deelnemen aan een kwaliteitsvisiteatie. Dit is voor een dermatoloog vaak de hoofdreden om te participeren, echter is dit niet de reden dat visitaties destijds in het leven zijn geroepen. Een visitatie heeft gezien de uitgangspunten die in het kader beschreven staan meerdere doelen. Het geeft inzicht in het eigen handelen via zelfevaluatie, maar ook kunnen een paar nieuwsgierige ogen in de praktijk zorgen voor nieuwe inzichten, mogelijkheden en kansen die buiten het eigen gezichtsveld liggen. Het uiteindelijke doel blijft het verbeteren van de patiëntenzorg.



NUTTIG

Elke keer als je als maatschap in de materie van de visitatie duikt, de documentatie eens goed doorneemt en alles weer eens goed op een rijtje zet, blijkt weer het grote nut van de kwaliteitsvisitatie. Door drukte weet je niet altijd hoe je collega's tegen bepaalde zaken aankijken en ook tegen de verwachtingen in bleek dat er uit de medical audit nog een aantal punten kwamen, die consequent in de statusvoering ontbraken. De uiteindelijke conclusie die de gevisiteerde dermatologen vaak zelf trekken aan het eind van de visitatiedag en bij ons in de praktijk dus ook is: 'We zagen er tegen op, maar het heeft echt nut gehad'. Als visiteur wordt het dan toch nog even spannend, omdat op het moment suprême soms zelfs bijna wordt gezegd: 'We moeten dit eigenlijk vaker doen!', maar vaak nog nét niet. Het blijft dan net op die ene drempel hangen.

UITGANGSPUNT VOOR DE KWALITEITSVISITATIE ZIJN:

Verbeteren: de visitatie is bedoeld als instrument om de patiëntenzorg te verbeteren door de vakgroep een spiegel voor te houden en heeft een kwaliteitsbevorderend karakter.

Vertrouwen: het visitatiemodel is gebaseerd op vertrouwen, waarbij wordt verwacht dat de gevisiteerden de documentatie naar waarheid invullen en de commissie visitatie deze ook met vertrouwen behandelt.

Verdiepen: er wordt gewerkt aan een nieuwe visitatiemethodiek, wat een verdieping is op het huidige visitatieproces waarbij men meer naar de inhoud van de zorg zal kijken.

Verbinden: het gezamenlijk verrichten van de visitatie verbindt maatschapsleden, doordat het accent ligt op zelfevaluatie en het gezamenlijk opstellen van verbeterplannen. Conclusies en adviezen worden nu standaard ter beschikking gesteld aan de Raad van Bestuur en het Stafbestuur, zodat in gezamenlijk overleg verbeteringen kunnen worden ingesteld.

PROEFSCHRIFTEN

The paediatric psoriasis patient: a holistic approach

A.M. Oostveen

Aios, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. Annet M. Oostveen

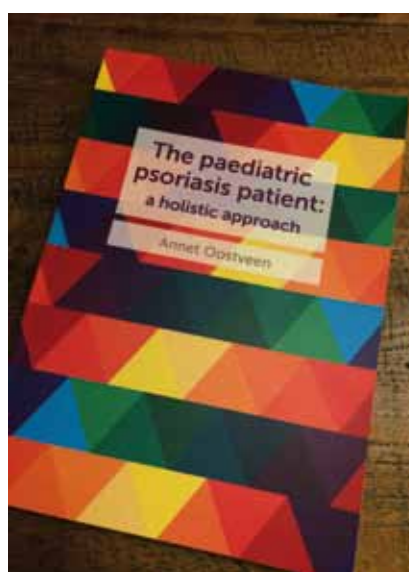
E-mail: Annet.oostveen@radboudumc.nl

Op 24 september 2015 promoveerde Annet M. Oostveen aan de Radboud Universiteit Nijmegen op haar proefschrift getiteld: *The paediatric psoriasis patient: a holistic approach*. Haar promotor was prof. dr. dr. P.C.M. van de Kerkhof en haar copromotoren dr. M.M.B. Seyger en dr. E.M.G.J. de Jong.

Psoriasis is een chronische huidaandoening die bij ca. 2% van de westerse bevolking voorkomt. Ongeveer een derde van de mensen met psoriasis geeft aan al klachten te hebben vanaf de kindertijd. In 2008 is de afdeling Dermatologie van het Radboudumc in Nijmegen begonnen met het inrichten van een speciaal kinderpsoriasis spreekuur. Tijdens dit spreekuur worden gegevens als ziekte-ernst (PASI/PGA) en kwaliteit van leven (KvL) prospectief verzameld in de *Child-CAPTURE Registry (Continuous Assessment of Psoriasis Treatment Use Registry)*. Verder wordt DNA geëxtraheerd uit het speeksel van de kinderen met psoriasis. In dit proefschrift werd het grootste gedeelte van de gegevens verkregen uit de *Child-CAPTURE registry*. In dit proefschrift werd gekozen voor een holistische benadering van de kinderen met psoriasis, waarbij zowel naar genetische aspecten, effecten van behandelingen als psychologische aspecten van psoriasis bij kinderen werd gekeken.

GENETICA

Op het gebied van psoriasis zijn veel genetische onderzoeken verricht. Er is nauwelijks onderzoek gedaan naar een associatie tussen genetische risicofactoren voor psoriasis en leeftijd van ontstaan voor het 18e levensjaar. In onze studie hebben we de mogelijke associaties onderzocht tussen 7 bekende genetische risicofactoren voor psoriasis (*HLA*Co6*, *LCE3C_LCE3B-del*, *IL23R*, *IL12B*, *ERAP1*, *IFIH1* en *TRAF3-IP2*) en het ontstaan van psoriasis op de



Cover proefschrift.

kinderleeftijd (< 18 jaar) en volwassen leeftijd (≥ 18 jaar). We hebben laten zien, (in ons relatief kleine cohort van 151 patiënten), dat psoriasis ontstaan op de kindertijd is geassocieerd met genetische risicofactoren voor psoriasis die betrokken zijn in een epidermale barrièrefunctie (*LCE3C_LCE3B-del*) en het verworven afweersysteem (*HLA*Co6*, *IL23R* en *ERAP1*) vergeleken met een controlegroep zonder psoriasis. Bij subanalyses wordt in de kindertijdgroep een duidelijke associatie met *HLA*Co6* gevonden ten opzichte van de volwassenengroep. Bij vergelijking van patiënten met psoriasis vanaf volwassen leeftijd met een controlegroep zonder psoriasis, worden associaties met *LCE3C_LCE3B-del* en *HLA*Co6* gevonden.^{1,2} Gebaseerd op onze resultaten en eerdere publicaties lijken erfelijke factoren mogelijk een belangrijkere rol te spelen bij psoriasis ontstaan op kindertijd dan psoriasis die op latere leeftijd ontstaat.

Verder hebben we associaties onderzocht tussen bovengenoemde genetische risicofactoren voor psoriasis en verschillende parameters zoals familieanamnese voor psoriasis, leeftijd van ontstaan en klinische kenmerken (ernst van psoriasis, nagelpsor-

riasis en koebnerfenomeen).^{2,3} Er werd gevonden dat een ernstige psoriasis was geassocieerd met de genetische risicofactoren voor psoriasis-*IFIH1* en *-ERAP1*. In ons cohort werd nagelpsoriasis vaker gezien in *HLA-C*06*-negatieve patiënten. Op basis van eerdere studies veronderstelden we een sterke associatie te kunnen vinden tussen *HLA-C*06* en een positieve familieanamnese voor psoriasis., bij patiënten met psoriasis vanaf kinderleeftijd.^{4,7} Wij vonden dat een positieve familieanamnese (eerste tot en met derdegraadsfamilieleden) niet geassocieerd was met *HLA-C*06* in onze specifieke groep van kinderpsoriasis (ontstaan voor achttiende jaar). Ook de andere onderzochte genetische risicofactoren voor psoriasis waren niet geassocieerd met familieanamnese voor psoriasis. Mogelijk spelen andere genen een belangrijke rol bij de erfelijkheid van psoriasis.

Opheldering van de genetisch factoren in een vroege fase zou kunnen leiden tot een beter langetermijnmanagement van kinderpsoriasis en zou kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van meer gerichte behandelingen voor kinderpsoriasis.

BEHANDELINGEN

In dit proefschrift hebben we prospectief de effectiviteit en veiligheid van calcipotriol/betamethason hoofdgel bij kinderen met psoriasis op het behaarde hoofd onderzocht. We concluderen dat calcipotriol/betamethason hoofdgel bij kinderen met psoriasis op het behaarde hoofd effectief en veilig lijkt te zijn.⁸

Ditranol is een van de oudste lokale behandelingen voor psoriasis. Deze behandeling kan worden overwogen indien behandeling met calcipotriol en lokale corticosteroiden onvoldoende effectief zijn.⁹ We hebben prospectief onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van ditranol kortecontacttherapie bij kinderen met psoriasis. Daarbij hebben we ook onderzocht of er een verschil is in effectiviteit en veiligheid tussen patiënten die alleen via dagbehandeling behandeld werden en patiënten waarbij de dagbehandeling deels vervangen werd door telegzorg. Wij hebben aangetoond dat ditranol kortecontacttherapie bij kinderen met psoriasis effectief is, met 69,3% verbetering van de ernstscore van de psoriasis (gemeten met behulp van de PASI-score).¹⁰ Er werd geen verschil gevonden in effectiviteit tussen patiënten met alleen dagbehandeling en patiënten met dagbehandeling in combinatie met telegzorg. De enige bijwerking die in onze studie werd gerapporteerd was irritatie van de huid. Er werd geen verschil gevonden in de frequentie van irritatie tussen beide patiëntgroepen. Hieruit kunnen we concluderen dat ditranol kortecontacttherapie een zeer effectieve en veilige behandeling is. In het verleden is aangetoond dat de beste resultaten met ditranol kortecontacttherapie worden bereikt wanneer het wordt toegepast in een dagbehandelingssetting met regelmatig bezoeken.¹¹ De introductie van telegzorg

als gedeeltelijke vervanging van bezoeken aan de dagbehandeling zorgt voor een vermindering van het aantal bezoeken met behoud van goed resultaat. Door de toevoeging van telegzorg aan de reguliere dagbehandeling kan ditranol kortecontacttherapie beschikbaar worden voor een grotere groepen kinderen met psoriasis.

Fumaarzuur is een systemische behandeling die al meer dan 25 jaar wordt voorgeschreven aan volwassen patiënten met psoriasis in voornamelijk Duits sprekende landen.¹² Fumaarzuur is officieel niet geregistreerd in Nederland. Samen met collega's uit Rotterdam, beschreven we retrospectief de effectiviteit en veiligheid van fumaarzuur bij 14 kinderen met psoriasis.¹³ We vonden een mediane leeftijd van 15 jaar bij start van de behandeling en een mediane duur van behandeling van 10 maanden. We vonden in 36% van de patiënten een complete respons, 7% een goede verbetering, 21% een gedeeltelijke respons en 36% van de patiënten was non-responder. De gevonden bijwerkingen (maag-darmklachten) en afwijkingen in laboratoriumonderzoek (licht afwijkende leverfunctiewaarden of een tijdelijke verschuiving in leukocyten) in onze studie komen overeen met volwassen patiënten met psoriasis behandeld met fumaarzuur.¹⁴ Onze resultaten suggereren dat fumaarzuur een veelbelovende systemische behandelingsmogelijkheid kan zijn bij kinderen met psoriasis. Verder onderzoek is nodig om de effectiviteit en veiligheid van fumaarzuur in kinderpsoriasis te evalueren en de effectiviteit te vergelijken met andere systemische behandelingen zoals methotrexaat.



Annet Oostveen tijdens haar verdediging.

KWALITEIT VAN LEVEN

Huidziekten kunnen een negatieve impact hebben op de kwaliteit van leven (KvL) bij kinderen.¹⁵ Gegevens over de impact van psoriasis op de KvL bij kinderen zijn beperkt.¹⁵⁻¹⁷ We onderzochten cross-sectioneel en longitudinaal de invloed van psoriasis op de KvL van kinderen met behulp van de *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)-vragenlijst (score 0 tot 30; hogere score betekent een slechtere KvL). Concluderend kan gezegd worden dat kindersporiasis een negatieve impact op de KvL heeft.¹⁸ De kinderen hebben vooral last van de jeuk en problemen met de voorgeschreven behandeling. Behandeling heeft een positieve invloed op de KvL, voornamelijk door een vermindering van jeukklachten en een verbetering van de slaapproblemen. Echter ondanks een succesvolle behandeling blijven deze kinderen een verminderde KvL hebben. Het is daarom belangrijk om ook op psychologische aspecten te focussen naast de standaard dermatologische zorg. Educatieprogramma's kunnen kinderen en adolescenten ondersteunen bij het leren omgaan met psoriasis.

In het proefschrift wordt de ontwikkeling en validatie beschreven van een specifieke vragenlijst om de invloed van psoriasis op het behaarde hoofd op de KvL van kinderen te meten, de *Children's Scalpex in Psoriasis* (CSP).¹⁹ De inhoud van de vragenlijst is gebaseerd op de gevalideerde Scalpex-vragenlijst.²⁰ Onze studie toonde dat de CSP een betrouwbare, responsieve en valide vragenlijst is. Het is de eerste vragenlijst die zich richt op de invloed van psoriasis op het behaarde hoofd op de KvL bij kinderen. De CSP kan gebruikt worden als een specifieke vragenlijst voor de evaluatie van het effect van therapeutische interventie op de KvL bij kinderen met psoriasis op het behaarde hoofd. We toonden dat calcipotriol/betamethason hoofdgel een positieve invloed heeft op de KvL na 3 maanden behandelen, gemeten met de CSP-vragenlijst.

We beschreven de ontwikkeling en het ontwerp van een poliklinisch multidisciplinair trainingsprogramma (3 sessies en een follow-up sessie met een duur van 2,5 uur per bijeenkomst) voor kinderen met psoriasis en hun ouders.²¹ Dit programma is ontwikkeld samen met twee medisch psychologen gespecialiseerd op het gebied van de dermatologie. Het trainingsprogramma is gericht op het zo goed mogelijk leren omgaan met de huidaandoening. Het aantal bijeenkomsten in ons programma is zo laag mogelijk gehouden om het meest optimale effect te bereiken bij de laagste belasting voor de patiënt en ouders. Tot nu toe hebben er 23 patiënten deelgenomen aan het programma. Kinderen en ouders stellen het programma zeer op prijs. Het effect van het programma wordt binnenkort geëvalueerd. Het programma kan veelbelovend zijn in aanvulling op standaard dermatologische zorg voor kinderen met psoriasis.

AANBEVELINGEN

De behandeling van psoriasis bij kinderen is complex door een gebrek aan data over veiligheid en effectiviteit van behandelingen. Veel psoriasisbehandelingen hebben geen officiële registratie voor gebruik bij kinderen, waardoor dermatologen gedwongen worden tot off-labelgebruik. Registries kunnen zorgen voor representatieve veiligheids- en effectiviteitsgegevens uit de dagelijkse praktijk. Naast de standaardbehandeling van psoriasis, is het belangrijk om ons te richten op de impact van de psoriasis op de KvL van een kind. Een educatieprogramma kan van toegevoegde waarde zijn om kinderen en hun ouder(s) sterker te maken in het leren omgaan met, en verminderen van psoriasisgerelateerde problemen.

Om meer bewijs te verzamelen over de genetische aspecten, effectiviteit en veiligheid van behandelingen, en psychologische aspecten van kindersporiasis zijn grote groepen van patiënten nodig. Met behulp van een grote prospectieve internationale registry, kunnen effectiviteits- en veiligheidsdata worden verzameld, net als DNA, andere biologische markers en KvL-metingen.

LITERATUUR

1. Oostveen AM, Bergboer JG, Jager ME de, et al. Paediatric-onset psoriasis is associated with ERAP1 and IL23R loci, LCE3C_LCE3B deletion and HLA-C*06. *Br J Dermatol* 2012;167:922-25.
2. Oostveen AM, Bergboer JG, Kerkhof PC van de, et al. Genotype-phenotype correlations in a prospective cohort study of paediatric plaque psoriasis: lack of correlation between HLA-C*06 and family history of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2014;94:667-71.
3. Bergboer JG, Oostveen AM, Jager ME de, et al. Koebner phenomenon in psoriasis is not associated with deletion of late cornified envelope genes LCE3B and LCE3C. *J Invest Dermatol* 2012;132:475-6.
4. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450-56.
5. Schmitt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, et al. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303: a population- and family-based study. *J Invest Dermatol* 1996;106:711-14.
6. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002;118:362-65.
7. Fan X, Yang S, Sun LD, et al. Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta Derm Venereol* 2007;87:335-40.
8. Oostveen AM, Jong EM de, Donders AR, et al. Treatment of paediatric scalp psoriasis with calcipotriene/betamethasone dipropionate scalp formulation: effectiveness, safety and influence on children's quality of life in daily practice. *J Eur*

- Acad Dermatol Venereol* 2015;29: 1193-7.
9. Jager ME de, Jong EM de, Kerkhof PC van de, et al. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:1013-30.
 10. Oostveen AM, Beulens CA, Kerkhof PC van de, et al. The effectiveness and safety of short-contact dithranol therapy in paediatric psoriasis: a prospective comparison of regular day care and day care with telemedicine. *Br J Dermatol* 2014;170:454-7.
 11. Mare S de, Calis N, Hartog G den, et al. Outpatient treatment with short-contact dithranol. The impact of frequent concentration adjustments. *Acta Derm Venereol* 1989;69:449-51.
 12. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med* 2005;11:43-8.
 13. Balak DM, Oostveen AM, Bousema MT, et al. Effectiveness and safety of fumaric acid esters in children with psoriasis: a retrospective analysis of 14 patients from The Netherlands. *Br J Dermatol* 2013;168:1343-7.
 14. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1-70.
 15. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol* 2006;155:145-51.

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

Biological and surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa

D.C. van Rappard

Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. Dominique van Rappard

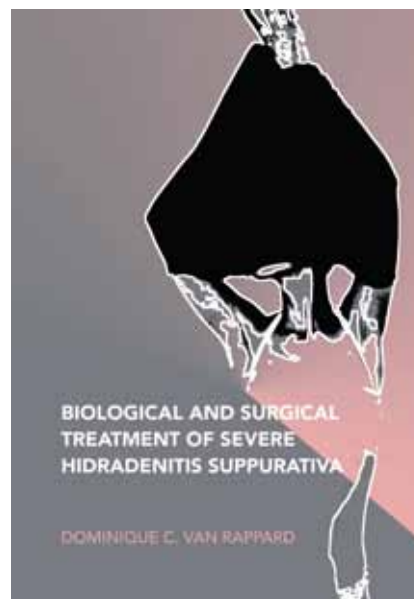
E-mail: d.c.vanrappard@amc.uva.nl

Dominique van Rappard promoveerde op 13 oktober 2015 aan de universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Biological and surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa*. Haar promotor was prof. dr. M.A. de Rie en haar copromotor was dr. J.R. Mekkes.

Het proefschrift gaat over de behandeling van ernstige hidradenitis suppurativa (HS) met behulp van biologicals en chirurgie. Een klein deel gaat over de genetische achtergrond en geeft daarnaast nieuwe inzichten in het klinische beeld van HS.

INTRODUCTIE

HS is een chronische huidaandoening die met name voorkomt in de lichaamsplooiën, vooral de oksels en de liezen. Patiënten hebben last van ontstekingen, abcesvorming, fistels en verlittekening. De aandoening komt voor bij ongeveer één procent



Figuur 1. Cover proefschrift.

van de bevolking. HS wordt beschouwd als een aandoening die moeilijk te behandelen is. Er zijn vele behandelopties beschikbaar maar vaak ontbreekt bewijsvoering op basis van goed uitgevoerde studies. Om inzicht te krijgen in de huidige beschikbare

evidence met betrekking tot de behandelopties van HS voerden wij allereerst een systematische review uit. Met een zoekactie tot aan 30 januari 2015 werden elf randomized controlled trials (RCT's) gevonden. Enkel gebaseerd op deze RCT's kan worden geconcludeerd dat de volgende therapieën ingezet kunnen worden bij de behandeling van HS: clindamycine topicaal, tetracycline oraal, anti-androgenen, adalimumab, infliximab, de intense pulsed light, de Nd:YAG-laser en een additionele gentamicine-collageenspons na chirurgie. Het gebruik van etanercept wordt afgeraden. Door het beperkte aantal RCT's dat werd gevonden is het echter niet mogelijk om de dagelijkse praktijkvoering enkel te baseren op hoge kwaliteit studies. Sommige veel gebruikte en effectieve behandelingen van HS zijn namelijk nooit onderzocht door middel van RCT's. Daarnaast werd in deze systematische review de behoefte aan het gebruik van gevalideerde en uniforme uitkomstparameters benadrukt, om indirecte vergelijking van de beschikbare behandelopties mogelijk te maken en om evidencebased praktijkvoering te bevorderen.

GENETICA EN MORFOLOGIE

De pathogenese van HS is multifactorieel bepaald. Roken, overgewicht, hormonen, wrijving en een afwijkende immuunrespons spelen een rol. Ook is er bij ongeveer 40% van de HS-patiënten sprake van een positieve familieanamnese, wat een genetische component doet vermoeden. Wij hebben specifiek gekeken naar het CARD15/NOD2-gen, omdat hiervan bekend is dat een polymorfisme in dit gen ook kan worden aangetoond bij patiënten met het blaussyndroom en de ziekte van Crohn. De associatie tussen HS en de ziekte van Crohn is reeds bekend. We hebben de gehele coderingsregio geanalyseerd van het CARD15/NOD2-gen bij zes ernstige HS-patiënten met een hoge verdenking op het hebben van een genetische factor: twee patiënten hadden bijkomend pyoderma gangrenosum; twee patiënten hadden bijkomend pyoderma gangrenosum en de ziekte van (cutane) Crohn; en twee patiënten hadden HS vanaf voor de puberteit en een positieve familieanamnese van ernstige HS. In geen van deze zes patiënten kon een mutatie in het CARD15/NOD2 worden gedetecteerd. Omdat deze patiënten door hun hoge risicoprofiel zeer verdacht waren voor het hebben van een mutatie in het CARD15/NOD2, lijkt het onwaarschijnlijk dat deze mutatie in andere patiënten met HS gevonden zal worden.

Daarnaast hebben we ook aandacht besteed aan het klinische beeld van HS. Klassiek doen met name de oksels en de liezen mee. Minder frequente lokalisaties zijn de nates, perianaal, submammair, nekplooi, retroauriculair en periumbilicale regio. In een grote groep van 596 HS-patiënten deden we de observatie van een atypisch klinisch beeld, bestaande uit oppervlakkige, langzaam uitbreidende, inflammatoire plaques met een opmerkelijk cribriformpatroon. Deze plaques werden waargenomen op verschillende delen van het lichaam (arm, been, dij, abdomen) en

hadden deels iets weg van pyoderma gangrenosum. Het histopathologisch beeld paste goed bij de diagnose van HS. Wij gaven deze zeldzame klinische variant de naam 'plaque form HS'. Omdat deze aandoening zo sporadisch optreedt, is het advies voor de behandeling alleen gebaseerd op onze eigen beperkte ervaring. De behandeling bestond uit anti-inflammatoire medicatie, gevolgd door chirurgisch ingrijpen, dat uiteindelijk leidde tot genezing.

BIOLOGICALS

Het positieve effect van biologicals bij HS werd voor het eerst vijftien jaar geleden per toeval ontdekt bij een patiënt met de ziekte van Crohn die werd behandeld met infliximab waardoor ook de HS-laesies verbeterden. Sindsdien zijn er meerdere publicaties over dit onderwerp verschenen en hebben ook wij onze ervaringen met deze (tot voor kort enkel off-label) behandeling gepubliceerd.

Allereerst vergeleken wij twee cohorten van tien patiënten met ernstige, hardnekkige HS. Tien patiënten werden behandeld met infliximab i.v. (drie infusies van 5 mg/kg op week 0, 2 en 6). Enkele jaren later werden tien andere patiënten behandeld in hetzelfde ziekenhuis, ditmaal met adalimumab s.c. 40 mg om de week. Beide cohorten werden gedurende een jaar gevolgd en volgens identieke methodes geëvalueerd, waaronder de sartoriuscore. In beide groepen nam de ernst van HS af, maar infliximab deed het beter op alle fronten. De gemiddelde sartoriuscore werd gereduceerd tot 54% in de infliximab-groep en tot 66% in de adalimumab-groep, gerekend vanaf baseline. Gebaseerd op deze data gaat de voorkeur uit naar infliximab boven adalimumab.

Echter, bij het ontbreken van een definitieve consensus over welke biological nu het meest geschikt is voor de behandeling van HS, voerden wij een systematisch literatuuronderzoek uit tot aan juli 2011. Elk type studie van originele bron, betreffende patiënten met HS die werden behandeld met infliximab, etanercept en/of adalimumab, werd geïnccludeerd. 65 studies (bestaande uit 459 patiënten) werden geïnccludeerd. Onder deze 65 studies waren 4 RCT's. De overige studies waren caseries of -reports. De effectiviteitsdata die uit de casereports konden worden gehaald lieten een matig tot goede uitkomst zien in: 82% van de patiënten die werden behandeld met infliximab, in 76% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en in 68% van de patiënten die werden behandeld met etanercept. Gebaseerd op de gegevens uit de casereports en -series, gecombineerd met de resultaten van de RCT's, concluderen we dat indien conventionele behandelingen onvoldoende effectief zijn, het gebruik van TNF- α -remmers een waardevolle toevoeging kan zijn bij de behandeling van ernstige, recidiverende HS. Gebaseerd op de meest aanmoedigende resultaten en het financiële aspect zou de voorkeur uit moeten gaan naar infliximab. Voorts lijkt adalimumab veelbelovend wanneer het

wordt toegediend in hogere doseringen. Het gebruik van etanercept wordt afgeraden.

Een nadeel echter van infliximab is dat het intraveneus gegeven moet worden, in tegenstelling tot adalimumab, wat de patiënt zelf kan toedienen. Ook het bijwerkingenprofiel lijkt iets in het voordeel van adalimumab. Een nieuwe observatie die wij hebben gedaan is het ontstaan van artritisklachten bij HS-patiënten die werden behandeld met infliximab. In een retrospectief onderzoek, stelden we vast dat 5 van de 27 HS-patiënten (18,5%) die werden behandeld met infliximab, een acute en pijnlijke polyarthritis ontwikkelden. Deze artritisklachten ontstonden na gemiddeld 12 maanden behandeling, verdwenen na gemiddeld 4 maanden, en waren niet duidelijk geassocieerd met anti-infliximab-antistoffen. Opmerkelijk was het gegeven dat geen van de patiënten eerder artritisklachten had gehad, ondanks reeds lang bestaande HS, en dat ze allen goed reageerden op infliximab. We vergeleken de frequentie van artritis met dat van controlegroepen bestaande uit 227 HS-patiënten die niet werden behandeld met een biological, 22 HS-patiënten die werden behandeld met adalimumab en 28 patiënten met psoriasis die werden behandeld met infliximab, in dezelfde periode in hetzelfde ziekenhuis. Opvallend genoeg werden geen observaties van artritis gedaan in de controlegroepen. Vergeleken met de adalimumab-groep en de psoriasisgroep kon een odds ratio van 7,241 (95% CI 1,15 tot 45,6) en 9,025 (95% CI 1,45 tot 55) worden berekend. Gebaseerd op deze 5 casus vermoeden we dat de behandeling van HS met infliximab een tijdelijke maar ernstige polyarthritis kan induceren, maar het onderliggende mechanisme hiervan zal verder onderzocht moeten worden.

Daarnaast besteden we in dit proefschrift aandacht aan een andere off-labelindicatie voor behandeling met biologicals. Zes patiënten met ernstige, hardnekkige pyoderma gangrenosum werden behandeld met infliximab. De patiënten kregen 3 infusies van 5 mg/kg op week 0, 2, 6 en daarna iedere 2 maanden, totdat alle laesies verdwenen waren. Gemiddeld genomen werd genezing bereikt na 10,7 maanden, na 8,2 infusies. Er werd geen recidief gezien van de pyoderma gangrenosum ulcera, na een gemiddelde follow-upduur van 1,2 jaar. We concluderen daarom dat infliximab ook zeer effectief kan zijn in de behandeling van ernstige, hardnekkige pyoderma gangrenosum.

CHIRURGIE

In het laatste deel van het proefschrift ligt de nadruk op het toepassen van chirurgie bij HS. Chirurgische interventie is een essentiële stap voor mogelijke genezing van HS. Tussen 2005 en 2010 werden in het AMC 57 patiënten met milde tot matige HS behandeld met lokale excisie, gevolgd door het primair sluiten van de wond (totaal 92 ingrepen). De resultaten van dit onderzoek laten

zien dat succesvolle behandeling zonder recidief werd behaald in 66% van de gevallen. De interventie werd over het algemeen goed getolereerd: 84% van de patiënten verklaarde dat ze dezelfde chirurgische procedure opnieuw zouden willen ondergaan indien nodig en 89% zou deze procedure aanraden aan andere patiënten. We concluderen daarom dat lokale excisie gevolgd door primaire sluiting een waardevolle behandeling is voor patiënten met milde tot matige HS.

Bij zeer ernstige HS is het soms nodig om alle therapiemodaliteiten te combineren. In het AMC hanteren we een stappenplan waarbij de patiënt eerst 2-4 maanden met een combinatie van de antibiotica clindamycine 2dd 300 mg en rifampicine 2dd 300 mg wordt behandeld. Helpt dit onvoldoende, dan schakelen we over op biologicals. Als laatste stap, na 3-6 maanden behandeling met een biological, worden de overgebleven fistelgangen chirurgisch verwijderd. Dit stappenplan is deels gebaseerd op ons onderzoek waarbij we retrospectief de medische dossiers van 30 patiënten hebben bekeken, die tussen 2000 en 2010 werden behandeld met infliximab. 6 patiënten werden alleen met infliximab behandeld en bij 24 patiënten werd infliximab gevolgd door chirurgische interventies. Na behandeling met infliximab alleen verbeterden 18 patiënten (60%) en waren 4 patiënten (13%) geheel vrij van laesies. Dit resulteerde in een gemiddelde physician global assessment (PGA)-score van 2,8. Na aanvullende chirurgische interventies verbeterden 16 patiënten (53%) en waren 11 patiënten (37%) geheel vrij van laesies. Dit resulteerde in een significant hogere gemiddelde PGA van 3,3 ($p < 0,001$). Na een gemiddelde follow-upduur van 50 maanden was 33% van de patiënten nog steeds geheel vrij van laesies. We concluderen dat de gecombineerde benadering, bestaande uit infliximab gevolgd door chirurgische interventies, een effectieve behandelstrategie is voor patiënten met ernstige HS. Dit zou de voorkeur moeten hebben boven behandeling met infliximab alleen.



Figuur 2. Dominique van Rappard (midden) met haar paranimfen: Yvette Charbon (links) en Anne Margreet van Drooge (rechts).

ORATIE

De licht- en schaduwzijde van huidpigment

R.M. Luiten

*Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum,
Universiteit van Amsterdam*

*Correspondentieadres:
Prof. dr. R.M. Luiten
E-mail: r.m.luiten@amc.uva.nl*

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Experimentele Dermatologie, in het bijzonder pigmentcelstoornissen van de huid aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam op 27 november 2015 door Rosalie M. Luiten.



Rosalie Luiten spreekt haar oratie uit.

De huid is niet alleen het grootste maar ook het meest zichtbare orgaan van ons lichaam. Het is dan ook niet zo vreemd dat afwijkingen aan de huid een grote invloed hebben op het leven. Het vakgebied Dermatologie richt zich op het herkennen en behandelen van een grote diversiteit aan huidafwijkingen, om de kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren.

Ook gezonde huid heeft een invloed op het dagelijks leven, en in het bijzonder de kleur van de huid. De wereldbevolking kent vele tinten huidskleur in een mooi doorlopend spectrum. Aan het type huidskleur wordt soms veel waarde gehecht, zoals maatschappelijke status in bepaalde culturen. Huidskleur kan zelfs een bron zijn van discriminatie. Sommige donkere mensen gaan hun huid bleken om een lichtere tint te krijgen. Producten met de aantrekkelijke namen als 'Fair and Lovely' zijn nog steeds te koop in sommige landen. Gebruik van deze producten heeft als risico dat de huid witte vlekken krijgt of onregelmatig van kleur wordt. Op deze risico's kom ik later nog terug in deze lezing.

In het verleden had ook de huidverkleuring of bruining door de zon een invloed op de westerse samenleving. Een eeuw geleden was het niet gebruikelijk in de zon te zitten. Een bruinverbrande huid wees op het uitoefenen van een beroep als arbeider in de buitenlucht. Een witte huid werd gezien als een teken van welstand, men hoefde niet te werken. Een gebruinde huid werd dus liever vermeden. Koninklijk bloed werd aangeduid als blauw bloed, aangezien in een witte huid het bloed in de aders zichtbaar is als een blauwe kleur. De gewoonten in die tijd steken schril af bij onze huidige opvattingen en voorkeuren. Waar mijn Oma, geboren in 1912, nog het advies kreeg om katoenen handschoentjes te dragen om haar handen niet laten ververen door de zon, is aan het eind van de 20e eeuw het zonnebaden ongekend populair geworden. Vanaf de jaren 60 nam met de toenemende welvaart ook het aantal zonzavakanties toe. De gebruinde huid werd een teken van welvaart en stond voor vakantieplezier en sportiviteit. In die tijd was er onvoldoende aandacht voor de risico's van zonlicht, of kennis van de kankerwekkende eigenschappen van ultraviolet (UV)-straling in zonlicht.

DE LICHT- EN SCHADUWZIJDE VAN ZONLICHT

Zonlicht heeft goede eigenschappen, maar te veel blootstelling aan zonlicht is schadelijk. Deze effecten zijn grotendeels het gevolg van UV-straling in zonlicht. Een van de goede eigenschappen van zonlicht is de aanmaak van vitamine D. Vitamine D is onder meer belangrijk voor de opname van calcium en fosfaat in de darmen en het in stand houden van de botten. De schadelijke invloeden van zonlicht worden veroorzaakt door zowel UVA- als UVB-straling. UVA dringt diep door in de huid en breekt stoffen zoals elastine in de huid af. Daarmee wordt de huid minder elastisch en versnelt de huidveroudering.¹ UVB dringt weliswaar minder diep door in de huid, maar beschadigt het DNA in de huidcellen, en dat verhoogt het risico op huidkanker.

De verschillen in huidskleur tussen oorspronkelijke bevolkingsgroepen in verschillende werelddelen is eigenlijk een aanpassing van de huid aan de hoeveelheid zonlicht. Naarmate we dichterbij de evenaar komen, is er meer zonstraling en heeft een donkere huid het voordeel van betere zonbescherming dan een lichte huid. De lichte huid heeft daar een verhoogd risico op huidkanker. In noordelijke landen daarentegen kan een lichte huid bij geringe tot matige zonstraling meer vitamine D aanmaken dan een donkere huid. De donkere huid heeft hier een verhoogd risico op vitamine D-gebrek. **Een licht- en schaduwzijde van huidpigment.**

Elk jaar neemt het aantal gevallen van huidkanker weer toe. Dermatologen spreken van een huidkanker-epidemie. Volgens de kankerregistratie krijgt 1 op de 6 mensen een vorm van huidkanker.² Aangezien kinderen met veel zonverbrandingen op jonge leeftijd meer risico hebben op huidkanker in hun latere leven, lijkt het erop dat we nu de gevolgen zien van de toegenomen zonzonabiding van de afgelopen decennia.

MELANOCYTEN MAKEN HET HUIDPIGMENT

Onze huidskleur wordt door twee factoren bepaald: de pigmentatie en de doorbloeding. Doorbloeding varieert sterk in korte tijd, bijvoorbeeld als we het warm krijgen wordt de huid meer doorbloed. Pigmentatie van de huid wordt bepaald door de hoeveelheid pigment in de huid. In de huid bevinden zich pigmentcellen ofwel melanocyten die pigment aanmaken. Deze cellen geven het pigment vervolgens door aan de naburige cellen in de huid, waardoor de huid zijn kleur krijgt. Er zijn ook melanocyten in de haarwortels die kleur geven aan de haren op het lichaam en hoofd. Pigmentatie van de huid wordt sterk beïnvloed door zonlicht. UV-straling in zonlicht activeert een pigmentstimulerend hormoon in de huid dat de melanocyten aanzet om pigment aan te maken. Bruin worden van de huid is een beschermingsreactie van de huid tegen zonschade. Het is dus een natuurlijke zonnefilter.

PIGMENTCELSTOORNISSEN

Bij pigmentcelstoornissen is de aanwezigheid van pigment in de huid verstoord.³ Dit kan in principe twee kanten op: te veel aanmaak van pigment waardoor de huid op bepaalde plaatsen donkerder kleurt – hyperpigmentatie genaamd – of te weinig aanmaak van pigment waardoor de huid lichter wordt – hypopigmentatie genaamd. Bij afwezigheid van pigment spreekt men van depigmentatie.

De pigmentcelstoornissen vormen dus een brede groep van allerlei soorten afwijkingen in de huidskleur in aangedane huid. Een bekende vorm van hyperpigmentatie is melasma, ook wel zwangerschapsmasker genoemd, waarbij bruine vlekken kunnen ontstaan bijvoorbeeld onder invloed van hormonale veranderingen in het lichaam. Een bekende vorm van depigmentatie is vitiligo, waarbij witte vlekken op het lichaam ontstaan die zich met de tijd kunnen uitbreiden.

VITILIGO

Stel je eens voor: je hebt nog nooit van vitiligo gehoord als je ineens witte vlekjes krijgt, eerst op je handen en daarna ook in je gezicht. Die vlekken breiden zich ongelooflijk snel uit. Binnen een maand is de onderste helft van je gezicht helemaal wit. Dat valt enorm op omdat je verder een donkere huidskleur hebt. Dat is wat een vitiligopatiënt meemaakt. In een interview voor het boek 'Leven met vitiligo' van dr. Wietze van der Veen en Lucy Beker,⁴ verwoordt een vitiligopatiënt het als volgt:

'Ik zag er ineens heel raar uit en dat is moeilijk te accepteren. Als ik in de spiegel keek, herkende ik mijzelf niet meer. Ook mijn armen en benen zitten inmiddels vol witte vlekken, maar mijn gezicht is nu weer redelijk gepigmenteerd. Niet egaal, maar het is zeker niet meer zo erg als in het begin. Ik was tot 2009 altijd gezond geweest. Nog nooit medicijnen geslikt en met roken en alcohol was ik jaren eerder al gestopt, toen ik ook stopte met mijn werk als beroepsmuzikant. Ik werd buschauffeur. Maar toen werd mijn gezicht ineens half wit. Al die vreemde mensen die elke dag de bus instappen zie ik schrikken als ze naar me kijken. Gelukkig zeggen ze er niet vaak iets over. Ik heb nog geen dag verzuimd maar ik ging wel opzien tegen een wandeling met de hond of boodschappen doen in de supermarkt. Dat komt doordat ik op straat tienermeisjes tegenkom die beginnen te giechelen of zelfs te gillen als ze mij zien. Mensen staren mij aan alsof ze een spook zien. Ik kijk terug, maar ze blijven staren. Dat is moeilijk. Ik werd er depressief van....'

Dit verhaal geeft aan hoeveel impact een huidafwijking op het dagelijks leven kan hebben. Huidaandoeningen komen veel voor. Volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek hebben ruim 1,2 miljoen Nederlanders een huidaandoening.⁵ Vitiligo komt bij ongeveer 1% van de bevolking voor, en dat zijn al meer dan 160.000 patiënten in Nederland. Vitiligo kan worden behandeld onder andere met

zalven of UVB-lichttherapie, maar dat werkt helaas niet bij iedere patiënt. Het onderzoek naar vitiligo heeft als doel meer inzicht te krijgen in de werking en effectiviteit van nieuwe en bestaande therapieën voor vitiligo. Daarbij is meer kennis nodig over het ontstaan van vitiligo en de processen die de depigmentatie veroorzaken. Het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen bij het AMC is gespecialiseerd in pigmentziekten en verricht al meer dan 20 jaar onderzoek naar deze aandoeningen.

Met het instellen van de leerstoel Experimentele Dermatologie, in het bijzonder pigmentcelstoornissen van de huid, door de Universiteit van Amsterdam heeft het vakgebied een belangrijke erkenning gekregen van het wetenschappelijk belang van pigmentcel-onderzoek. Het is de eerste pigmentcelsestoel in Nederland. Ik ben vereerd dat ik deze leerstoel mag invullen met mijn onderzoeks- en onderwijsactiviteiten, om meer kennis te vergaren over de pigmentproblematiek bij patiënten. Ik ben de Universiteit van Amsterdam en de Raad van Bestuur van het AMC dan ook zeer dankbaar voor deze erkenning en het in mij gestelde vertrouwen.

DIEREN IN PIGMENTCELONDERZOEK

Pigment van de huid is een kleurrijk onderwerp, dat zelfs een instituut als het Sinterklaasjournaal niet onberoerd laat.⁶ Naast de verschillende kleuren van huid en haar in de bevolking, zijn er in het dierenrijk nog veel meer kleurschakeringen van huid, vacht of veren. Het is wel intrigerend dat de kleurvlakken van deze dieren vaak scherp begrenst zijn. Veel onderzoek wordt dan ook in dieren gedaan om te achterhalen hoe deze patronen ontstaan. Van zebrafissen, muizen, kippen, minizwijntjes, honden, katten tot paarden; ze leveren allemaal een bijdrage aan het pigmentcelonderzoek. Ik kan mij nog goed herinneren dat ik in 2005 mijn eerste internationale pigmentcelcongres bijwoonde. Ik was verbaasd over de diversiteit aan diersystemen in het pigmentonderzoeksveld. De grote dieren zijn overigens geen proefdieren in dit onderzoek maar worden onderzocht door een dierenarts, als patiënten die aan een observationeel onderzoek deelnemen zonder nadelige gevolgen. Dit levert nuttige kennis op die vertaald kan worden naar pigmentafwijkingen bij de mens en biedt aangrijpingspunten voor therapie. Van oudsher is het pigmentcelonderzoek multidisciplinair. Pigmentonderzoek brengt de vakgebieden dermatologie, celbiologie, biochemie, immunologie, epidemiologie, genetica en oncologie bij elkaar. Daarmee past het vakgebied zeer goed in de tegenwoordige aanbeveling van beleidsmakers om meerdere disciplines te betrekken in het onderzoek. Deze breedte in zowel klinische als fundamentele aspecten trekt mij zeer aan in dit onderzoek en is voor mij een grote stimulans om hierin verder te gaan. Zo'n interdisciplinaire samenwerking is mede noodzakelijk omdat er sterke aanwijzingen zijn dat er een relatie is tussen vitiligo en melanoom.

Mijn onderzoeksgroep heeft de afgelopen jaren onderzoek naar verricht naar de relatie tussen vitiligo en melanoom, en hoe we met deze kennis betere behandeling van melanoom kunnen ontwikkelen.

VITILIGOHUD ODER DE MICROSCOOP

Vitiligo is te herkennen aan scherp begrensde witte vlekken in de huid. Op deze plaatsen zijn de pigmentcellen ofwel melanocyten uit bepaalde stukken huid verdwenen. De oorzaak van dit verdwijnen van melanocyten in de huid is al lang onderwerp van wetenschappelijk onderzoek.⁷

Als je onder de microscoop in de huid aan de rand van de vitiligovlek kijkt, dan zie je dat daar veel speciale witte bloedcellen, T-lymfocyten, aanwezig zijn. Maar het was nog niet duidelijk in hoeverre deze T-lymfocyten daadwerkelijk de melanocyten in de huid konden doden, of dat zij toevallige voorbijgangers waren in dit proces. Bij het Instituut voor Pigmentstoornissen van het AMC hebben we dit in de afgelopen jaren onderzocht bij een groep vitiligopatiënten. We hebben aangetoond dat de T-lymfocyten in de vitiligohuid melanocyten kunnen vernietigen.⁸ Vitiligo is dus een auto-immuunziekte gericht tegen de melanocyten.

Maar er zijn nog meer aanwijzingen dat het immuunsysteem bij vitiligopatiënten actief is. Vitiligopatiënten hebben vaker andere auto-immuunziekten, bijvoorbeeld schildklierstoornissen.^{9,10} Daarnaast spelen ook erfelijke factoren een rol bij vitiligo, zoals genen voor de activatie van het immuunsysteem.¹¹ Dit bevestigt nog eens dat auto-immuniteit een rol speelt bij vitiligo.

HUIDBLEEKCRÈMES

Maar daarmee is nog niet alles verklaard. Want hoe krijg je nou een auto-immuunziekte zoals vitiligo? Bij de meeste patiënten is geen oorzaak van vitiligo bekend. Het begon min of meer spontaan. Sommige vitiligopatiënten zijn blootgesteld aan chemische stoffen die mogelijk vitiligo hebben veroorzaakt.¹² Dit waren bijvoorbeeld bepaalde insecticiden, lijm of weekmakers in kunststoffen. Dit contact met chemische stoffen kan optreden tijdens het werk. Dit noemen we arbeidsvitiligo. Daarnaast geeft het gebruik van bepaalde huidbleekcrèmes een groot risico op vitiligo. Monobenzon is een chemische stof in huidbleekcrème. Monobenzon geeft niet alleen lokale bleking van de huid daar waar de crème is aangebracht, maar kan ook bleking op andere plaatsen op het lichaam veroorzaken. Wij hebben uitgezocht hoe monobenzon de huidbleking op afstand kan veroorzaken.^{13,14} Monobenzon kan auto-immuunreacties tegen melanocyten opwekken. Deze reacties verspreiden zich door het lichaam en kunnen huidbleking veroorzaken op andere plaatsen dan waar de crème is aangebracht. Monobenzon is niet de enige stof die dit effect heeft. Ook andere fenolverbindingen kunnen auto-immuunreacties tegen pigmentcellen opwekken, zoals de stoffen bekend uit de arbeidsvitiligo. Ons

onderzoek naar het werkingsmechanisme van deze stoffen draagt bij aan een inschatting van de risico's op vitiligo bij contact met deze chemische stoffen.¹²

DE RELATIE TUSSEN VITILIGO EN MELANOOM

Melanoom is de agressiefste vorm van huidkanker. Het ontstaat uit de melanocyten in de huid. Melanoom is vaak moeilijk te behandelen zodra het is uitgezaaid in andere organen. Op het moment is immuuntherapie een veelbelovende behandeling voor patiënten met gevorderde stadia van melanoom. Tijdens immuuntherapie krijgen melanoompatiënten soms ook witte vlekken in de huid die sterk lijken op vitiligo. Deze patiënten blijken een 2 tot 4 grotere kans op overleving te hebben dan andere melanoompatiënten zonder vitiligo.¹⁵ Vitiligo is dus een gunstig teken voor melanoompatiënten. Ons onderzoek richt zich op deze relatie tussen vitiligo en melanoom. Immunologisch gezien zijn ze eigenlijk elkaars tegenpolen: vitiligo is een auto-immuniteit tegen de melanocyten, en melanoom is een kanker van de melanocyten. **Een licht- en schaduwzijde van huidpigment.**

Waar bij vitiligo melanocyten worden opgeruimd door het immuunsysteem, zijn bij melanoom de melanocyten ontspoord tot kankercellen die zich ongeremd vermenigvuldigen en kunnen uitzaaien door het lichaam. In het onderzoek naar de relatie tussen vitiligo en melanoom staan melanocyten in de huid centraal: afwezig bij vitiligo of ontspoord bij melanoom. Het lijkt erop dat deze aandoeningen elkaar kunnen uitsluiten.^{15,16} Zoals de witte en zwarte vogels van Escher met elkaar verweven zijn, en toch in een tegengestelde richting vliegen. Hoe kan vitiligo gunstig zijn voor het tegengaan van melanoom? Melanocyten en melanoomcellen lijken op elkaar, omdat de melanoomcel uit de melanocyt is ontstaan. Immunoreacties die gericht zijn tegen melanocyten kunnen daarom ook melanoomcellen herkennen en vernietigen. Het optreden van vitiligo bij melanoompatiënten wijst op een dergelijke immunoreactie. Deze vorm van immuniteit is gunstig voor melanoompatiënten om de uitbreiding of terugkeer van het melanoom te verminderen.^{15,17} Deze observatie biedt ook een interessant aangrijpingspunt voor de behandeling van melanoom. Kunnen we melanoom bestrijden door vitiligo uit te lokken? Ofwel, kunnen we de schaduwzijde van huidpigment verminderen door de lichtzijde te versterken?

IMMUUNTHERAPIE VAN MELANOOM

Immuuntherapie is erop gericht om de eigen afweer aan te zetten om het melanoom te bestrijden. Immuuntherapie van kanker is niet eenvoudig omdat de tumor meestal niet als lichaamsvreemd wordt gezien door het immuunsysteem. Kankercellen ontstaan uit lichaamseigen cellen, en geven meestal geen alarmsignaal aan het immuun-

systeem. Bovendien wordt immuuntherapie van kanker niet van tevoren dus preventief gegeven, maar pas op het moment dat de kankercellen al zijn uitgegroeid tot een gezwel. Dit kan een oneerlijke strijd opleveren tussen de activatie van het immuunsysteem enerzijds en de groei van het kankergezwel anderzijds. Het is dan ook zaak om immuuntherapie in een zo vroeg mogelijk stadium te geven. Bij diagnose van een melanoom wordt het melanoom meteen weggehaald door operatie. De verdere behandeling is afhankelijk van het risico op terugkeer of uitbreiding van de ziekte. Vaak krijgt de patiënt alleen regelmatige controles zonder aanvullende behandeling. Bij patiënten met een zogenaamd dik primair melanoom (stadium 2) is dit risico behoorlijk hoog en kan oplopen tot 60% voor bepaalde patiënten. Toch is er voor deze patiënten geen immuuntherapie beschikbaar omdat deze behandelingen te ernstige bijwerkingen geven om deze risicogroep aan bloot te stellen. Daarnaast vallen de huidige vormen van immuuntherapie onder de dure geneesmiddelen en is de vergoeding beperkt. Dit geeft u meteen een inzicht in de **licht- en schaduwzijde van onze gezondheidszorg.**

Wij zijn een nieuwe immuuntherapie aan het ontwikkelen die mogelijk een oplossing zou kunnen bieden voor deze groep patiënten.¹⁸ Immuuntherapie van melanoom levert de laatste jaren veelbelovende resultaten in klinische studies. Het wetenschappelijk tijdschrift Science heeft immuuntherapie van kanker in 2013 dan ook uitgeroepen tot 'breakthrough of the year'.¹⁹ Het zijn dus boeiende tijden om als onderzoeker op het gebied van immuuntherapie van kanker aan het werk te zijn. Er is echter nog wel behoefte aan verbetering. De huidige veelbelovende geneesmiddelen, zoals ipilimumab, nemen de rem op het immuunsysteem weg en daardoor werken de immunoreacties krachtiger. Maar de middelen geven geen richting aan *waar* het immuunsysteem tegen moet optreden. Naast gunstige effecten tegen kankercellen worden ook normale, onschadelijke cellen aangevallen, bijvoorbeeld in de darm. Dat kan bijwerkingen geven zoals ernstige darmontsteking. Ook reageert maar 10 tot 20% van de patiënten op ipilimumab. Deze patiënten hebben dan wel een zeer lange overleving van meerdere jaren waarbij ze zo goed als genezen zijn verklaard. Nieuwere varianten van deze middelen werken bij ongeveer 40-60% van de patiënten.²⁰ Toch blijft er altijd een aanzienlijke groep patiënten over die niet reageert op deze veelbelovende therapieën.

Idealiter is immuuntherapie dus in staat om het immuunsysteem in *alle* patiënten te activeren. Ons onderzoek naar de relatie tussen vitiligo en melanoom biedt een nieuw uitgangspunt voor het ontwikkelen van immuuntherapie voor melanoom. Daarbij kom ik terug op mijn eerdere vraag: als vitiligo bij melanoompatiënten samenhangt met een grotere kans op overleving, kunnen we dan vitiligo uitlokken als immuuntherapie voor melanoom?

MIC-THERAPIE

Monobenzone kan vitiligo uitlokken en is daarmee een goede kandidaat om in te zetten als middel tegen melanoom. Wij hebben uitgevonden dat er een synergie is tussen monobenzone en de stoffen imiquimod en CpG, om het immuunsysteem te activeren tegen melanoom.¹⁸ We hebben deze therapie MIC-therapie genoemd, dat staat voor monobenzone, imiquimod en CpG.

MIC-therapie wekt een immuunrespons op tegen het melanoom en remt de groei van melanomen in preklinische studies. De immuunrespons blijft ook langere tijd aanwezig in het lichaam. Deze respons heeft een beschermende werking tegen de terugkeer van het melanoom.¹⁸ MIC-therapie zou daarom ook geschikt kunnen zijn om te geven in een vroeg stadium van melanoom, zoals de stadium 2-patiënten met een hoog risico op uitbreiding of terugkeer van het melanoom. Hiervoor zijn klinische studies nodig om dit effect aan te tonen bij patiënten.

Wij hebben intussen de eerste stap gezet in de ontwikkeling van MIC-therapie voor melanoompatiënten. In de eerste klinische studie is de effectiviteit van monobenzone en imiquimod, ofwel MI-therapie onderzocht. Uit deze studie blijkt dat MI-therapie een immuunrespons opwekt tegen de melanoomcellen en bij een deel van de patiënten verdwenen de behandelde uitzaaïngen in de huid. De behandeling gaf ook weinig bijwerkingen. We weten uit preklinische studies dat de toevoeging van CpG dit effect versterkt, zodat de therapie dan ook uitzaaïngen in andere organen kan bestrijden.¹⁸

De volgende stap is dus te onderzoeken of MIC-therapie in patiënten effectief is op afstand van de behandelingsplek. Dit zogenaamde systemische effect kan melanoomcellen in het hele lichaam bestrijden en zo uitzaaïngen in diverse organen tegengaan. We zullen dit eerst onderzoeken in patiënten met gevorderd melanoom. In deze patiënten kunnen we in relatief korte tijd vaststellen wat het systemische effect is van MIC-therapie. Op basis van deze resultaten kunnen we vervolgens MIC-therapie onderzoeken bij een vroeger stadium van melanoom, zoals stadium 2-melanoom. In deze studie moeten de patiënten wel minstens 5 jaar worden gevolgd om te kunnen meten hoeveel patiënten er uitbreiding of terugkeer van melanoom hadden. Binnen het pigmentcelonderzoek van onze afdeling zal ik mij de komende tijd ook hiermee bezig houden. Daarmee wil ik de vertaalslag maken van lab naar kliniek, om resultaten uit onderzoek ten goede te laten komen aan de patiënt.

[Dit is een ingekorte versie van de rede. De volledige rede, inclusief de tekst over faciliteiten voor onderzoek, loopbaanbeleid in de wetenschap en financiering van onderzoek, kunt u vinden op www.oratiereeks.nl]

Ik heb gezegd.

LITERATUUR

1. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing research reviews* 2015;21:16-29.
2. Incidentie huidkanker. http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie_huidkanker/img52dbca9b32e91: Integraal Kankercentrum Nederland; 2015.
3. Pigmentaandoeningen. pigmentfonds.nl: Pigmentfonds Nederland; 2015.
4. Veen JPW van der, Beker L. Leven met vitiligo. De oorzaken, de gevolgen en wat eraan te doen is. Poiesz Uitgevers: Koog aan de Zaan, 2014.
5. Ruim 1,2 miljoen Nederlanders hebben eczeem of psoriasis. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/gezondheid-welzijn/publicaties/artikelen/archief/2015/ruim-1-2-miljoen-nederlanders-hebben-eczeem-of-psoriasis-2014.htm>: Centraal Bureau voor de Statistiek; 2015.
6. Veen C van der. Tot nu toe alleen zwarte Pieten in Sinterklaasjournaal. *NRC*, 2015.
7. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, Slominski A, Ellassiuty YE, Westerhof W, et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol* 2008;17(2):139-40.
8. Boorn JG van den, Konijnenberg D, Delleijn TA, Veen JP van der, Bos JD, Luiten RM, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009;129(9):2220-32.
9. Kroon MW, Vrijman C, Chandek C, Wind BS, Wolkerstorfer A, Veen JP van der, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Horm Res Paediatr* 2013;79:137-44.
10. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeftang MM, Luiten RM, Spuls PI, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012;167(6):1224-35.
11. Spritz RA. Modern vitiligo genetics sheds new light on an ancient disease. *J Dermatol* 2013;40(5): 310-8.
12. Vrijman C, Hosseinpour D, Bakker JG, Wolkerstorfer A, Bos JD, Luiten RM, et al. Provoking factors, including chemicals, in Dutch patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2013;168(5):1003-11.
13. Boorn JG van den, Melief CJ, Luiten RM. Monobenzone-induced depigmentation: from enzymatic blockade to autoimmunity. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24(4):673-9.
14. Boorn JG van den, Picavet DI, Swieten PF van, Veen HA van, Konijnenberg D, Luiten RM, et al. Skin-Depigmenting Agent Monobenzone Induces Potent T-Cell Autoimmunity toward Pigmented Cells by Tyrosinase Haptenation and Melanosome Autophagy. *J Invest Dermatol* 2011;131(6): 1240-51.
15. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Luiten RM, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33(7):773-81.

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

DERMATOLOGIE IN BEELD

Dokter, is dit een soa?

K.M. Mulder^{1,2}, J.M. Emanuels², Th.W. van den Akker³

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden en Medisch Centrum Haaglanden – Bronovo, Den Haag

² Arts, Regionaal soa-centrum, Den Haag

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden – Bronovo, Den Haag

Correspondentieadres:

Karlijn M. Mulder

E-mail: k.m.mulder@lumc.nl

Een 32-jarige heteroseksuele man van Turkse origine bezocht het Regionaal soa-centrum Den Haag omdat hij een asymptomatische huidafwijking had bemerkt op de glans penis. Deze laesie was sedert enkele jaren aanwezig en langzaam gegroeid. Bij erectie nam de laesie toe in omvang. Er waren geen klachten bij de mictie. Zijn voorgeschiedenis was blanco en vermeldde geen soa of trauma aan de genitaliën. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij ventrolateraal van de meatus urethrae een solitaire, gladde vesikel van 6 mm gevuld met helder vocht (figuur 1). Overige genitale inspectie liet, behoudens status na circumcisie, geen afwijkingen zien. Wij stelden op basis van de kliniek de diagnose parameatale cyste van de urethra. Dit is een zeldzame, benigne, maar soms functioneel storende cyste die potentieel de mictie kan belemmeren of pijnlijk kan zijn bij de gemeenschap. Parameatale cysten worden meestal gezien bij mannelijke personen jonger dan 20 jaar, hoewel ze ook zijn beschreven bij

vrouwen en volwassenen.^{1,2} De pathogenese is niet opgehelderd, maar verondersteld wordt dat de parameatale cysten behoren tot de mediale raphe cysten, die ontstaan door een defect tijdens de embryogenese.^{3,5} De mediale raphe vormt zich door fusie van ectoderm en endoderm en vormt de middenlijn die over de ventrale penis loopt, vanaf de meatus tot aan de anus. Volgens een andere theorie kan er een obstructie ontstaan in een parameatale ductus waardoor een cyste ontstaat.⁶ Een derde theorie beschrijft infectie als etiologisch factor, zoals ten gevolge van *Neisseria gonorrhoeae*.^{1,7} Daarnaast worden er relatief vaak parameatale cysten bij besneden mannen gerapporteerd.²

De gangbare behandeling is radicale excisie. Dit gaat met minder recidieven gepaard dan bij behandeling door incisie en drainage, deroefing of naaldaspiratie. Patiënt werd een verwijzing voor chirurgische behandeling aangeboden, maar hij gaf vooralsnog de voorkeur aan een expectatief beleid. Soa-screening op chlamydia, gonorrhoe, hiv, syfilis en hepatitis B was negatief. Hoewel beschreven in de literatuur, hebben wij bij deze casus geen relatie kunnen leggen tussen een parameatale cyste en de aanwezigheid van een soa.

DIAGNOSE

Parameatale urethrale cyste.

TREFWOORDEN

parameatale cyste – gonorrhoe – mediale raphe

LITERATUUR

- Hill JT, Ashken MH. Parameatal urethral cysts: a review of 6 cases. *Br J Urol* 1977;49:323-5.
- Willis H.L. Parameatal Urethral Cysts in Prepubertal Males. *J Urol* 2010;185:1042-5.
- Thompson IM, Lantini PM. Parameatal cysts of the glans penis. *J Urol* 1956;76:753-5.
- Asarch RG, Golitz LE, Sausker WF, Kreye GM. Median Raphe Cysts of the Penis. *Arch Dermatol* 1979;115:1084-6.
- Otsuka T, Ueda Y, Terauchi M, Kinoshita Y. Median raphe (parameatal) cysts of the penis. *J Urol* 1998;159:1918-20.
- Shiraki IW. Parameatal cysts of the glans penis: a report of 9 cases. *J Urol* 1975;114:544-8.
- Bernfeld WK. Gonorrhoea in the median raphe of the penis: Case report and a survey of the literature. *Br J Vener Dis* 1961;37:210-3.



Figuur 1. Een parameatale cyste bij ventraal aanzicht van de penis.

TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹ Dermatoloog, Amersfoort

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

ANAMNESE

Een vrouw van 23 jaar, van wie u verder niets weet omdat ze de brief van de huisarts vergeten heeft, komt vanwege 'pukkeltjes' in het gezicht. Ze heeft gehoord dat deze tegenwoordig weggehaald kunnen worden.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

U ziet op het centrale deel van het gelaat een groot aantal huidkleurige en soms iets rode papeltjes, in grootte variërend van 1-3 mm.

VRAGEN

1. Welke vragen stelt u?
2. Patiënte beantwoordt uw vragen bevestigend. Aan welke diagnose denkt u al voordat u haar verder gaat onderzoeken?
3. Welke huidafwijkingen denkt u eventueel nog meer bij patiënte aan te kunnen treffen?
4. Welke zijn de meest voorkomende niet-cutane afwijkingen bij deze aandoening?

De antwoorden vindt u op pagina 117.



Figuur 1

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

1c, 2c, 3a, 4b, 5e, 6a

Histopathologische beschrijving (figuur 3)

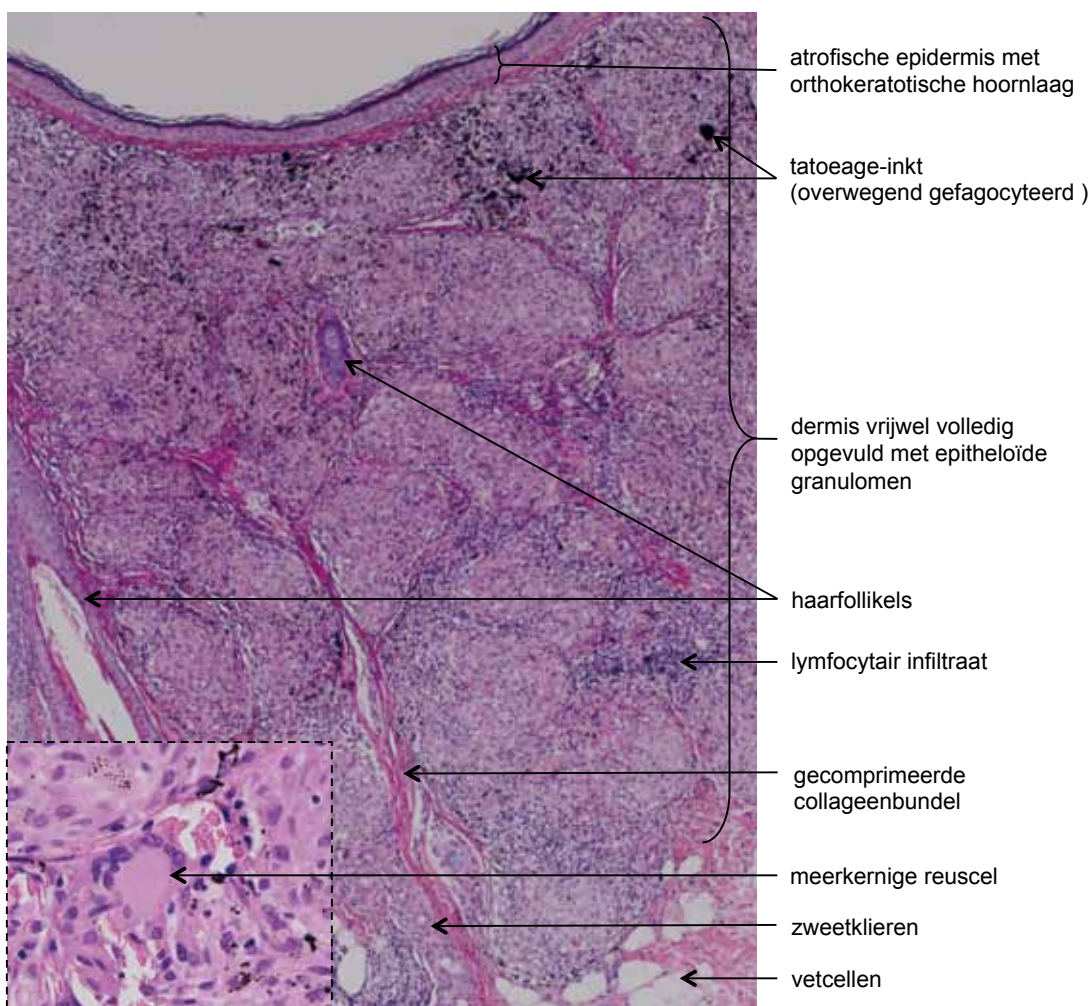
Huidbiopt bekleed door een atrofische epidermis met een orthokeratotische hoornlaag. Onder de epidermis bevindt zich een *grenz zone*. De dermis wordt vrijwel volledig opgevuld door epitheloïde granulomen met hieromheen een spaarzaam lymfocytair infiltraat. Met name in de oppervlakkige dermis en mid-dermaal wordt donkerbruine tot zwarte pigmentatie aangetroffen. De pigmentkorrels wisselen in grootte en zijn grotendeels gefagocytiseerd en derhalve in het cytoplasma van macrofagen gelegen. Tussen de granulomen worden gecompriëerde collageenbundels aangetroffen. Het biopt toont verder pre-existente haarfollikels en in de diepte zweetklieren en enkele vetcellen. De subcutis is niet afgebeeld.

Diagnose

Granulomateuze ontstekingsreactie op tatoeage-inkt.

Bespreking

Tatoeage-inkten zijn onoplosbaar en blijven na injectie in de huid permanent aanwezig. De verschillende inkten die gebruikt worden, kunnen naast de gewenste verkleuring van de huid echter ook tot complicaties leiden. Deze complicaties blijven meestal beperkt tot het gebied van de tatoeage en variëren van infecties door contaminatie van de inkt, huidziekten uitgelokt door het koebnerfenomeen (zoals lichen planus of psoriasis), overgevoelighedsreacties op bestanddelen van de inkt of andere reacties zoals vorming van keloid of granulomen, waarbij de casus een voorbeeld is van een granulomateuze overgevoelighedsreactie. Vroeger bestonden tatoeage-inkten uit anorganische pigmenten die zware metalen zoals kwik of chroom bevatten en was met name de rode inkt een beruchte boosdoener door overgevoelighedsreactie. Tegenwoordig wordt gebruikgemaakt van variabele suspensies van metalen en organische kleurstoffen zoals azo- of polycyclische pigmenten. Hoewel de incidentie van complicaties hiermee sterk is afgenomen, mede ook door verbeterde hygiënische maatregelen, blijft met name rode inkt het meest risicovol voor het optreden van overgevoelighedsreacties.



Figuur 3.

Tatoeage-inkt kan histologisch goed worden onderscheiden. Enkele weken na het injecteren lokaliseert de inkt zich rondom bloedvaten in de oppervlakkige dermis en mid-dermaal. Het pigment kan extracellulair gelegen zijn tussen de collageenvezels, maar wordt later veelal gefagocyteerd en is daarom voornamelijk aanwezig in het cytoplasma van macrofagen. In normale omstandigheden ontbreekt een ontstekingsreactie. In het geval van overgevoeligheid kunnen verschillende histopathologische reactiepatronen optreden. Dit kan variëren van een grensvlakdermatitis tot diffuse lymfocytair infiltraten met soms het beeld van een pseudolymfoom of een granulomateuze ontstekingsreactie. In onze casus worden sarcoïde granulomen aangetroffen met in de periferie weinig lymfocytair infiltraat, zogenoemde 'naakte granulomen'. Deze granulomen bestaan uit een verzameling epithelioïde histiocyten. Dit zijn geactiveerde macrofagen die lijken op epitheelcellen en die kunnen samensmelten tot meerkernige reuscellen. De histopathologische differentiële diagnose van granulomateuze ontstekingsreacties is breed. Naakte granulomen worden met name gezien bij sarcoïdose, reacties op lichaamsvreemd materiaal of, minder typisch, ook bij infectieuze oorzaken zoals mycobacteriële infecties. De aanwezigheid van lichaamsvreemd materiaal, in dit geval exogeen pigment, kan ook bij sarcoïdose voorkomen en sluit deze diagnose dus niet uit. Een infectieus agens kan eventueel worden aangetoond met een ziehl-neelsenkleuring voor zuurvaste staven, een *Periodic Acid Schiff* (PAS)-kleuring voor schimmels of een gramkleuring voor bacteriën.

Wanneer pigment in de huid wordt aangetroffen dient er gedacht te worden aan exogene pigmenten, zoals tatoeage-inkt, maar ook aan melaninepigment en aan ijzerpigment, waarvan het laatste gevormd wordt bij de afbraak van erythrocyten. Tatoeage-inkten kunnen variëren in kleur (bijvoorbeeld geel, rood of zwart) en zien er in het biopt meestal uit als rode en/of zwarte korrels die iets variëren in grootte. Hoewel lichaamsvreemd materiaal veelal dubbelbreekt bij bekijken in gepolariseerd licht, doen tatoeage-inkten dit niet. Melaninepigment kan worden herkend als kleine, donkerbruine korreling van gelijk formaat, terwijl de korrels van ijzerpigment meer lichtbruin van kleur zijn en iets wisselen in grootte. Alle pigmenten kunnen zowel los tussen het collageen als in het cytoplasma van macrofagen liggen (bij melanine melanofagen en bij ijzer siderofagen genoemd). Soms kan het lastig zijn om de verschillende soorten pigment van elkaar te onderscheiden. In die gevallen kunnen een melaninekleuring (Schmorl) en een ijzerkleuring (Perls) uitkomst bieden.

Tabel 1. Granulomateuze ontstekingsreactie op tatoeage-inkt, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
pigmentatie	zwarte korreling in het cytoplasma van macrofagen of los tussen de collageenvezels
noduli/ nodi	granulomateuze ontstekingsreactie

ANTWOORDEN

DERMATOSCOPIE

1. Dermatoscopisch wordt een witte verkleuring van de nagelplaat gezien, waardoor de lunula niet meer zichtbaar is. Distaal is er sprake van onychoschisis; dit kan ontstaan wanneer er een afwijking onder de nagel zit die de nagelplaat iets omhoog drukt.¹ Een belangrijk klinisch onderzoek bij dit beeld is de zogenoemde lovetest.² Hierbij wordt met de punt van een pen het meest pijnlijke drukpunt op de nagel opgezocht. Op die plaats waar de patiënt de hevigste klachten ervaart, bevindt zich de afwijking. Het punctum maximum bij de lovetest bevond zich ter plaatse van de groene pijl in figuur 2.
2. De diagnose is een glomus tumor. De anamnestiche clue van hevige pijnklachten, uitgelokt door stoten en koude-expositie, in combinatie met het eenvoudig gelokaliseerde punctum maximum bij de lovetest, zijn uiterst suggestief voor deze diagnose. Een glomustumor is een redelijk zeldzaam tumortje uitgaande van een glomuslichaampje. Een glomuslichaampje is verantwoordelijk voor de thermoregulatie in de huid³ en is een arteriolenvenulaire anastomose. Bij warmte wordt er veel bloed door de anastomose vervoerd, bij koude neemt de doorbloeding in het lichaampje juist af. Glomuslichaampjes komen voor aan de acra en zitten ook onder nagels. Een glomustumor is een benigne woekering van glomuslichaampjes uitgaande van de gladde spiercellen die rond de arteriolen zitten. Het tumortje draineert zijn bloed op een onderliggende venule. In 50-90% van de glomustumoren bevindt de tumor zich subunguaal.⁴ Aanvullend beeldvormend onderzoek is niet nodig en levert vaak vals-negatieve resultaten op.⁵ De diagnose wordt gesteld op het klinische beeld.



Figuur 2.
→ Punctum maximum bij de lovetest.

Differentiaaldiagnostisch zou hier nog gedacht kunnen worden aan een subunguaal angioom, neuroom, bottumor, blue naevus of een amelanotisch subunguaal melanoom. Echter bij het merendeel van deze afwijkingen zijn er meestal evidente kleur- en vormafwijkingen van de nagel of tumoren zichtbaar en dat was hier niet het geval.

- Chirurgische excisie is de enige therapeutische optie, waarbij de patiënt direct postoperatief van de pijnklachten af is. In sommige gevallen is de glomus tumor niet gemakkelijk te lokaliseren, dan kan nagelbed en -matrixdermoscopie eventueel een uitkomst bieden.⁶ Complicaties zijn recidieven die ontstaan wanneer de tumor in eerste instantie niet in toto verwijderd is. Daarnaast bestaat de kans op blijvende nageldeforiteiten waarbij er in de literatuur percentages beschreven worden die variëren van 3-26%.^{7,8,9} Figuur 3 toont het peroperatieve beeld van de vrijgeprepareerde glomustumor die in toto geëxideerd werd waarbij de onderliggende venule nagecoaguleerd is. De nagelmatrix is naderhand met vicryl rapide gehecht, waardoor de kans op blijvende nagelplaatafwijkingen minimaal is.



Figuur 3. Nagelchirurgie van de glomustumor.

LITERATUUR

- Groot AC de, Toonstra J. Casuïstiek in de Dermatologie deel 2. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010:185-6 en 219-20.
- Bhaskaranand K, Navadgi BC. Glomus tumour of the hand. *J Hand Surg Br* 2002;27(3):229-31.
- McDermott EM, Weiss AP. Glomus tumors. *J Hand Surg Am* 2006;31(8):1397-400.
- Netscher DT, Aburto J, Koepplinger M. Subungual glomus tumor. *J Hand Surg Am* 2012;37(4):821-3; quiz 824.
- Jawalkar H et al. Subungual glomus tumors of the hand: Treated by transungual excision. *Indian J Orthop* 2015;49(4):403-7.
- Maehara LdeS et al. Diagnosis of glomus tumor by nail bed and matrix dermoscopy. *An Bras Dermatol* 2010;85(2):236-8.
- Geertruyden J van, Lorea P, Goldschmidt D, Fontaine S de, Schuind F, Kinnen L, Ledoux P, Moermans JP. Glomus tumours of the hand. A retrospective study of 51 cases. *J Hand Surg Br* 1996;21(2):257-60.
- Takata H, Ikuta Y, Ishida O, Kimori K. Treatment of subungual glomus tumour. *Hand Surg* 2001; 6(1):25-7.
- Grover C, Khurana A, Jain R, Rathi V. Transungual surgical excision of subungual glomus tumour. *J Cutan Aesthet Surg* 2013;6(4):196-203.

ANTWOORDEN

TEST UW KENNIS

- U vraagt of patiënte epilepsie heeft en of deze huidaanandoening of epilepsie ook in de familie voorkomen.
- Deze genetisch bepaalde aanandoening heet TUBEREUZE SCLEROSE. Oudere namen zijn de ziekte van Pringle-Bourneville en epiloia. In het Mendelian Inheritance in Man (MIM)-systeem heeft tubereuze sclerose nummer 191100 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>). Tegenwoordig wordt vaak de naam TUBEREUZESCLEROSECOMPLEX (TSC) gebruikt om te benadrukken dat het een multiorgaanaandoening is met een spectrum van afwijkingen, dat erg gevarieerd is. Problemen kunnen optreden in alle orgaansystemen behalve de dwarsgestreepte spieren, door de aanwezigheid van hamartomen. De meest aangedane organen zijn het centraal zenuwstelsel, de huid (en mondholte), de nieren, het hart en de ogen.
TSC wordt autosomaal dominant overgeërfd. De prevalentie is ongeveer 1 op 6.000-10.000 bij de geboorte en geschat wordt dat er in Nederland 1500-2500 patiënten met TSC zijn. In ongeveer 60-70% van de gevallen is er sprake van sporadische patiënten, de eerst aangedane persoon in de familie, door een nieuwe (*de novo*) mutatie.
- Huidafwijkingen worden bij 60-70% van de patiënten met TSC gevonden (tabel 1).

Tabel 1. Veelvoorkomende afwijkingen bij het tubereuzesclerosecomplex (TSC).

<ul style="list-style-type: none"> • Karakteristieke huidafwijkingen • Angiofibromen • Fibromen rond de nagel (koenentumoren) • ‘Shagreen patch’ • Essenbladvormige witte vlekken
<ul style="list-style-type: none"> • Andere mogelijke huidafwijkingen • Stevige fibromateuze plaques op het voorhoofd en het behaarde hoofd • Confettiachtige hypomelanotische vlekken • Fibromata pendulantia • Poliose • Gingivafibromen • Putjes in het tandglazuur
<ul style="list-style-type: none"> • Verschijselen van het centrale zenuwstelsel • Epilepsie • Autistiforme gedrags- en contactstoornissen • Verstandelijke ontwikkelingsstoornissen
<ul style="list-style-type: none"> • Overige afwijkingen • <i>Nierafwijkingen</i>: Niercysten (vaak multipel), renale angiomyolipomen, retroperitoneale bloedingen door nierpathologie • <i>Congenitale hartafwijkingen</i>: Multipole intracardiale rbdomyomen • <i>Oogafwijkingen</i>: Hamartomen, pigmentafwijkingen van de retina, gehypopigmenteerde vlekken in de iris



Figuur 2. Opvallende angiofibromen onder de mond.



Figuur 3. Periunguale fibromen (koenentumoren).



Figuur 4. Shagreen skin: karakteristiek voor tubereuzesclerosecomplex.

Vier typen huidlaesies zijn karakteristiek:

- Angiofibromen* ontstaan meestal tussen de leeftijd van 3 en 10 jaar, breiden zich uit tijdens de puberteit en blijven daarna constant. Angiofibromen zijn vast aanvoelende, huidkleurige tot roodbruine teleangiëctatische papels of noduli van 1-10 mm groot, die zich vanuit de nasolabiaalplooien uitbreiden tot op de kin en de wangen. Soms zijn ze zeer talrijk en opvallend (figuur 2), in andere gevallen zijn er slechts enkele papeltjes naast de kin of de neus die gemakkelijk over het hoofd gezien worden.
- Fibromen rond de nagel* (koenentumoren) ontstaan tijdens of na de puberteit als gladde, stevige, huidkleurige uitgroeijsels vanuit de nagelwallen, meestal 5-10 mm in lengte (figuur 3).
- De ‘*shagreen patch*’ is een bindweefselhamartoom, een onregelmatig verdikte, iets verheven, zachte, huidkleurige plaque, meestal in het lumbosacrale gebied (figuur 4).
- De vroegst optredende huidafwijkingen bij TSC zijn de *essenbladvormige witte vlekken* (afgerond aan één zijde en gepunt aan de andere zijde) (figuur 5). Deze hypomelanotische maculae kunnen subtiel zijn en in kleine aantallen ook fysiologisch voorkomen. Ze worden beter zichtbaar in het donker onder de lamp van Wood (*blacklight*).

Andere mogelijke huidafwijkingen zijn stevige fibromateuze plaques (vooral op het voorhoofd en het behaarde hoofd), confettiachtige hypomelanotische vlekken (1-3 mm grote gedepigmenteerde vlekjes vooral op de armen en benen), fibromata pendulantia in de hals en de oksels en poliose (scherp begrensde plaatselijke grijsheid van het hoofdhaar). In de mondholte kunnen gingivafibromen optreden en zijn er soms putjes in het tandglazuur, met name op de vlakken van de (snijt)tanden.



Figuur 5. Essenbladvormige witte vlekken (afgerond aan één zijde en gepunt aan de andere zijde).

4. De meest aangedane organen naast de huid zijn het centraal zenuwstelsel, de nieren, het hart en de ogen (tabel 1). *Verschijnselen van het CZS.* Meer dan 90% van de patiënten met TSC heeft met CT-scan en/of MRI detecteerbare hersenafwijkingen. Ongeveer 70% krijgt op enig moment in het leven epilepsie, die veelal begint als zogenoemde 'salaamkrampepilepsie'. Geregeld treden meer of minder autistiforme gedrags- en contactstoornissen op. Alleen bij patiënten met de ernstige (vroeg) epilepsie wordt een matige of ernstige verstandelijke ontwikkelingsstoornis gezien; dit geldt voor ongeveer de helft van de symptomatische TSC-patiënten.
- Nierafwijkingen* ontstaan na het eerste levensjaar. Zowel multipele niercysten als renale angiomyolipomen komen voor. Bij 40-80% van de volwassen TSC-patiënten zijn nierkenmerken aanwezig, die verantwoordelijk zijn voor aanzienlijke morbiditeit door de kans op retroperitoneale bloedingen.
- Congenitale hartafwijkingen.* Het vroegste symptoom van TSC is multipel intracardiaal rhabdomyoom. In geval van prenataal of congenitaal aangetoonde tumoren in het hart is er bij meer dan de helft van de patiëntjes sprake van TSC.
- Oogafwijkingen.* Hamartomen van het oog zijn veelal in de perifere retina gelokaliseerd. Gericht onderzoek vereist dus pupilverwijding. Regelmatig komen pigmentafwijkingen van de retina voor en soms gehypopigmenteerde vlekken in de iris. De oogafwijkingen zijn meestal asymptomatisch.

Een zeer uitgebreide en praktische (vooral op de huisarts gerichte) folder over het tubereuzesclerosecomplex is te vinden op de website van de Stichting Tubereuze Sclerose Nederland (STSN): http://www.stsn.nl/contactblad/VSO09612_Tubereuze_6.pdf

LITERATUUR

1. DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:633-48.
2. Jacks SK, Witman PM. Tuberous sclerosis complex: an update for dermatologists. *Pediatr Dermatol* 2015;32:563-70
3. Groot AC de, Toonstra J. *Casuïstiek in de Dermatologie deel 2*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010:221-4.