

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

ARTIKELLEN

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 REDACTEUREN

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

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering 3 juni 2016 234

PROGRAMMA

238

ARTIKELLEN

Serumspiegel- en antistofbepaling bij biologicals voor psoriasis in de dermatologische dagelijkse praktijk	241
Combinatiebehandelingen voor psoriasis	246
Harmoniseren van uitkomstparameters: de Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) roadmap en het ontwikkelen van een Core Outcome Set (COR) voor atopisch eczeem	250
Te donker	255
Te licht	257
Van donker naar licht	259
Blauwe plekken... Een diagnostische uitdaging	262
Infestatiwaan, een tijd onderhevig fenomeen	265
Als de patiënte haar eigen lichaamsgeur niet kan luchten, het Olfactory Reference Syndrome	268
E-health in de psychodermatologie: introductie van een stepped care-model	270
De dermatologische moulagecollectie van Heinrich Karsten in het Academisch Medisch Centrum	274
Fatale myocarditis ten gevolge van dapsongebruik bij een patiënte behandeld voor lepra*	277
Infectie met <i>Mycobacterium marinum</i> ; een diagnostische en therapeutische uitdaging	281
Een diepe mycose met mycobacteriële co-infectie aan de onderarm van een veearts – het belang van spiegelbepaling	284
Oorzakelijke HPV-typen van anuscarcinoom	287
Behandeling van rosacea	290
Moeilijke rosacea	293
Plaquesvorm hidradenitis suppurativa	298
Classificatie van vaatlaesies, de ISSVA-classificatie	302
PHACE-syndroom	307
Een rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) met ulceratie: een atypische presentatie	311
Multifocale lymphangio-endotheliomatose met trombocytopenie (MLE-T): vroegtijdige herkenning is van levensbelang	314

VERENIGING

De totstandkoming van een persbericht: een reconstructie 319

AFBEELDING OMSLAG

Karakteristieke Amsterdamse gracht symboliserend de AMC dermatologie die zijn oorsprong heeft in de Amsterdamse bin-nestad.



VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering 3 juni 2016

Beste collega's en belangstellenden,

Dit voorwoord schrijf ik op een moment dat de Amsterdamse academische dermatologie met bijzondere uitdagingen wordt geconfronteerd. Niet alleen werken wij samen met onze collega's van het VUmc aan de totstandkoming van de Alliantie AMC-VUmc, die naar verwachting begin 2017 resulteert in een bestuurlijke fusie tussen beide UMC's, maar tegelijkertijd worden we gedwongen om na te denken over uitplaatsing van onze dermatologische basiszorg. Deze uitplaatsing zal niet alleen consequenties hebben voor de patiëntenzorg in de regio Amsterdam maar ook voor onze andere academische taken zoals onderzoek, opleiding van aios en onderwijs aan studenten en coassistenten. De rust die de omslag suggereert is dan ook net zo bedrieglijk als de omslag van het themanummer van vorig jaar toen de wetenschappelijk vergadering bij onze collega's van het VUmc werd georganiseerd.

De ontwikkelingen op bestuurlijk gebied tussen AMC en VUmc betekenen ook dat dit de laatste wetenschappelijke vergadering van het AMC zal zijn en wij toekomstige vergaderingen, refereeravonden en overige bijeenkomsten als één afdeling samen met het VUmc zullen organiseren. Misschien goed om het geheugen op te frissen en hier te vermelden dat het volgend jaar 150 jaar geleden was dat de eerste Nederlandse hoogleraar Dermatologie in Amsterdam zijn oratie uitsprak bij zijn benoeming aan het Atheneum Illustre, de voorganger van de huidige Universiteit van Amsterdam. Met de alliantie AMC-VUmc wordt een tijdperk afgesloten en hoopt het UMCA, zoals de alliantie gaat heten, mee te kunnen doen in de wereld van grote internationale academische centra.

Een ander tijdperk dat, gedwongen door omstandigheden, werd afgesloten is dat van mijn voorganger prof. dr. J.D. Bos. Omdat we dit niet geruisloos voorbij willen laten gaan, zullen we tijdens deze wetenschappelijke vergadering aandacht besteden aan de bijzondere verdiensten van Jan Bos voor de dermatologie.

Wie de omslag van dit themanummer heeft gezien denkt onmiddellijk aan Amsterdam met zijn grachten, pluriformiteit en veelkleurigheid. Dit is dan ook precies de reden waarom deze foto werd gekozen voor de aankondiging van de Wetenschappelijke vergadering van de NVDV die op 3 juni aanstaande door het AMC georganiseerd wordt. De 'AMC dermatologie' kenmerkt zich door veelzijdigheid: wij hebben zes NFU erkende speerpunten die allemaal op 3 juni aan bod gaan komen. De veelkleurigheid komt ook terug in onze aandacht voor de gekleurde huid waar het SNIP nog steeds borg voor staat als landelijk expertisecentrum. Verdeeld over de dag zullen er, naast één sessie over pigmentcelpathologie, vijf andere sessies worden gehouden met de volgende onderwerpen: evidence-based dermatologie (lees psoriasis en eczeem), psychodermatologie, infectieziekten (lees importziekten en soa), acneiforme dermatosen (lees rosacea en hidradenitis suppurativa) en kinderdermatologie. Iedere sessie is een mix van theorie/onderzoek en praktijk zodat iedereen aan zijn trekken kan komen.

Wij hopen u op 3 juni te mogen verwelkomen in Hotel Casa 400, gelegen tegenover het Amstelstation in Amsterdam. Mede namens de hele staf wens ik u een leerzame en plezierige dag toe.

Prof. dr. Menno de Rie



Staf en aios van de afdeling dermatologie AMC (februari 2016). 1. Henry de Vries, 2. Markus Starink, 3. Liesbeth van der Rhee (aios), 4. Sagar Bhagwandin (aios), 5. Albert Wolkerstorfer, 6. Mireille van der Linden, 7. Phyllis Spuls, 8. Rick Hoekzema, 9. Pina Middelkamp Hup, 10. Menno de Rie, 11. Jan Mekkes, 12. Arjan Hogewoning, 13. Karien Gosens (aios), 14. Anne Margreet van Drooge, (aios) 15. Evelien Roekevisch (aios), 16. Daniel Kadouch (aios), Rosalie Luiten, Celine Busard (aios), 19. Jan-Gert Geerdink (aios), 20. Matthijs Siegenbeek van Heukelom (aios), 21. Louise Gerbens (aios), 22. Marcel Teunissen, 23. Annelies Lommerts (aios), 24. Walbert Bakker, 25. Maarten van der Horst (aios), 26. Henk Sillevius Smitt, 27. Marcel Bekkenk, 28. Edwin van Leent, 29. Arne Meesters (aios), 30. Anna-Christa de Vries (aios).

Niet aanwezig op de foto: Nathalie Bogaards (aios), Marijke Brouwer (aios), Oda van Cranenburgh, Ellen Hamers (aios), Willemijn Hovius (aios), Patrick Kemperman, Julia Klatte (aios), Lisa Komen (aios), Gayle van der Kraaij (aios), Marije Kroon (aios), Stef Menting (aios), Bart Nanninga, Dominique van Rappard (aios), Anne van Ratingen (aios), Bjorn Scholten (aios), Stephanie Steeman (aios), Krisztina Szegedi (aios), Hansje-Eva Teulings (aios), Charlotte Vrijman (aios), Marjolein Wintzen, Jack van der Woude (aios), Dave van der Zwaan.



PROGRAMMA 339E WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENERELOGIE

VRIJDAG 3 JUNI 2016

LOCATIE

Hotel Casa 400
Eerste Ringdijkstraat 4, 1097 BC Amsterdam

9.00-9.30 **Ontvangst**
9.30-9.40 **Opening: M.A. de Rie**

9.40-10.20 EVIDENCE-BASED DERMATOLOGIE. VOORZITTER: PH.I. SPULS

9.40-9.55 **Serumspiegel- en antistofbepaling bij biologicals in de dermatologische dagelijkse praktijk**
(incl. discussie) *S.P. Menting*
9.55-10.10 **Combinatiebehandelingen bij psoriasis en de OPTIMAP-studie: adalimumab met methotrexaat vs adalimumab**
(incl. discussie) *C.I.M. Busard*
10.10-10.20 **Harmoniseren van uitkomstparameters: de HOME-roadmap en het ontwikkelen van een Core Outcome Set (COS) voor atopisch eczeem**
(incl. discussie) *L.A.A. Gerbens*

10.20-11.00 PIGMENTCELPATHOLOGIE. VOORZITTERS: M.W. BEKKENK EN A. WOLKERSTORFER

10.20-10.35 **Te donker**
(incl. discussie) *M.W. Bekkenk*
10.35-10.45 **Te licht**
(incl. discussie) *A. Wolkerstorfer*
10.45-11.00 **Van donker naar licht**
(incl. discussie) *R.M. Luiten*
11.00-11.20 **Koffie/theepauze**

11.20-12.00 PSYCHODERMATOLOGIE. VOORZITTER: P.M.J.H. KEMPERMAN

11.20-11.28 **Zelf toegebracht huidletsel, een diagnostische uitdaging**
(incl. discussie) *W.S. Hovius*
11.28-11.36 **Infestatiwaan, een tijds onderhevig fenomeen**
(incl. discussie) *J.L. Klatter*
11.36-11.44 **Als de patiënte haar eigen lichaamsgeur niet kan luchten, het Olfactory Reference Syndrome**
(incl. discussie) *H. Roelfsema*
11.44-12.00 **Psychodermatologie in de dagelijkse praktijk: wat kan e-health hierin betekenen?**
(incl. discussie) *O.D. van Cranenburgh*
12.00-12.20 **Het tijdperk prof. dr. J.D. Bos**
W.R. Faber
12.20-13.20 **Huishoudelijke vergadering NVDV**
13.20-14.20 **Lunch**

14.20-15.00 INFECTIEZIEKTEN. VOORZITTER: H.J.C. DE VRIES

- 14.20-14.24 **Het huidinfectiesprekkuur in het AMC**
H.J.C. de Vries
- 14.24-14.33 **Fatale myocarditis ten gevolge van dapsongebruik bij een patiënte behandeld voor lepra**
(incl. discussie) *S. Bhagwandin*
- 14.33-14.42 **Infectie met *Mycobacterium marinum*; een diagnostische en therapeutische uitdaging**
(incl. discussie) *M.W. Kroon*
- 14.42-14.51 **Een diepe mycose met mycobacteriële co-infectie aan de onderarm van een veearts – het belang van spiegelbepaling**
(incl. discussie) *D.J. Kadouch*
- 14.51-15.00 **Oorzakelijke HPV-typen van anuscarcinoom**
(incl. discussie) *K.C. Gosens*

15.00-15.40 ACNEÏFORME DERMATOSEN. VOORZITTERS: M.M.D. VAN DER LINDEN EN J.R. MEKKES

- 15.00-15.10 **Rosacea in de praktijk**
(incl. discussie) *M.M.D. van der Linden*
- 15.10-15.25 **Moeilijke rosacea**
(incl. discussie) *A.R. van Ratingen*
- 15.25-15.40 **Plaquesvorm hidradenitis suppurativa**
(incl. discussie) *J.R. Mekkes*
- 15.40-16.00 **Koffie/theepauze**

16.00-16.40 KINDERDERMATOLOGIE. VOORZITTERS: M.A. MIDDELKAMP-HUP EN J.H. SILLEVIS SMITT

- 16.00-16.07 **Classificatie van vaatafwijkingen, recente wijzigingen**
J.H. Sillevius Smitt
- 16.07-16.18 **PHACE-syndroom**
(incl. discussie) *J.G. Geerdink*
- 16.18-16.29 **Een rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) met ulceratie: een atypische presentatie**
(incl. discussie) *M.A. Middelkamp-Hup*
- 16.29-16.40 **Multifocale lymfangio-endotheliomathose met trombocytopenie (MLE-T): het belang van vroegtijdige herkenning van een zeldzame en levensbedreigende neonatale systeemziekte**
(incl. discussie) *M.N. van der Horst*
- 16.40 **Afsluiting, gevolgd door borrel**
M.A. de Rie

ARTIKELN

Serumspiegel- en antistofbepaling bij biologicals voor psoriasis in de dermatologische dagelijkse praktijk

S.P. Menting¹, C.I.M. Busard¹, L.L.A. Lecluse², Ph.I. Spuls¹

¹ Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Bergman Clinics, Amsterdam en Rijswijk, en U-clinic, Amsterdam

Correspondentieadres:

S.P. Menting

E-mail: s.p.menting@amc.uva.nl

Sinds 2005 zijn er vijf verschillende biologicals geregistreerd voor de behandeling van psoriasis. De ontwikkeling van deze geneesmiddelen is gebaseerd op een toegenomen inzicht in de immunopathogenese van de ziekte waardoor specifieke targets voor behandeling zijn geïdentificeerd. Adalimumab, infliximab en etanercept grijpen aan op tumornecrosefactor- α (TNF), ustekinumab op interleukines 12 en 23 (IL-12/IL-23) en secukinumab op interleukine 17 (IL-17). Biologicals worden veelal toegepast na falen of bij contra-indicaties voor conventionele systemische behandelingen (methotrexaat, cyclosporine en fumaarzuur).¹ De kosten van een biological zijn echter aanzienlijk hoger dan die voor conventionele systemische behandelingen² wat het doelmatig inzetten van deze geneesmiddelen noodzakelijk maakt.

De klinische respons bij behandeling van patiënten met een biological in eenzelfde dosering varieert, mogelijk door een grote interindividuele variatie in serumspiegelconcentraties. De serumspiegelconcentratie in het bloed kan door verschillende factoren worden beïnvloed, onder andere door de ziekteactiviteit, de dosering van de biological en de vorming van antistoffen tegen de biological (immunogeniteit). Voor sommige biologicals is aangetoond dat er een duidelijke correlatie bestaat tussen klinische respons en de hoogte van de serumspiegel.³

Dit artikel geeft inzicht in de relevantie van serumspiegel- en antistofbepaling bij biologicals in de dagelijkse praktijk bij psoriasis.

MEETMETHODEN

Voor serumspiegelbepalingen van adalimumab, infliximab, etanercept en ustekinumab is diagnostiek beschikbaar voor commercieel gebruik (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assays* (ELISA) (onder andere Diagnostiek Sanquin, Amsterdam, <http://www.sanquin.nl/producten-diensten/diagnostiek/biologicals/>)). Voor secukinumab wordt gewerkt aan een ELISA, de verwachting is dat deze test in 2016 beschikbaar komt. Ook zijn er *dried blood spot assays* (DBA) in ontwikkeling, waarbij patiënten mogelijk zelf de serumspiegel kunnen meten.

Een ELISA meet enkel een 'vrije' biological; een biological waar geen antistoffen aan gebonden zijn. Het serum dient op gestandaardiseerde momenten afgenomen te worden, zodat resultaten onderling vergeleken kunnen worden, bijvoorbeeld vlak voor de volgende injectie, de zogenoemde dalspiegel. Ook antistoffen kunnen worden gemeten, dit gebeurt door middel van een radio-immunoassay. Dit antistoffen assay meet enkel antistoffen die niet aan een biological gebonden zijn. Daarom dient een antistofbepaling te worden verricht op een dalspiegel: complexvorming tussen medicijn en antistoffen zou anders kunnen leiden tot een fout-negatieve uitslag.

CORRELATIE TUSSEN SERUMSPIEGEL, ANTISTOFVORMING EN EFFECTIVITEIT

De serumspiegel kan onder andere beïnvloed worden door comedatie (immunosuppressiva), inflammatie (ziekteactiviteit, met andere woorden de hoeveelheid target, de hoeveelheid antigeen), therapie-

trouw, eigenschappen van het medicijn (dosering, halfwaardetijd, toedieningsvorm) en zoals hierboven genoemd, ook door antistoffen. Antistoffen binden aan het medicijn, daar waar anders het ontstekings-eiwit bindt, bijvoorbeeld TNF. Deze antistoffen worden bij een deel van de patiënten door het lichaam gevormd als reactie op het binnendringen van lichaamsvreemd eiwit (de biological). Doordat antistoffen aan de biological binden op de plaats waar anders het ontstekings-eiwit bindt, wordt het ontstekings-eiwit niet meer weggevangen, de biological is geneutraliseerd.

De mate waarin de aan- of afwezigheid van antistoffen en de serumconcentraties van het medicijn gecorreleerd zijn aan de klinische respons blijkt afhankelijk van het type biological. Bij psoriasis is voor adalimumab gebleken dat er een duidelijke correlatie bestaat tussen de klinische effectiviteit, serumspiegels en de mate van antistofvorming.^{4,5} Deze correlatie lijkt ook bij infliximab te bestaan.³ Voor etanercept is enkel bij reumatoïde artritis een correlatie gevonden tussen afgenomen effectiviteit en verlaagde serumspiegels.⁶ Bij psoriasis werd deze correlatie (in een kleine studie) niet gevonden.⁷ Echter de verlaging van de serumconcentratie kan bij etanercept niet verklaard worden door antistoffen. Bij etanercept lijkt er namelijk geen sprake te zijn van neutraliserende antistofvorming. Dit wordt mogelijk verklaard door het feit dat de sequentie van het TNF-bindend deel van etanercept lichaamseigen is, waardoor de vorming van neutraliserende antistoffen minder waarschijnlijk is. Voor ustekinumab werd er (nog) geen duidelijke correlatie gevonden tussen klinische effectiviteit, ustekinumab serumspiegel en antistofvorming.⁸ Mogelijk bestaat een dergelijke correlatie ook niet, daar IL-12 en IL-23 regulatoire cytokines zijn en geen effector cytokines zoals TNF. Er moet voor ustekinumab gezocht worden naar andere markers die een rol spelen in de farmacokinetiek, zoals een set serummarkers⁹ of HLA-Cw6.¹⁰ Voor secukinumab zijn nog geen onafhankelijke studies beschikbaar op dit gebied. In een grote farmaceutische studie wordt gerapporteerd dat antistofvorming tegen secukinumab zelden voorkomt en dat het de effectiviteit niet beïnvloedt.¹¹ Concluderend, lijkt er tot dusver alleen voor adalimumab en infliximab sprake te zijn van een correlatie tussen serumspiegel, antistofvorming en effectiviteit. De vraag is of het zinvol is om serumspiegels en/of antistofvorming te bepalen in de klinische praktijk. Beïnvloedt de uitkomst het klinisch handelen?

SERUMSPIEGEL- EN ANTISTOFBEPALINGEN IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

In de klinische praktijk wordt tegenwoordig bij afname van klinische effectiviteit regelmatig aanvullende diagnostiek verricht naar de vorming van antistoffen. Dit is in overeenstemming met de Nederlandse Richtlijn Psoriasis (2011). Hierin wordt genoemd dat bepaling van antistoffen kan worden overwogen

bij behandeling met adalimumab en infliximab in geval van primaire (er treedt geen effect op sinds start behandeling) of secundaire ineffectiviteit (eerder behaalde effectiviteit gaat verloren tijdens de behandeling) of bij het optreden van een infusie-reactie (alleen bij infliximab). Afhankelijk van de aan- of afwezigheid van antistoffen (in hoge of lage concentratie) al dan niet in combinatie met serumspiegel en wel of geen ineffectiviteit wordt een aanpassing van het beleid aanbevolen. Bijvoorbeeld, bij aanwezigheid van een lage concentratie antistoffen (met lage serumspiegel) en onvoldoende effectiviteit wordt geadviseerd de frequentie van toediening te intensiveren om zo de mogelijke antistofvorming te overrulen.

Er bestaat echter nog onvoldoende bewijs voor het baseren van klinisch handelen (bijvoorbeeld het intensiveren van de toedieningsfrequentie, het inzetten van een immunosuppressief middel zoals methotrexaat als comedicaatie of het switchen naar een andere biological) op antistof- en of serumspiegelconcentraties.

In een observationeel cohort¹⁷ onder reumatoïde-artritispatiënten, die werden behandeld met adalimumab en waarbij sommige patiënten vanwege afname van effectiviteit overgestapt zijn naar etanercept, bleek dat patiënten die faalden op adalimumab met daarbij een lage biological serumspiegel (vaak veroorzaakt door antistofvorming) beter reageerden op etanercept dan patiënten die faalden met daarbij een hoge biological serumspiegel. Verondersteld wordt dat het ontstekings-eiwit TNF mogelijk een minder grote rol speelt bij patiënten in deze laatste categorie. In deze laatste klinische situatie zou de uitkomst van de serumspiegelbepaling het klinisch handelen dus wel beïnvloeden.

TOEKOMST: THERAPEUTISCH ALGORITME?

Omdat de serumspiegel doorslaggevend blijkt voor de effectiviteit en antistofvorming maar een van de factoren is die de serumspiegel beïnvloedt, ligt de focus tegenwoordig op de serumspiegel en niet op antistofvorming. Zoals hierboven beschreven, zijn er aanwijzingen dat beleidsbepaling op basis van serumspiegelconcentraties nuttig is.

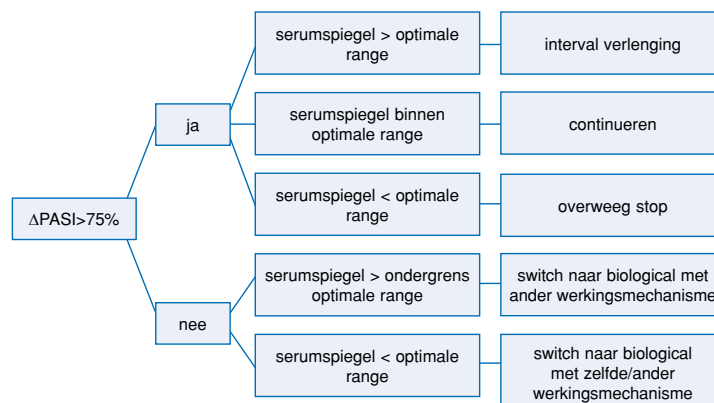
Mogelijk kan in de toekomst een therapeutisch algoritme op basis van serumspiegels worden gehanteerd voor biologicals waarbij een duidelijke correlatie tussen bestaat serumspiegel en effectiviteit. Deze correlatie is aangetoond voor adalimumab. De optimale serumspiegel van adalimumab is prospectief onderzocht (n=135) en vooralsnog vastgesteld op 3,51 mg/L tot 7 mg/L.¹² Een hypothetisch algoritme gebaseerd hierop is te zien in figuur 1. Bij reumatoïde artritis wordt door sommige reumatologen tegenwoordig al dosisreductie of intervalverkorting toegepast in de praktijk indien er remissie is bereikt. Bij aanhoudende remissie wordt de biological gestopt.

Bij patiënten met een goede effectiviteit bij een concentratie boven de optimale range valt geen verbetering van de effectiviteit te verwachten. Daarom zou in deze categorie patiënten dosisintervalverlenging of dosisverhoging kunnen worden toegepast. De verwachting is dat de concentratie binnen de optimale range komt te liggen. Bij patiënten met een goede effectiviteit waarbij de concentratie binnen de optimale range valt kan het dosisinterval gehandhaafd blijven. Bij patiënten met een goede effectiviteit met een suboptimale serumspiegel (bijvoorbeeld door antistoffen), kan overwogen worden om te stoppen, daar geen effect meer valt te verwachten van de biological en de ziekteactiviteit wellicht is afgenomen. Bij patiënten bij wie er sprake is van therapiefalen in combinatie met een serumspiegel binnen of boven de optimale range, kan worden overwogen te switchen naar een biological met een ander werkingsmechanisme, omdat bij deze patiënten de ziekte waarschijnlijk wordt gedreven door een ander target dan waar deze biological op ingrijpt. Bij patiënten bij wie er sprake is van therapiefalen in combinatie met een suboptimale spiegel zou kunnen worden geswitcht naar een biological met eenzelfde of ander werkingsmechanisme. Het moet worden benadrukt dat een dergelijk therapeutisch algoritme nog niet prospectief getest is.

FARMACOKINETIEK EN COMEDICATIE

Ook immunosuppressieve comedicaatie kan invloed hebben op de medicijnconcentraties en immunogeniciteit van biologicals. Uit grote trials bij patiënten met reumatoïde artritis blijkt dat methotrexaat de farmacokinetiek van TNF-blokkers beïnvloedt enerzijds via een effect op de immunogeniciteit en anderzijds door onderdrukking van inflammatie. De dosering methotrexaat die als comedicaatie wordt gebruikt lijkt van invloed te zijn op het percentage patiënten dat antistoffen ontwikkelt. Hoe hoger de dosering methotrexaat, des te lager het percentage patiënten dat positief testte voor antistoffen.¹³ Immunosuppressiva onderdrukken ook de inflammatie, waardoor er minder ongebonden target en meer ongebonden medicijn is. In vergelijking met monotherapie zijn de medicijnconcentraties van TNF-blokkers hoger wanneer deze medicijnen worden gecombineerd met methotrexaat.¹⁴

Of een dergelijk synergisme ook kan worden bereikt binnen de behandeling van psoriasis is (nog) niet onderzocht. Tot op heden zijn enkel twee gerandomiseerde klinische studies (RCT's) gepubliceerd op het gebied van een biological in combinatie met methotrexaat (beide combinaties betroffen etanercept + methotrexaat).¹⁵ In geen van beide studies is gerapporteerd over het effect van de toevoeging van methotrexaat op de immunogeniciteit van de biological (dit effect is waarschijnlijk ook te verwaarlozen daar er geen neutraliserende antistofvorming optreedt bij etanercept). Desondanks worden dergelijke combinatiebehandelingen meer en meer toegepast bij de behandeling van matig tot ernstige psoriasis. Om een wetenschappelijke basis te vor-



Figuur 1. Mogelijk toekomstig therapeutisch algoritme gebaseerd op Krieckaert et al.¹⁶ voor biologicals waarbij een duidelijke correlatie is tussen serumspiegel en effectiviteit.

men voor deze behandelingen loopt er momenteel een multicenter RCT op nationaal niveau waarbij de invloed op de farmacokinetiek van het toevoegen van methotrexaat aan de behandeling met adalimumab wordt onderzocht. Of er ook een dergelijke rol is weggelegd voor het toevoegen van andere immunosuppressiva aan de behandeling met biologicals is onbekend, en zal door middel van toekomstig onderzoek moeten worden uitgezocht.

CONCLUSIE

Een therapeutisch algoritme op basis van serumspiegels is voor geen enkele biological in een prospectieve studie onderzocht. Een beleid bepalen op basis van serumspiegels kan daarom nog niet geadviseerd worden voor de dagelijkse praktijk. Op basis van de huidige kennis op dit gebied heeft het monitoren van biologicals met behulp van serumspiegels wel de potentie om de behandeling van psoriasis in de toekomst te verbeteren. Natuurlijk kan nieuwsgierigheid naar reden van verlies aan effectiviteit reeds een reden zijn om een serumspiegelbepaling uit te laten voeren, houdt hierbij rekening met het kostenaspect.

LITERATUUR

- Schmitt J, Rossumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014;170:274-303.
- D'Souza LS, Payette MJ. Estimated cost efficacy of systemic treatments that are approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:589-98.
- Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Anti-drug Antibodies in Psoriasis: A Systematic Review. *Br J Dermatol* 2014;170:261-73.
- Menting SP, Lumig PP van, Vries AC de, et al. Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. *JAMA dermatology* 2014;150:130-6.

5. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2010;146:127-32.
6. Jamnitski A, Kriekaert CL, Nurmohamed MT, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheumatic Dis* 2012;71:88-91.
7. Mahil SK, Arkir Z, Richards G, Lewis CM, Barker JN, Smith CH. Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: a single-centre, cohort study. *Br J Dermatol* 2013;169:306-13.
8. Menting SP, Reek JM van den, Baerveldt EM, et al. The correlation of clinical efficacy, serum trough levels and antidrug antibodies in ustekinumab-treated patients with psoriasis in a clinical-practice setting. *Br J Dermatol* 2015;173:855-7.
9. Onderdijk AJ, AS IJ, Menting SP, Baerveldt EM, Prens EP. Potential serum biomarkers of treatment response to ustekinumab in patients with psoriasis: a pilot study. *Br J Dermatol* 2015;173:1536-9.
10. Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol* 2013;169:458-63.
11. Klein U, Liang E, Vogel B, Kolbinger F, Bruin G, Lloyd P. Immunogenicity of the novel anti-IL-17A antibody, secukinumab, with intravenous and subcutaneous dosing regimens in healthy subjects and patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):630.
12. Menting SP, Coussens E, Pouw MF, et al. Developing a Therapeutic Range of Adalimumab Serum Concentrations in Management of Psoriasis: A Step Toward Personalized Treatment. *JAMA Dermatol* 2015;151:616-22.
13. Kriekaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheumatic Dis* 2012;71:1914-5.
14. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, et al. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheumatic Dis* 2015;74:474-5.
15. Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2014;150:1213-20.
16. Kriekaert CL, Nair SC, Nurmohamed MT, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheumatic Dis* 2015;74:361-8.
17. Bartelds GM, Kriekaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *Jama*. 2011;305:1460-8.

SAMENVATTING

Biologicals zijn een effectieve maar kostbare behandeling voor psoriasis vulgaris. Dit maakt het doelmatig inzetten van deze geneesmiddelen noodzakelijk. De klinische respons bij behandeling van patiënten met een biological in eenzelfde dosering varieert, mogelijk door een grote inter-individuele variatie in serumspiegelconcentraties. De serumspiegelconcentratie in het bloed kan door verschillende factoren worden beïnvloed, onder andere door het verschil in ziekteactiviteit, de dosering van de biological en de vorming van antistoffen tegen de biological (immunogeniciteit). Alleen voor adalimumab en infliximab lijkt tot dusver sprake te zijn van een correlatie tussen serumspiegel en effectiviteit. Voor het bepalen van een beleid op basis van de serumspiegel (intensiveren van de toedieningsfrequentie, het switchen naar een andere biological of het inzetten van een immunosuppressief middel zoals methotrexaat als comedicaatie) bestaat tot op heden nog onvoldoende bewijs. In de toekomst kan een therapeutisch algoritme op basis van serumspiegels mogelijk worden ingezet om de behandeling met biologicals waarbij een duidelijke correlatie bestaat tussen serumspiegel en effectiviteit te optimaliseren.

TREFWOORDEN

psoriasis – biologicals – serumspiegel – antistof

SUMMARY

Biologicals are an effective but costly treatment for plaque type psoriasis. This makes the efficient use of these drugs a necessity. Clinical response in patients treated with the same dose of a biological varies, possibly due to a large inter-individual variation in drug serum levels in the blood. Serum levels can be affected by several factors, for example, by the dosage of the biological and the formation of antibodies against the biological (immunogenicity). For adalimumab and infliximab a correlation appears to exist between drug serum levels and effectiveness. There is insufficient evidence for a therapeutic algorithm based on serum levels (e.g. intensifying dosing frequency, switching to a different biological or adding immunosuppressive therapy like methotrexate as a co-medication). Possibly in the future, a therapeutic algorithm based on serum levels can be developed for biologicals where a clear correlation exists between serum levels and effectiveness.

KEYWORDS

psoriasis – biologicals – drug levels – antibodies

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Spuls: consultancies voor LEO Pharma, AbbVie, Anacor en Novartis, independent research grants van Schering Plough en LEO Pharma, betrokken bij het uitvoeren van klinische studies voor vele farmaceutische bedrijven.

Combinatiebehandelingen voor psoriasis

C.I.M. Busard¹, Ph. I. Spuls²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. C.I.M. Busard

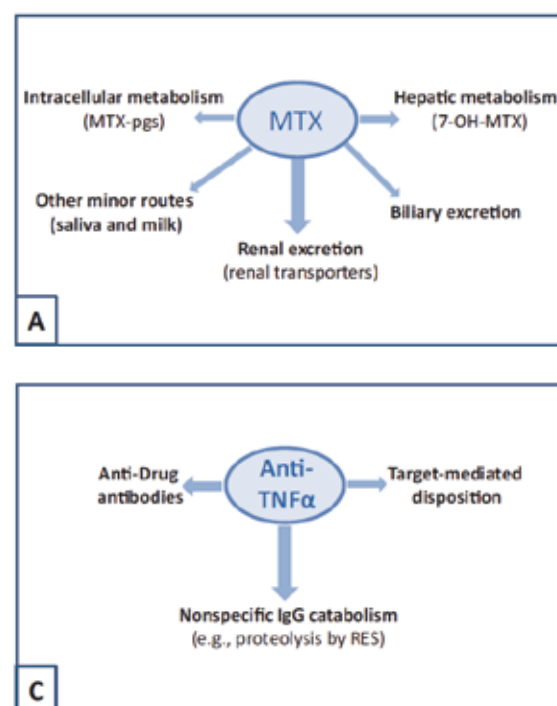
E-mail: c.i.busard@amc.uva.nl

Sinds de introductie in 2005 zijn er vijf biologicals geregistreerd voor de behandeling van psoriasis; TNF-antagonisten adalimumab, infliximab en etanercept, IL-17-remmer secukinumab en IL-12/23-remmer ustekinumab. De ontwikkeling van deze innovatieve therapieën is het resultaat van een toegenomen inzicht in de onderliggende moleculaire mechanismen en identificatie van specifieke pro-inflammatoire cytokines die de pathofysiologie van immuungemedieerde ziekten aandrijven.¹ De werking van biologicals is zeer specifiek, als zodanig geven zij een verminderd risico op non-target toxiciteit. Biologicals zijn doorgaans effectieve middelen waarbij het behalen van behandeldoelen als volledige remissie en PASI 90 mogelijk zijn.² Desondanks, behaalt een deel van de patiënten ook met biologicals geen gewenst effect (primaire non-responders) of geen aanhoudend effect na een initiële goede response (secondaire non-responders).³ Er zijn verschillende factoren geïdentificeerd die bijdragen aan deze primaire en secondaire non-response, waaronder de formatie van antistoffen, fluctuerende geneesmiddelenconcentraties en therapieontrouw.⁴ Onderzochte strategieën om primaire en secundaire non-response te voorkomen dan wel tegen te gaan omvatten behandelintensivering (dosis verhoging of interval verkorting), switch naar een middel met een ander werkingsmechanisme of toevoeging van immunosuppressiva of lichttherapie.^{5,7} In dit artikel zal de focus liggen op de laatstgenoemde strategie. Veronderstelde gunstige effecten van combinatiebehandeling zijn een verhoogde effectiviteit, snellere inductie van ziekteremissie en de mogelijkheid tot dosisreductie van afzonderlijke middelen met afname van toxiciteit en verbetering van verdraagbaarheid en therapietrouw.^{3,8} Bovendien zijn er aanwijzingen dat specifieke combinaties, de toevoeging van methotrexaat (MTX) aan een biological, een positieve invloed hebben op immunogeniciteit en

geneesmiddelenconcentraties. Aan de andere kant bestaat er theoretisch gezien een mogelijk verhoogd risico op infecties en carcinogenese ten gevolge van verhoogde immuunsuppressie. Gezien de werkingsmechanismen tussen immunomodulatoren en biologicals echter verschillend zijn en elkaar aanvullen, is het gecombineerde gebruik van deze geneesmiddelen farmacologisch rationeel (figuur 1).² Dit artikel geeft inzicht in de bestaande kennis op het gebied van combinatiebehandelingen, toepassing in de klinische praktijk en lopend onderzoek op dit gebied.

FARMACOKINETIEK EN COMEDICATIE

Combinatiebehandelingen worden reeds op grote schaal toegepast bij chronische ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis (RA). Gezien MTX fungeert als hoeksteen van de behandeling bij RA, worden biologicals doorgaans voorgeschreven in combinatie met MTX. Klinische studies hebben aangetoond dat de combinatie effectiever is dan



Figuur 1. Eliminatie van methotrexaat en anti-TNFα monoklonale antilichamen. Xu et al. *J Clin Pharmacol* 2015.

monotherapie met een biological en leidt tot een (dosisafhankelijke) afname van het aantal patiënten waarbij antistoffen worden gedetecteerd (figuur 2).^{2,9} Immunosuppressiva hebben niet alleen effect op de immunogeniciteit, maar onderdrukken ook de inflammatie, waardoor er minder ongebonden target en meer ongebonden medicijn is. In vergelijking met monotherapie zijn de medicijnconcentraties van biologicals hoger wanneer deze medicijnen worden gecombineerd met MTX (figuur 3).¹⁰ Binnen de gastro-enterologie blijkt eenzelfde synergetisch effect te bestaan tussen infliximab en azathioprine. Of dit effect ook waarneembaar is bij andere immunosuppressieve medicijnen dan MTX en azathioprine is nog niet onderzocht.²

BEWIJS VOOR COMBINATIEBEHANDELINGEN IN PSORIASIS

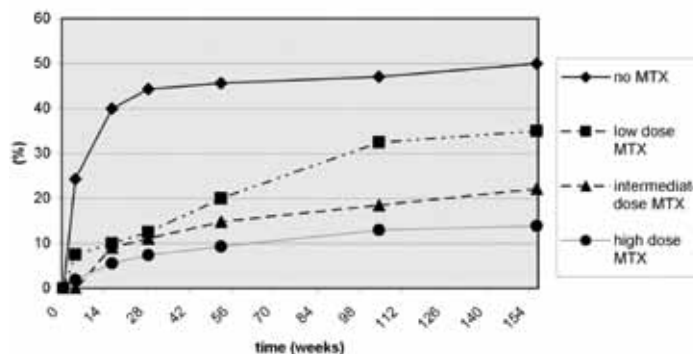
In de afgelopen drie decennia zijn er verschillende gerandomiseerde studies (RCTs) gepubliceerd op het gebied van combinatiebehandelingen voor psoriasis. De mate van bewijs voor combinaties is echter beperkt, met name als gevolg van matige methodologische kwaliteit, beperkte sample size en één RCT per combinatie met uitzondering van etanercept plus MTX. Combinatiebehandelingen kunnen worden onderverdeeld in de volgende categorieën.⁸

Combinatie van systemische therapie en lichttherapie
Klinische studies laten enige toename in effectiviteit zien bij het toevoegen van lichttherapie aan de behandeling met MTX of biologicals (etanercept, ustekinumab en adalimumab). Er werden geen significante verschillen aangetoond in het aantal en type bijwerkingen.

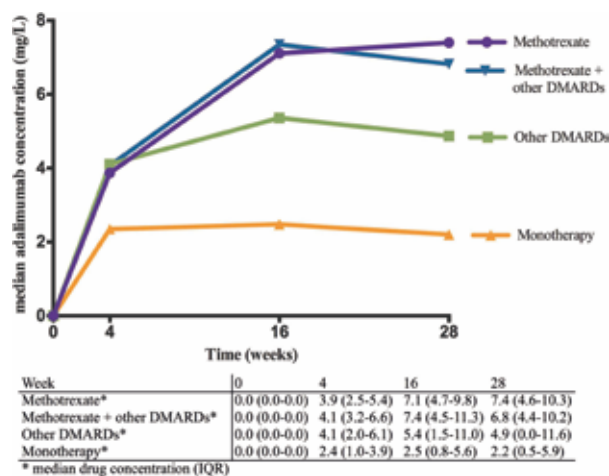
Combinatie van conventionele systemische therapie en biologicals

RCT-data op het gebied van conventionele systemische therapieën in combinatie met biologicals zijn beperkt tot etanercept plus MTX en etanercept plus acitretine. Etanercept plus MTX is onderzocht in twee onafhankelijke gerandomiseerde studies onder respectievelijk 478¹¹ en 60¹² patiënten (matige kwaliteit van bewijs op basis van GRADE-methodiek). In beide klinische studies werd een statistisch significante superieure verbetering in effectiviteit aangetoond voor combinatiebehandeling versus monotherapie op 12 en 24 weken. Het aantal bijwerkingen (in het bijzonder infecties) was hoger in de groepen met combinatiebehandeling in vergelijking met monotherapie. Deze bijwerkingen waren echter mild tot matig in ernst. Ernstige bijwerkingen waren weinig frequent en vergelijkbaar tussen beide groepen.

Vergelijkbare effectiviteit voor etanercept enkele dosis (een keer per week 50 mg) plus acitretine werd aangetoond in vergelijking met etanercept dubbele dosis (twee keer per week 50 mg) (lage kwaliteit van bewijs op basis van GRADE-methodiek). Er werd geen verschil gevonden in het aantal gerapporteerde bijwerkingen.¹³ Deze resultaten ondersteu-



Figuur 2. Het effect van methotrexaat als comedicaat op anti-adalimumab antistof detectie in reumatoïde artritis. Krieckaert et al. *Ann Rheum Dis* 2012.



Figuur 3. Het effect van methotrexaat als comedicaat op adalimumab serum concentraties in reumatoïde artritis en psoriasis arthropathica. Vogelzang et al. *Ann Rheum Dis* 2015

nen de hypothese dat het toevoegen van een immunomodulator aan behandeling met een biological de potentie heeft doseringen te verlagen en daarmee kosten te besparen en het risico op toxiciteit te beperken.

Combinatie van verschillende conventionele systemische therapieën

Data op het gebied van combinaties van conventionele systemische therapieën zijn beperkt. Zes kleine klinische studies zijn beschreven (sulfasalazine plus pentoxifylline, acitretine plus pioglitazone hydrochloride, MTX plus bethamethason, acitretine plus calcitriol, sirolimus plus cyclosporine en etretinaat plus visolie) en tonen geen tot minimale verbeteringen op het behandelingsresultaat in vergelijking met monotherapie of een andere combinatiebehandeling (zeer lage kwaliteit van bewijs op basis van GRADE-methodiek).

KLINISCHE TOEPASSING

Ondanks de gelimiteerde data op het gebied van combinatiebehandelingen bij psoriasis worden combinatietherapieën voorgeschreven in de dagelijkse klinische praktijk. Uit een grootschalige pros-

pectieve cohortstudie verricht onder verschillende Europese registers aangesloten bij het PSONET-netwerk blijkt dit zowel te gaan om combinaties ondersteund door ten minste één klinische studie (MTX, acitretine en UVB) als om combinaties waarvoor enkel casestudies beschikbaar zijn (cyclosporine, fumaarzuur, PUVA en zelfs combinaties met verschillende biologicals).¹⁴⁻¹⁶ De combinatie van een biological met MTX wordt veruit het meest voorgeschreven.¹⁶ Frequent voorkomende redenen om te starten met een combinatiebehandeling in de klinische praktijk betreffen verminderde effectiviteit van monotherapie en de aanwezigheid van gewrichtsklachten.¹⁶ Ondanks dat data op het gebied van andere chronische ontstekingsziekten veel inzicht geven in de potentiële voordelen van combinatiebehandeling, kunnen deze resultaten niet direct worden geëxtrapoleerd naar psoriasis (beperkte externe validiteit). Psoriasispopulaties hebben andere eigenschappen (bijvoorbeeld obesitas, alcoholmisbruik, levertoxiciteit) waardoor patiënten mogelijk een groter risico lopen op bijwerkingen dan patiënten met andere inflammatoire ziekten. Huidige aanbevelingen in klinische richtlijnen zijn dan ook beperkt, en meer (langetermijn)data zijn nodig om de plek van combinaties binnen het behandelarsenaal van psoriasis vorm te geven.¹⁷

OPTIMAP-STUDIE

Om de wetenschappelijke basis voor combinatiebehandeling met biologicals en MTX bij psoriasis te vergroten loopt er momenteel een multicenter, gerandomiseerde studie (Academisch Medisch Centrum, Erasmus Medisch Centrum, Radboud Universitair Medisch Centrum) waarbij adalimumab plus MTX wordt vergeleken met adalimumab monotherapie.*¹⁸ Op basis van reeds bewezen correlaties tussen immunogeniciteit, geneesmiddelenconcentraties en klinische effectiviteit bij behandeling met adalimumab lijkt een positief effect van immunomodulerende comedicaatie aannemelijk.¹⁹ Data op het gebied van de optimale dosering MTX als comedicaatie zijn controversieel. Beschikbare data op het gebied van MTX monotherapie in psoriasis suggereren een dosisafhankelijk effect op MTX toxiciteit, voorts blijkt een lage dosis MTX (7, 5-10 mg) soms reeds afdoende voor een positief behandelresultaat.²⁰ De minimaal benodigde dosis MTX als comedicaatie is echter niet onderzocht. Het is mogelijk dat deze dosis afwijkt van de dosis bij MTX monotherapie. Binnen RA-populaties zijn recent enkele dose-finding studies verricht.²¹⁻²³ Deze resultaten duiden op een minimaal benodigde dosering van 8 mg per week, echter werd er geen verschil gevonden in effectiviteit en geneesmiddelenconcentraties tussen hogere doseringen van 10 en 20 mg. Ook met betrekking tot het moment van introductie van comedicaatie bestaat discussie. Ondanks dat is aangetoond dat het concomitant toevoegen van MTX aan de behandeling van een biological resulteert in hogere geneesmiddelconcentraties in RA, is tevens bekend dat het even duurt voordat maximaal far-

macokinetisch effect wordt bereikt.^{24,25} Het huidige label van adalimumab indiceert een verminderde klaring van adalimumab van 29% en 44% na een enkelvoudige en meervoudige dosis MTX respectievelijk.²⁶ Om bij aanvang het effect van MTX als comedicaatie optimaal te benutten, wordt het inzetten van MTX voor start van de biological overwogen. Voor de OPTIMAP-studie werd zodoende gekozen voor een dosering van 10 mg per week, gestart twee weken voor start van adalimumab. Ondanks dat een hogere dosering op basis van beschikbare data niet geïndiceerd lijkt, zijn aanvullende toekomstige studies nodig om het effect van verschillende doseringen en startmoment van MTX als comedicaatie in psoriasis te evalueren.

CONCLUSIE

Combinatietherapieën hebben de potentie om de behandeling van psoriasispatiënten te optimaliseren. Op basis van beschikbare data uit de literatuur lijkt combinatie van een biological met MTX het meest geschikt voor langetermijnbehandeling, echter kunnen andere combinaties (bijvoorbeeld het toevoegen van lichttherapie aan MTX of een biological) ook uitkomst bieden bij therapieresistente psoriasis patiënten. Naast een gunstig effect op het behandelresultaat kan het inzetten van een combinatiebehandeling leiden tot dosisreducties en daardoor tot kostenbesparingen. Om belangrijke aspecten van behandeling (dosering, moment van start comedicaatie, effect op de klinische response) en de plaats te bepalen die combinatiebehandelingen uiteindelijk zullen innemen in de behandeling van psoriasis is aanvullend onderzoek nodig.

*Voor deze studie zoeken we adalimumab-naïeve patiënten met matig tot ernstige psoriasis. Geschikte patiënten kunnen worden verwezen naar AMC, Erasmus MC en Radboudumc.

- AMC: onderzoeksteamhuidziekten@amc.uva.nl (Celine Busard)
- Erasmus MC: j.vanbezooijen@erasmusmc.nl (Sun-Jine van Bezooijen)
- Radboudumc: onderzoek@derma.umcn.nl (Juul van de Reek)

In het voorjaar van 2016 zullen het Amphia ziekenhuis (Breda) en Universitair Ziekenhuis Gent (Gent) worden toegevoegd als deelnemend centrum en starten met het rekruteren van patiënten.

LITERATUUR

1. Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010;10:301-16.
2. Xu Z, Davis HM, Zhou H. Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: Pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *J Clin Pharmacol* 2015;55 Suppl 3:S60-74.
3. Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:467-78.

4. Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:949-58.
5. Lecluse LL, Groot M de, Bos JD, Spuls PI. Experience with biologics for psoriasis in daily practice: switching is worth a try. *Br J Dermatol* 2009;161:948-51.
6. Moots RJ, Mays R, Stephens J, Tarallo M. Burden of dose escalation with tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review of frequency and costs. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:737-45.
7. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One* 2012;7:e33486.
8. Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2014;150:1213-20.
9. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1914-5.
10. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, et al. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2015;74:474-5.
11. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;167:649-57.
12. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta dermato-venereologica* 2008;88:495-501.
13. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-9.
14. Wilsman-Theis D, Frambach Y, Philipp S, et al. Systemic antipsoriatic combination therapy with fumaric acid esters for plaque-type psoriasis: report on 17 cases. *Dermatology* 2015;230:119-27.
15. Gniadecki R, Bang B, Sand C. Combination of Anti-TNFalpha and Anti-IL12/23 Antibodies In Refractory Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Long-Term Case-Series Observational Study. *Br J Dermatol* 2015 Nov 1. Epub ahead of print.

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

SAMENVATTING

De introductie van innovatieve interventies hebben de behandeling van psoriasis in het afgelopen decennium sterk verbeterd. Gezien een suboptimaal effect van deze dure geneesmiddelen in een deel van de patiënten blijft er echter een noodzaak bestaan om de behandeling verder te optimaliseren. Het voorschrijven van combinatiebehandelingen is één van de strategieën die hiertoe aangewend worden. Naast een gunstig effect op het behandelings- en drug survival kan het inzetten van een combinatiebehandeling leiden tot dosisreducties en daardoor tot kostenbesparingen. Op basis van een recent uitgevoerd literatuuronderzoek laten we zien dat de huidige kwaliteit van bewijs voor combinatiebehandelingen in psoriasis beperkt is. Echter lijkt de potentie van combinatiebehandelingen groot met een positief effect op de klinische effectiviteit behaald met het merendeel van combinaties. Combinaties van biologics of methotrexate (MTX) met UVB en biologics met MTX of acitretine werden het meest uitvoerig onderzocht en kunnen reeds worden aanbevolen bij therapieresistente psoriasispatiënten. Beschikbare data op dit gebied vanuit andere chronische inflammatoire aandoeningen vormen een goede basis voor wetenschappelijk onderzoek. Om de kennis met betrekking tot de meest gangbare combinatie (biologisch met MTX) te vergroten loopt er momenteel op nationaal niveau een multicenter, gerandomiseerde studie (OPTIMAP) waarbij adalimumab met MTX wordt vergeleken met adalimumab monotherapie. De data verkregen uit dit onderzoek zullen een belangrijke bijdrage leveren aan het gebruik van combinatiebehandelingen in de klinische praktijk.

TREFWOORDEN

psoriasis – biologics – combinatiebehandeling – methotrexate

SUMMARY

The introduction of innovative interventions has greatly improved psoriasis treatment in the past decade. As a result of suboptimal treatment results with these expensive drugs in a proportion of patients further optimization of treatment is desired. Initiation of combination therapy is one of the strategies used for this purpose. In addition to a beneficial effect on clinical response and drug survival, the use of combination therapy has the potential to reduce dosages of individual agents and might therefore be cost saving. Based on a recently performed systematic review we demonstrated that currently available evidence for combination therapy in psoriasis is limited. However, beneficial effects with tolerable safety profiles are suggested for the majority of combinations. Combinations of biologics or methotrexate with UVB and biologics with methotrexate or acitretin have been most extensively investigated and can therefore already be recommended for therapy-resistant psoriasis patients. Available data from other chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis are useful to support scientific research in this field. To enhance currently available knowledge on most commonly prescribed combination therapy (biologic with methotrexate), a multicenter, randomized controlled trial comparing adalimumab with methotrexate with adalimumab monotherapy was developed and is currently recruiting patients. Data derived from this study will eventually play an important role in clinical practice.

KEYWORDS

psoriasis – biologics – combination therapy – methotrexate

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Prof. dr. Ph.I. Spuls heeft gefungeerd als consult voor LEO Pharma, AbbVie, Anacor en Novartis en tevens independent research grants ontvangen van Schering Plough en LEO Pharma. Daarnaast is zij als principal investigator betrokken bij het uitvoeren van clinical trials voor vele farmaceutische bedrijven.

Harmoniseren van uitkomstparameters: de Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) roadmap en het ontwikkelen van een Core Outcome Set (COR) voor atopisch eczeem

L.A.A. Gerbens¹, Ph.I. Spuls²

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Correspondentieadres:

L.A.A. Gerbens

Afdeling Dermatologie, Ao-129

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

Tel: 020 5662581

E-mail: l.a.gerbens@amc.uva.nl

MEETINSTRUMENTEN

In onze dagelijkse praktijk en in klinische studies staat 'meten' centraal. We gebruiken metingen voor het vaststellen van diagnoses, prognoses, ziektebeloop, behandel-effectiviteit en veiligheid. Metingen worden verricht door gebruik te maken van meetinstrumenten, zowel objectieve (bijvoorbeeld een bloeddrukmeter) als subjectieve (bijvoorbeeld een vragenlijst). Binnen de geneeskunde en ook binnen de dermatologie zijn er veel verschillende meetinstrumenten beschikbaar. In klinische studies gebruiken we vaak niet dezelfde meetinstrumenten. Bovendien zijn uitkomstmaten die onderzoekers gebruiken niet altijd relevant voor klinici en patiënten, worden sommige niet gemeld in publicaties (*outcome-reporting bias*) en kan ook de kwaliteit (validiteit en betrouwbaarheid) van meetinstrumenten onvoldoende zijn.¹ Opgeteld bemoeilijken al deze zaken het vergelijken van studieresultaten onder

andere in systematische literatuuronderzoeken en meta-analyses, en hiermee de (*evidence-based*) klinische besluitvorming.

Als oplossing voor deze problemen zijn *core outcome sets* (COSs) in het leven geroepen. Een COS is gedefinieerd als een door consensus ontleende minimale set van uitkomsten die toegepast en gerapporteerd zou moeten worden in alle klinische studies van een specifieke ziekte of met een specifieke studiepopulatie.² Dit betekent niet dat een COS als primaire uitkomst gekozen hoeft te worden of dat er geen andere uitkomsten en/of meetinstrumenten gebruikt mogen worden. Door middel van COSs kunnen we uitkomstmaten en meetinstrumenten in klinische studies verbeteren en standaardiseren en zo studieresultaten meer betekenisvol en betrouwbaar maken.

Momenteel worden veel COSs binnen geneeskunde ontwikkeld en toegepast. Een overzicht hiervan kan gevonden worden op comet-initiative.org en ichom.org. Als een van de eerste binnen geneeskunde is de *Outcome Measures in Rheumatology* (OMERACT)-groep zich met COS bezig gaan houden (omeract.org). Het *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET)-initiatief, in 2010 opgericht, adreseert specifiek COSs voor klinische studies geneeskunde breed (comet-initiative.org).

Binnen de dermatologie houdt de *Cochrane Skin Group – Core Outcome Set Initiative* (CSG-COUSIN) zich bezig met de ontwikkeling en implementatie van COSs (skin.cochrane.org/core-outcomes-set-initiative).

tiative-csg-cousin). Dit initiatief is in 2014 opgericht door prof. Hywel Williams en prof. Jochen Schmitt.³ Sinds 2010 houdt het internationale *Harmonising Outcome Measures for Eczema* (HOME)-initiatief zich bezig met het ontwikkelen van een COS voor atopisch eczeem (nottingham.ac.uk/homeforeczema/index.aspx).⁴

HOME heeft samen met CSG-COUSIN een *roadmap* ontworpen voor het ontwikkelen, dissemineren en implementeren van een COS.⁵ In dit artikel zullen we deze *roadmap* kort nader toelichten, evenals de ontwikkeling van de COS voor atopisch eczeem.

HOME ROADMAP

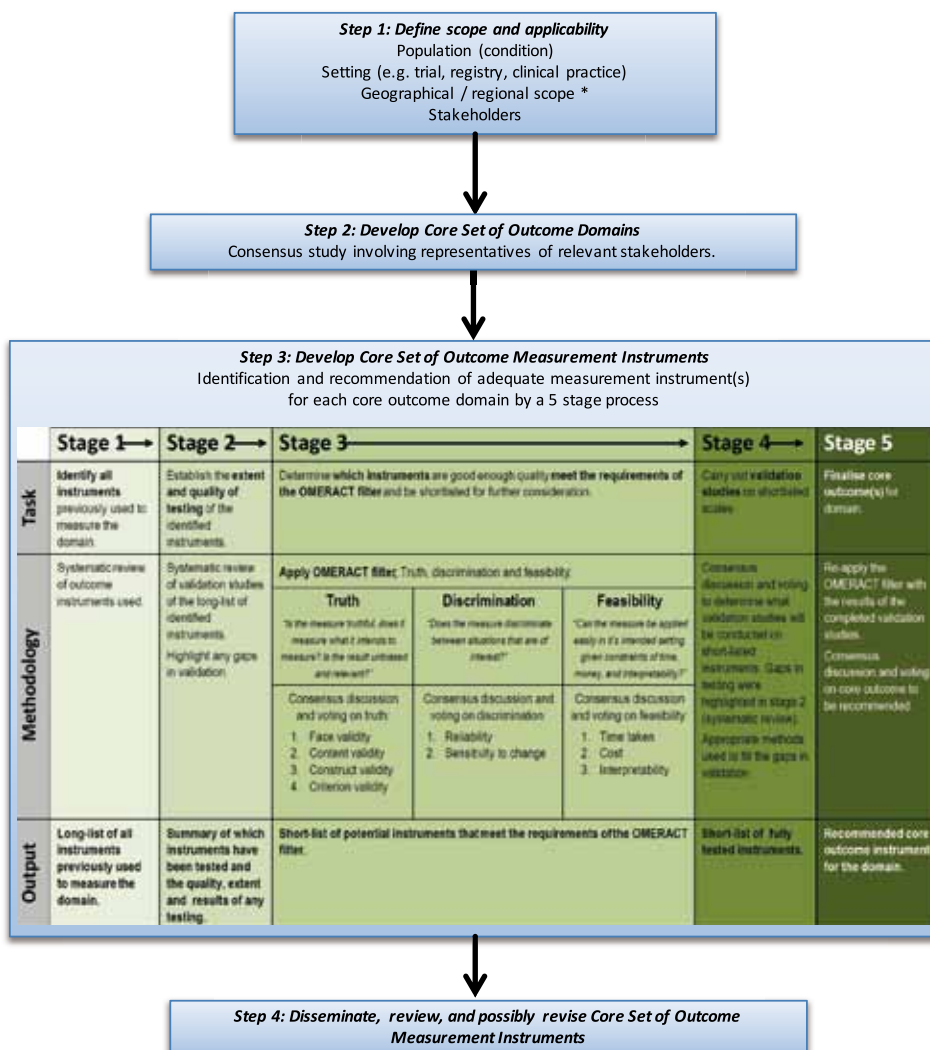
Het ontwikkelen van een COS vereist een uitgebreid proces van systematische literatuuronderzoeken, eventuele validatiestudies en gestructureerde consensusbijeenkomsten. De HOME *roadmap* geeft hieraan leiding (figuur 1).⁵

De eerste stap is het vaststellen van de strekking ('scope') van de COS, de populatie waarvoor de COS wordt ontwikkeld en de setting waarin deze gebruikt zal moeten worden (bijvoorbeeld klinische studies,

cohortstudies, dagelijkse praktijk). In het geval van HOME gaat het om atopisch eczeem met in eerste instantie de focus op klinische studies.

De tweede stap richt zich op het definiëren van een *core set* van uitkomst domeinen (*outcome domains*): Wat moet er gemeten worden? Bijvoorbeeld klinische verschijnselen, symptomen, kwaliteit van leven, overleving. Van belang is ook wie het meet (bijvoorbeeld arts, patiënt). *Patient-reported outcome measures* (PROMs) winnen hierbij steeds meer terrein.

De derde stap bestaat uit het identificeren, evalueren van de kwaliteit en aanbevelen van meetinstrumenten (*outcome measurement instruments*) die de uitkomst domeinen meten: Hoe moet er gemeten worden? Kwaliteit van leven kan bijvoorbeeld gemeten worden door de *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), de Skindex of een meer ziektespecifiek instrument. Het streven is om één adequaat meetinstrument te identificeren per uitkomst domein. Om een adequaat meetinstrument te zijn, moet het meetinstrument valide ('validity'), betrouwbaar ('reliability') en uitvoerbaar ('feasibility') zijn. Dit wordt geëvalueerd door systemische literatuuronderzoeken die gebaseerd zijn op inauguratie- en validatiestu-



Figuur 1. De 'Harmonising Outcome Measures for Eczema' (HOME) roadmap voor het ontwikkelen van een 'core outcome set' (COS) van uitkomstmaten en meetinstrumenten.

dies van meetinstrumenten (stadia 1 en 2 van de *roadmap*). Hierbij wordt de methodologie van het *COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments* (COSMIN)-initiatief toegepast.⁶⁻⁸ De resultaten van de literatuuronderzoeken worden gebruikt om consensusbijeenkomsten te informeren, zodat een core meetinstrument gekozen kan worden (stadia 3 tot 5 van de *roadmap*). Als laatste, nadat één meetinstrument per uitkomst-domein is vastgesteld en er een definitieve COS is, kan de COS gedissemineerd, geïmplementeerd en zo nodig herzien worden.

In alle fasen is de betrokkenheid en vertegenwoordiging van verschillende belanghebbenden zeer belangrijk, zoals klinici, patiënten, onderzoekers, afgevaardigden van de farmaceutische industrie en regulerende instanties.

COS ATOPISCH ECZEEM

Het HOME-initiatief heeft sinds 2010 vier bijeenkomsten georganiseerd in het kader van de ontwikkeling van de COS voor atopisch eczeem (I München 2010; II Amsterdam 2011; III San Diego 2013; IV Malmö 2015).⁴⁻⁹⁻¹¹

HOME heeft vier uitkomst domeinen voor atopisch eczeem gedefinieerd die idealiter in alle klinische studies ten minste gemeten zouden moeten worden (stap 2 *roadmap*): 'clinical signs', 'symptoms', 'quality of life' en 'long-term control'.⁴⁻⁹ Voor elk domein wordt getracht een meetinstrument aan te bevelen (stap 3 *roadmap*).

Consensus is reeds bereikt voor de meetinstrumenten van het domein 'clinical signs' en 'symptoms'. Op de HOME III meeting is de *Eczema Area and Severity Index* (EASI)¹² gekozen voor 'clinical signs' en recentelijk op de HOME IV meeting de *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM)¹³ voor 'symptoms'.^{10,11,14,15}

Om het aanbevelingsproces (stap 3 *roadmap*, stadia 1 tot 5) nader toe te lichten, gebruiken we het domein 'symptoms' hier als voorbeeld.

De definitie van symptomen luidt: "het afwijken van normaal functioneren, uiterlijk of gevoel wat door de patiënt wordt opgemerkt, wat de aanwezigheid van ziekte of afwijking aangeeft". Voorbeelden zijn roodheid, pijn of jeuk.

Door middel van een eerste systematisch literatuuronderzoek hebben we gekeken hoe symptomen in gerandomiseerde klinische studies worden gemeten (stadium 1).¹⁶ Hieruit bleek dat 78% van de klinische studies het domein 'symptoms' meet. Zeventien verschillende symptomen kwamen naar voren, waarbij jeuk (98%) en slaapverlies (90%) het meest werden genoemd. Meestal werden symptomen gemeten door een samengesteld meetinstrument (bijvoorbeeld een schaal die zowel 'clinical signs' als 'symptoms' meet, zoals de *SCOring Atopic*

Dermatitis [SCORAD]-index). Dertig verschillende samengestelde instrumenten werden geïdentificeerd. De SCORAD werd het meest toegepast (49%) echter vaak zonder de 'symptoms'-score apart te vermelden waardoor 'symptoms' data niet geëxtraheerd kunnen worden voor meta-analyses.

In een tweede literatuuronderzoek hebben we de kwaliteit van gevalideerde meetinstrumenten bekeken door middel van de COSMIN-taxonomie, criteria en checklist (stadium 2).¹⁷ Achttien meetinstrumenten werden geïdentificeerd en geëvalueerd. Van veel meetinstrumenten die in het eerste onderzoek werden geïdentificeerd, zijn geen validatiestudies gedaan. Enkel vijf van de achttien meetinstrumenten hadden voldoende kwaliteit om overwogen te worden voor de COS 'symptoms', namelijk de *paediatric Itch Severity Scale* (ISS), POEM, *Patient-Oriented SCOring Atopic Dermatitis* (PO-SCORAD), *Self-administered* (SA)-EASI en *adapted* SA-EASI.

Op de HOME IV-bijeenkomst zijn deze systematische literatuuronderzoeken besproken, samen met discussies over essentiële symptomen die gemeten zouden moeten worden door een instrument. Zo werd een short list van meetinstrumenten gemaakt (stadium 3). Zeventig belanghebbenden waren aanwezig (12 patiënten, 38 klinici, 7 methodologen, 13 afgevaardigden van de farmaceutische industrie) afkomstig uit dertien landen van verschillende werelddelen. Door middel van anonieme stemmen werd de POEM met 87,5% van de stemmen gekozen als *core* meetinstrument voor het domein 'symptoms' (stadium 5).¹⁵

In 2017 zal de HOME V-meeting plaatsvinden in Brazilië en hopen we overeenstemming te bereiken over het *core* meetinstrument voor 'quality of life (adults)' en 'long-term control'. Mocht u geïnteresseerd zijn in het bijdragen aan de HOME-projecten, dan kunt u contact opnemen met de HOME-project manager (HOME@nottingham.ac.uk).

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

De ontwikkeling van een COS is een uitgebreid proces, maar een cruciale stap om uitkomstmaten en meetinstrumenten te harmoniseren en zo klinische vragen te kunnen beantwoorden in de gezondheidszorg. In de toekomst zal het gebruik van COSs mogelijk ook als criterium gaan gelden voor publicatie in tijdschriften.

Voor de ontwikkeling van een COS binnen de dermatologie bevelen wij aan een nieuwe COS aan te melden bij het CSG-COUSIN-initiatief voor methodologische ondersteuning en de HOME *roadmap* te gebruiken. Voor het inaugureren of valideren van meetinstrumenten kan de COSMIN-methodologie gevolgd worden. Indien u van plan bent een klinische studie op te zetten voor atopisch eczeem, dan raden wij u aan de EASI en de POEM te gebruiken voor het meten van 'clinical signs' en 'symptoms'.

LITERATUUR

1. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-9.
2. Clarke M. Standardising outcomes for clinical trials and systematic reviews. *Trials*. 2007;8:39.
3. Schmitt J, Deckert S, Alam M, et al. Report from the kick-off meeting of the Cochrane Skin Group Core Outcome Set Initiative (CSG-COUSIN). *Br J Dermatol* 2016;174:287-95.
4. Schmitt J, Williams H, Group HD. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME). Report from the First International Consensus Meeting (HOME 1), 24 July 2010, Munich, Germany. *Br J Dermatol* 2010;163:1166-8.
5. Schmitt J, Apfelbacher C, Spuls PI, et al. The Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME) roadmap: a methodological framework to develop core sets of outcome measurements in dermatology. *J Invest Dermatol* 2015;135:24-30.
6. Mokkink LB, Terwee CB, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: a clarification of its content. *BMC Med Res Methodol* 2010;10:22.
7. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res* 2010;19:539-49.
8. Terwee C, Bot S, de Boer M, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007;60:34-42.
9. Schmitt J, Spuls P, Boers M, et al. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy* 2012;67:1111-7.
10. Chalmers JR, Schmitt J, Apfelbacher C, et al. Report from the third international consensus meeting to harmonise core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME). *Br J Dermatol* 2014;171:1318-25.
11. Chalmers J, Simpson E, Apfelbacher C, et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonise core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). Submitted. 2016.
12. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001;10:11-8.
13. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol* 2004;140:1513-9.
14. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:800-7.
15. Spuls P, Simpson E, Gerbens L, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess atopic eczema symptoms in clinical trials. Submitted. 2016.

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

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Louise Gerbens is lid van het HOME initiatief. Phyllis Spuls is lid van de executive board van het HOME initiatief.

SAMENVATTING

De grote hoeveelheid aan uitkomstmaten die gebruikt wordt in klinische studies bemoeilijkt het vergelijken en analyseren van studieresultaten en hierdoor besluitvorming in de kliniek. Core outcome sets (COSs), minimale sets van uitkomsten die toegepast en gerapporteerd zouden moeten worden in alle klinische studies, worden in toenemende mate ontwikkeld om vergelijkingen tussen studies mogelijk te maken en zodoende de klinische besluitvorming te verbeteren. Het internationale Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME)-initiatief heeft de HOME roadmap ontwikkeld om COS-ontwikkeling binnen atopisch eczeem, dermatologie en daarbuiten te faciliteren. Volgens de HOME roadmap begint het proces met het definiëren van de strekking en de setting van de COS. De volgende stappen zijn het definiëren van een core set van uitkomstdomeinen, gevolgd door de identificatie en evaluatie van de kwaliteit van meetinstrumenten voor deze domeinen. Ten slotte is het zaak om de COS te dissemineren, implementeren en zo nodig te herzien. Voor atopisch eczeem heeft HOME middels consensus vier uitkomstdomeinen vastgesteld die idealiter in alle klinische studies gemeten moeten worden: 'clinical signs', 'symptoms', 'quality of life' en 'long-term control'. Op twee internationale HOME-bijeenkomsten is overeenstemming bereikt dat de Eczema Area and Severity Index (EASI) en Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) gebruikt moeten worden als core meetinstrumenten voor respectievelijk de uitkomstdomeinen 'clinical signs' en 'symptoms'. Op het moment wordt onderzoek verricht naar de twee resterende uitkomstdomeinen.

TREFWOORDEN

uitkomstparameters – core outcome set (COS) – HOME-initiatief – atopisch eczeem

SUMMARY

The large number of outcomes used in clinical trials makes comparing and analyzing results more difficult. Core outcome sets (COSs), agreed minimum sets of outcomes to be assessed and reported in all clinical trials on a specific topic, are increasingly developed to allow comparisons across trials and to enhance clinical decision making. The global Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative has developed the HOME roadmap as a guide to develop and implement COSs in atopic eczema, dermatology and beyond. According to the HOME roadmap the scope and setting of the COS should first be defined. The next steps are the definition of a core set of outcome domains, followed by the identification and evaluation of the quality of outcome measurement instruments to measure these core domains. Finally, the agreed COS needs to be disseminated, implemented and evaluated. For atopic eczema HOME has defined four core outcome domains that ideally should be measured in all clinical trials: 'clinical signs', 'symptoms', 'quality of life' and 'long-term control'. Consensus at two international HOME meetings was reached that the Eczema Area and Severity Index (EASI) and Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) should be used as the core instruments for the outcome domains clinical signs and symptoms respectively. Other instruments of interest can also be used. Currently research is being conducted for the two remaining outcome domains.

KEYWORDS

outcome measures – core outcome set (COS) – HOME initiative – atopic eczema

Te donker

M.W. Bekkenk

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Marcel W. Bekkenk

E-mail: m.w.bekkenk@amc.uva.nl

MELASMA

Melasma is een veelvoorkomende pigmentstoornis die met name bij vrouwen op middelbare leeftijd ontstaat. Ook mannen ontwikkelen soms melasma, maar dit betreft maar één op de tien patiënten die zich op de polikliniek presenteren. De aandoening begint met bruine, scherp en grillig begrensde maculae die langzaam uitbreiden en confluëren tot grotere gehyperpigmenteerde maculae. Karakteristiek is de verergering door blootstelling aan zonlicht. Klinisch kunnen drie varianten van melasma worden onderscheiden. Het centrumtype is de meest frequente variant met afwijkingen die symmetrisch gerangschikt zijn op wangen, voorhoofd, bovenlip en neus. Het jukbeentype wordt gekenmerkt door afwijkingen op jukbenen en neus en het mandibulaire type door afwijkingen langs de kaakrand. Bovendien wordt onderscheid gemaakt tussen epidermaal, dermaal en gemengd (epidermaal/dermaal) melasma. Het beloop is, onafhankelijk van het type, chronisch recidiverend met soms spontane remissies met name na de menopauze. Hoewel melasma geen lichamelijke klachten veroorzaakt, hebben sommige patiënten toch emotionele en psychosociale klachten door de soms duidelijk zichtbare hyperpigmentatie.¹ De pathogenese van melasma is complex en nog steeds onduidelijk. Naast genetische aanleg spelen hormonale factoren, zwangerschap, zonexpositie en fototoxische of fotoallergische geneesmiddelen een rol bij het ontstaan en/of verergeren van de klachten.² De genetische aanleg is echter bepalend waardoor 'genezing' niet mogelijk is. Terwijl de klinische indeling naar plaats van de afwijkingen in het gelaat geen effect heeft op prognose of therapie, is dat bij de indeling naar diepte van het pigment wel het geval. Beschikbare behandelingen hebben namelijk geen of nauwelijks effect op dermaal melasma. Het woodlamponderzoek is een eenvoudige manier om een indruk te verkrijgen of de hyperpigmentatie meer epidermaal of dermaal is gelegen. Daarom is de woodlamp een vast onderdeel van het morfolo-

gisch onderzoek bij alle vormen van hyperpigmentaties. De therapie is gericht op onderdrukking van de pigmentvorming, maar hoewel veel verschillende therapieën voor melasma zijn beschreven en kortetermijnresultaten vaak vrij goed zijn, is de behandeling van melasma toch vaak teleurstellend voor zowel de patiënt als ook de arts. Dit komt in het bijzonder door het chronisch recidiverende beloop met exacerbaties bij soms al geringe blootstelling aan zonlicht of UV-straling. Behandeling van patiënten met melasma is gericht op het verstrekken van informatie, bescherming voor UV-straling, remming van de aanmaak van melanine en bevordering van de afbraak van melanine. De meest effectieve bleekcrème is de zogenaamde triple therapie waarin hydrochinon, tretinoïne en een corticosteroid zijn gecombineerd.³ Deze combinatie van topicale middelen is effectiever gebleken dan de losse bestanddelen en was oorspronkelijk bekend als de kligmanformule. In het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen wordt hydrochinon 5%, tretinoïne 0,05%, triamcinolonacetonide 0,1% in cremor lanette II 1 dd toegepast gedurende drie maanden. Indien hiermee de hyperpigmentatie voldoende afneemt, adviseren wij de mildere, hydrochinon 2% crème als onderhoudsbehandeling. Het grootste gevaar van bleekcrèmes ligt in specifieke irritatie van de huid die resulteert in postinflammatoire hyperpigmentatie en inductie/verergering van melasma. Ochronosis, een bekende bijwerking van hydrochinon abususes, wordt bij correct gebruik van hydrochinonbevattende bleekcrèmes nauwelijks tot niet gezien. Een andere in Nederland vaak toegepaste bleekcrème is azelainezuur 20% crème. Doorgaans is dit middel minder effectief dan triple therapie. Bovendien is het risico op postinflammatoire hyperpigmentatie aanzienlijk groter. Peelings en daarna lasers en flitslampen worden als tweede- en derdekeusbehandeling gezien, maar met al deze methodes ligt een postinflammatoire hyperpigmentatie op de loer, vooral bij een donkere huid.³ Lasers worden vanwege de matige en altijd tijdelijke effecten bij melasma niet meer toegepast in het AMC. Bij patiënten met een sterke vermindering van de kwaliteit van leven dient psychologische begeleiding te worden besproken. Ook camouflageadvies via een huidtherapeute behoort tot de mogelijkheden. Ten aanzien van het gebruik van anticonceptiva adviseren wij niet om deze te staken, omdat er in de literatuur geen aanwijzingen zijn dat melasma hierdoor verbetert.⁴

NAEVUS VAN HORI

De naevus van Hori, ook wel verkregen bilaterale naevus van Ota-achtige maculae genoemd, presenteert zich als blauwgrijze, maar soms ook meer bruine symmetrische afwijkingen op vooral de wangen.⁵ Soms breidt het zich uit over het voorhoofd en slapen. Het komt nagenoeg uitsluitend voor bij mensen met een Aziatische afkomst, maar is in deze populatie niet zeldzaam.⁶ Het betreft nagenoeg uitsluitend vrouwen. De oorzaak van deze aandoening is onbekend, al komt bij de helft van de patiënten de aandoening ook bij een familielid voor.⁶ Een zeker genetische aanleg ligt dan ook voor de hand. In tegenstelling tot bij een naevus van Ota worden bij een naevus van Hori geen afwijkingen gezien op de slijmvliezen. Het onderscheid met melasma kan klinisch lastig zijn en mogelijk kunnen beide aandoeningen ook gezamenlijk optreden. Er is echter geen duidelijke verergering door blootstelling aan UV en histologisch wordt een ander beeld gezien: er wordt een vergroot aantal actief melanineproducerende melanocyten gezien in de papillaire dermis en mid-dermaal. De behandeling van een naevus van Hori is hierdoor duidelijk anders, deze is gericht op het vernietigen van de eerdergenoemde melanocyten. Met Q-switched lasers kunnen goede effecten worden bereikt bij deze aandoening en deze behandeling is dan ook eerste keus. De kans op het ontwikkelen van een postinflammatoire hyperpigmentatie is wel groot.

ASHY DERMATOSIS/LICHEN PLANUS PIGMENTOSUS/ERYTHEMA DYSCHROMICUM PERSTANS

Ashy-dermatose is een zeldzame veelal chronische pigmentstoornis die wordt gekenmerkt door asgrijze verkleuringen van de huid.⁷ Wisselend worden de diagnoses erythema dyschromicum perstans en lichen planus pigmentosus als weliswaar op elkaar lijkende, maar toch aparte entiteiten gezien. Anderen gebruiken deze namen als synoniemen voor dezelfde aandoening.^{8,9} Vanwege de overlapende klinische en histologische kenmerken, de onduidelijke etiologie bij al deze aandoeningen en het gebrek aan een specifiek voor een van deze varianten werkzame therapie, worden in het AMC deze aandoeningen binnen één groep gepoold. De aandoening treft nagenoeg alleen mensen met een donker huidtype. Histologisch ligt de melanine in de diepe dermis en zijn er dermale melanofagen. Er zijn milde lichenoïde reacties en milde ontstekingsinfiltraten te zien, maar het beeld is weinig specifiek. Veel 'gewone' dermatosen kunnen hyperpigmentatie geven en moeten worden uitgesloten. Zo kan een discoïde lupus erythematosus, een lichen planus, maar ook een (contactallergisch) eczeem zich presenteren met uitgesproken (postinflammatoire) hyperpigmentatie. De exacte oorsprong van de aandoening is onbekend, mogelijk betreft het een auto-immuun aandoening. Ashy-dermatose wordt gekenmerkt door zijn chronische beloop en

de slechte respons op behandeling, zowel op lokale als systemische therapie [Bakker MM, unpublished data].

EXOGENE HYPERPIGMENTATIE

Een hyperpigmentatie kan ontstaan door exogene invloeden, de bekendste is de exogene ochronose, waarbij langdurig hydrochinongebruik resulteert in een hyperpigmentatie van de huid door neerslagen van deze stof.¹⁰ Klinisch kan het beeld lijken op een melasma, mogelijk ook omdat het misbruik van hydrochinon vooral gebeurt om deze aandoening te behandelen. Histologisch wordt een karakteristiek beeld gezien met banaanvormige neerslagen. De behandeling is moeizaam, waarbij stoppen van hydrochinon natuurlijk voorop staat. Naast hydrochinon kunnen ook andere stoffen hyperpigmentatie geven, zoals bepaalde antibiotica, waarbij vooral minocycline berucht is. Ook ingestie of expositie van zilver kan resulteren in hyperpigmentatie, dit wordt argyrie genoemd. Bij de ziekte van Addison en haemochromatose kan secundair een hyperpigmentatie van de huid optreden, maar dit zal nagenoeg altijd gepaard gaan met uitgebreide algemene klachten, zoals vermoeidheid.

POSTINFLAMMATOIRE HYPERPIGMENTATIE

Zoals al eerder gemeld kan nagenoeg elke dermatose een postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH) geven, vooral bij mensen met een donkere huid. Het onderscheid met een primaire pigmentaatiestoornis, zoals een melasma en een Ashy-dermatose kan lastig zijn. Bovendien is de voornaamste klacht van patiënten vaak de hyperpigmentatie en veel minder de onderliggende dermatose. Bij een late presentatie is zelfs alleen de hyperpigmentatie over en is erytheem (toch al heel moeilijk zichtbaar bij donkere huiden) en ook de histologische kenmerken van de primaire dermatose verdwenen. Bij chronische manipulatie van de huid, zoals bij het uittrekken van haren, kan ook een hyperpigmentatie optreden waarbij door de patiënt niet de link gelegd wordt met de manipulatie. Specifiek navragen naar (ontharings)gewoontes is dus essentieel. De behandeling van een PIH bestaat uit behandeling van de onderliggende dermatose in combinatie met goede uitleg over het ontstaan van PIH.

LITERATUUR

1. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melisma. *Br J Dermatol* 2003;149:572-7.
2. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:689-97.
3. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:359-76.
4. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol*

- Venerol 2013;27 Suppl 1:5-6.
5. Hori Y, Kawashima M, Oohara K, Kukita A. Acquired, bilateral nevus of Ota-like macules J Am Acad Dermatol 1984;10:961-4.
 6. Park JM, Tsao H, Tsao S. Acquired bilateral nevus of Ota-like macules (Hori nevus): etiologic and therapeutic considerations. J Am Acad Dermatol 2009;61:88-93.
 7. Ramirez C. Los cenicientos: Problema Clinica. Memoria del Primer Congreso Centroamericano de Dermatologica 1957;122-30.
 8. Bhutani L, Bedi T, Pandhi R, Nayak N. Lichen planus pigmentosus. Dermatologica 1974;149:43-50.
 9. Vega ME, Waxtein L, Arenas R, Hojyo T, Dominguez-Soto L. Ashy dermatosis versus lichen planus pigmentosus: a controversial matter. Int J Dermatol 1992;31:87-8.
 10. Simmons BJ, Griffith RD, Bray FN, Falto-Aizpurua LA, Nouri K. Exogenous ochronosis: a comprehensive review of the diagnosis, epidemiology, causes, and treatments. Am J Clin Dermatol 2015;16:205-12.

SAMENVATTING

Er zijn uiteenlopende oorzaken voor het ontstaan van een te donkere huid, die zowel aangeboren als verworven kunnen zijn. Overeenkomstig is wel de grote impact die deze donkere verkleuring geeft op de emoties van de patiënt. Vooral bij mensen met een donkere huid worden hyperpigmentaties relatief vaak gezien. Op de pigmentpoli van het AMC wordt een pallet aan patiënten met hyperpigmentaties gezien. De meest voorkomende huid-aandoening die zich presenteert met hyperpigmentatie is melasma, maar ook post-inflammatoire hyperpigmentatie komt veel voor. Bij het beoordelen van een patiënt met een hyperpigmentatie is het belangrijk onderscheid te maken tussen een verworven en aangeboren hyperpigmentatie. Daarnaast is de distributie belangrijk: gelokaliseerd of juist gegeneraliseerd. In dit artikel beperken we ons tot de verworven hyperpigmentatie in het gelaat, de kenmerken en behandeling wordt besproken.

TREFWOORDEN

(3-6): melasma, ashy dermatose, lichen planus pigmentosus, hyperpigmentatie, Hori naevus, ochronose

SUMMARY

There are many causes of hyperpigmentation of the skin, which can be both acquired and congenital. All types of hyperpigmentation have a major impact on the quality of life of a patient. Especially in patients with a dark skin colour disorders of hyperpigmentation are relatively common. At the pigment disorder clinic in the AMC a variety of patients with different types of hyperpigmentation are seen. Most common causes are melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. When diagnosing a patient with hyperpigmentation it is essential to differentiate between acquired and congenital causes of hyperpigmentation, but also the distribution of the hyperpigmentation is important: localized or generalized. In this article disorders of acquired facial hyperpigmentation will be discussed.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Te licht

A. Wolkerstorfer

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Albert Wolkerstorfer

E-mail: a.wolkerstorfer@amc.uva.nl

Te lichte vlekken zijn een frequent verschijnsel bij mensen met een donker huidtype. In principe kan na iedere ontsteking een hypopigmentatie ontstaan. Vaak worden huisartsen maar ook dermatologen geconfronteerd met hypopigmentaties die in feite enkel een restbeeld zijn, terwijl de oorspronkelijke dermatose al lang in remissie is. De hypopigmentaties herstellen uiteindelijk doorgaans spontaan, maar dat kan wel zes tot twaalf maanden duren. Een

belangrijke consequentie van dit geprotraheerde beloop is dat het soms niet meer mogelijk is om de onderliggende oorzaak te diagnosticeren. Echter, soms is de ontsteking zo mild dat men nooit epidermale of dermale verschijnselen van inflammatie kan zien. Een goed voorbeeld hiervan is pityriasis alba. Hierbij moet wel de kanttekening worden geplaatst dat erytheem niet zichtbaar is als roodheid bij mensen met een donker huidtype (IV en VI).

KWALITEIT VAN LEVEN

De meeste aandoeningen met hypopigmentaties en depigmentaties zijn niet bedreigend. Artsen en verzekeraars beschouwen deze pigmentvlekken vaak als onschuldige, cosmetische afwijkingen. In het verlengde daarvan wordt dan soms het belang van

informatie voor de patiënt en het nut van behandeling onderschat. Nog steeds horen patiënten dan de boodschap dat er niets aan te doen is en voelen zij zich niet serieus genomen. Indien de normale huidskleur niet herstelt, begint voor sommige patiënten een langdurige zoektocht naar een effectieve behandeling.

Hypo- en depigmentaties kunnen een grote invloed hebben op het zelfbeeld en op het psychisch en sociaal functioneren. Ze worden geassocieerd met een beschadiging van de huid en met ziekte. In populaties waar lepra nog regelmatig wordt gezien zal bij witte vlekken in eerste instantie worden gedacht aan een manifestatie van lepra.

Bij de meeste aandoeningen met hypo- en depigmentaties is geen specifiek onderzoek naar de kwaliteit van leven gedaan. Een uitzondering hiervan is vitiligo. Verschillende studies tonen duidelijk aan dat patiënten met non-segmentale vitiligo een verminderde kwaliteit van leven hebben. Uiteraard betreft het niet lichamelijke klachten maar emotionele en psychosociale klachten. Met gestandaardiseerde vragenlijsten zoals de Skindex-29 kunnen de verschillende domeinen van de kwaliteit van leven (symptomen, emoties, functioneren) in kaart worden gebracht. Hierbij bleek dat er klachten waren in de domeinen van emoties en functioneren die vergelijkbaar zijn met die van patiënten met handeczeem, atopisch eczeem en psoriasis.¹

Zoals verwacht mag worden heeft vitiligo met name invloed op patiënten met een donkere huid (huidtype IV-VI).

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

In eerste instantie dient men te differentiëren tussen hypopigmentaties en depigmentaties. De woodlamp is een belangrijk en makkelijk hulpmiddel om hypopigmentaties van depigmentaties te onderscheiden. Een breed spectrum aan aangeboren maar ook verworven dermatosen kan zich klinisch manifesteren als hypopigmentatie. Depigmentaties zijn veel zeldzamer en vaak gaat het daarbij om vitiligo. De vaak historisch gebaseerde naamgeving is niet altijd een goede afspiegeling van het type pigmentstoornis. Zo is bij hypomelanositis guttata idiopathica sprake van depigmentaties terwijl een naevus depigmentosus niet gedepigmenteerd maar juist gehypopigmenteerd is.

Hypopigmentaties

Hypopigmentaties zijn vaak het gevolg van inflammatoire processen en worden soms pas zichtbaar als de inflammatie in remissie is. Veelvoorkomende hypopigmentaties zijn pityriasis alba en pityriasis versicolor. Deze hypopigmentaties repigmenteren spontaan maar wegens het chronisch recidiverende beloop kan de indruk ontstaan dat er geen repigmentatie plaatsvindt. Bij gehypopigmenteerde maculae moet ook altijd aan lepra worden gedacht waarbij hyposensibiliteit een duidelijke aanwijzing voor de diagnose is. Vele andere dermatosen zoals lues II, mycosis fungoides, lichen planus, cutane

sclerodermie, cutane lupus erythematosus en sarcoidose kunnen zich manifesteren met gehypopigmenteerde maculae of plaques.

Wijdverbreid zijn hypopigmentaties bij patiënten met atopisch eczeem en een donker huidtype; deze hypopigmentaties worden door patiënten vaak ten onrechte in verband gebracht met het gebruik van topische corticosteroiden.

Men dient ook bedacht te zijn dat hypopigmentaties een uiting van een sleutel tot de diagnose van multisysteemaandoeningen kunnen zijn zoals tubereuze sclerose (esbladvormige maculae), neurofibromatose type I (leukodermata), hypomelanositis van Ito (blaschkoidale hypopigmentaties), incontinentia pigmenti, voedingsdeficiënties (koper, selenium) en fenylnetonurie (fenylalanine hydroxylasedeficiëntie).² Hypochrome vitiligo is een relatief nieuwe entiteit die pas in 2015 beschreven werd en gekenmerkt is door multiële, geïsoleerde, scherp begrensde gehypopigmenteerde maculae op de scalp, het gelaat, de nek en soms het bovenste deel van de romp.³ Hoewel de naam hypochrome vitiligo doet vermoeden dat het om een aandoening met depigmentaties gaat, zijn de afwijkingen gehypopigmenteerde. Opvallend is het persisterende karakter van de hypopigmentaties en de resistentie tegenover fotherapie en anti-inflammatoire behandelingen. Hierdoor onderscheidt hypochrome vitiligo zich van vitiligo en post-inflammatoire hypopigmentaties.

Depigmentaties

Indien er sprake is van depigmentaties op bepaalde voorkeursplaatsen, die ontstaan zonder voorafgaande beschadiging of inflammatie van de huid, kan doorgaans de diagnose vitiligo worden gesteld. Non-segmentale vitiligo is gekenmerkt door het ontstaan van symmetrische, scherp begrensde gedepigmenteerde maculae en een chronisch recidiverend beloop waarbij soms het gehele lichaamsoppervlak aangedaan kan zijn. Segmentale vitiligo kenmerkt zich door asymmetrisch gerangschikte, gedepigmenteerde maculae en een initiële progressieve fase (6-12 maanden) gevolgd door een stabiele fase. Een uitzondering is de inflammatoire vitiligo die gepaard gaat met erythematuze en squameuze maculae en plaques voornamelijk aan de rand van de depigmentaties. Ongeveer een procent van de mensen ontwikkelt vitiligo. De afwijkingen beginnen meestal op jongvolwassen leeftijd maar soms ook op de kinderleeftijd. Non-segmentale vitiligo is geassocieerd met auto-immuunziekten; voornamelijk met auto-immuunthyreoïditis en in mindere mate met diabetes mellitus type I, pernicioze anemie, alopecia areata en reumatoïde artritis. Belangrijk is het herkennen van melanoomgeassocieerd leukoderma. Helaas blijkt uit recent onderzoek dat de differentiatie op basis van klinische criteria minder betrouwbaar is dan gedacht.

BEHANDELING

De behandeling van hypo- en depigmentaties is geheel afhankelijk van de onderliggende diagnose.

Veel van de in de praktijk voorkomende hypopigmentaties zijn het gevolg van inflammatoire processen. Indien de onderliggende inflammatie onder controle is zal ook de hypopigmentatie uiteindelijk spontaan herstellen. Een juiste diagnose is daarom essentieel.

Bij vitiligo worden naast topische anti-inflammatoire middelen ook fototherapie (meestal TL-01 smalspectrum UVB) en pigmenttransplantaties toegepast.⁴

LITERATUUR

1. Linthorst Homan MW, Spuls PI, Korte J de, et al. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:411-20.
2. Geel N van, Speeckaert M, Chevolet I, et al. Hypomelanoses in children. *J Cutan Aesthet Surg* 2013;6:65-72.
3. Ezzedine K, Mahé A, Geel N van, et al. Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol* 2015;172:716-21.
4. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Geel N van. Vitiligo. *Lancet* 2015;386:74-84.

SAMENVATTING

Artsen worden vaak geconfronteerd met klachten van lichte vlekken. Enerzijds rijst dan de vraag naar de oorzaak en anderzijds naar de behandeling. De onderliggende oorzaak is soms niet meer te achterhalen omdat de arts vaak alleen een restbeeld met pigmentafwijkingen ziet. Belangrijk voor diagnose en behandeling is de differentiatie tussen hypopigmentaties en depigmentaties waarbij het onderzoek met de woodlamp een belangrijke aanvulling is. Hoewel pigmentstoornissen doorgaans niet gevaarlijk zijn, kan er een grote invloed bestaan op het zelfbeeld en op het psychisch en sociaal functioneren. Kwaliteit-van-levenstudies hebben dit bij vitiligo bevestigd. De behandeling van hypo- en depigmentaties is afhankelijk van de diagnose en gericht op de onderliggende pathologie. Uiteindelijk zal na verloop van tijd spontane repigmentatie optreden die gestimuleerd wordt door blootstelling aan UV-straling.

TREFWOORDEN

hypopigmentatie – depigmentatie – pigment

SUMMARY

Physicians are regularly confronted by patients with light patches on the skin. Patients want to know the cause and treatment of these patches. The cause is often difficult to determine as the physician may only see the residual 'pigment scar' while the original (inflammatory) disorder has resolved. The differentiation between hypopigmentation and depigmentation is essential for both diagnosis and therapy. For this purpose, the Wood's lamp is a useful instrument. Although pigment disorders are not dangerous, they can have a major impact on self-image and psychosocial wellbeing. This has been confirmed with quality of life studies in patients with vitiligo. The treatment of these hypopigmented and depigmented disorders is based on a correct diagnosis and treating the underlying skin disorder. If the underlying disorder is in remission, generally, repigmentation will occur which is stimulated by exposure to UV radiation.

KEYWORDS

hypopigmentation – depigmentation – pigment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Van donker naar licht

R.M. Luiten

Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum,
Universiteit van Amsterdam

Correspondentieadres:

Prof. dr. R.M. Luiten

AMC

Afdeling Dermatologie, kamer L3-116

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

E-mail: r.m.luiten@amc.uva.nl

LICHT

In de pathogenese van vitiligo speelt immuunactivatie een belangrijke rol in het veroorzaken van de depigmentatie.¹ In de huid en in het bloed van vitiligopatiënten zijn immuunresponsen aanwezig die gericht zijn tegen melanocyten. Deze responsen bestaan uit cytotoxische T-cellen, die melanocyten in de huid kunnen doden², en antistoffen tegen pigmentantigenen.³ Genoomanalyses geven aan dat vitiligo geassocieerd is met een serie genen, waarvan de meeste betrokken zijn bij de activatie van het immuunsysteem.^{4,5} Vitiligopatiënten hebben

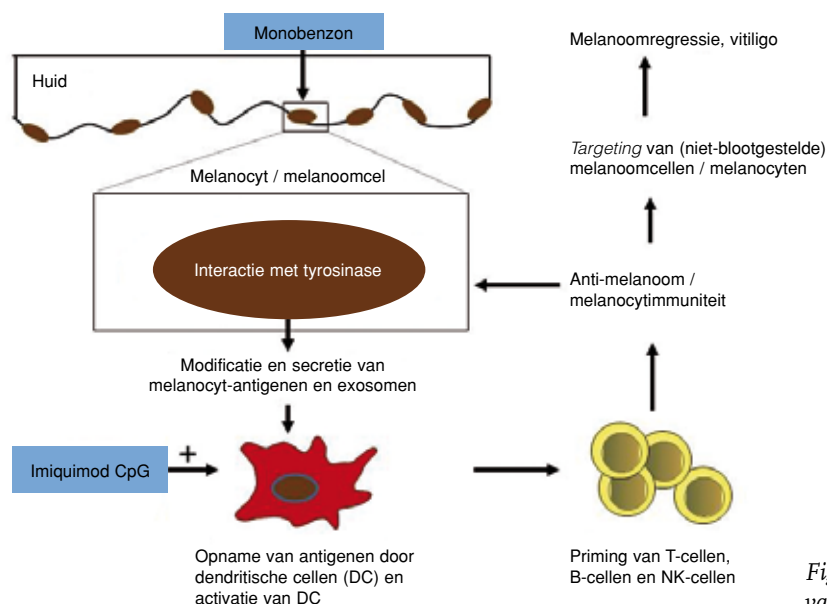
ook vaker andere autoimmuunziekten, bijvoorbeeld schildklierandoeningen.⁶ Op basis hiervan is er nu internationale consensus dat vitiligo een autoimmuniteit is.

DONKER

Melanoom is een immunogene vorm van kanker, waartegen spontaan immuunresponsen kunnen ontstaan en zelfs spontane regressie van stabilisatie van de ziekte. In de meeste melanoompatiënten is echter een gebrek aan effectieve immuniteit tegen het melanoom.⁷ Melanomen kunnen immuunresponsen actief onderdrukken of door verlies van expressie van HLA of melanoomantigenen ontsnappen aan de aanval door het immuunsysteem.⁸ Melanocyten en melanoomcellen hebben gemeenschappelijke antigenen, waar een immuunrespons tegen kan optreden. Vragenlijstonderzoek van ons instituut geeft aan dat vitiligopatiënten een drie keer kleiner risico lopen op het krijgen van een melanoom⁹, en dat is intussen bevestigd door een grote Italiaanse studie.¹⁰ De autoimmuniteit bij vitiligo lijkt dus beschermend te werken tegen melanoom. Depigmentaties die lijken op vitiligo komen ook bij melanoompatiënten voor, aangeduid als melanoomgeassocieerde leukoderma (MAL). Deze patiënten hebben vaak immuunresponsen gericht tegen gemeenschappelijke antigenen op melanoomcellen en melanocyten.^{11,12} Dit is gunstig voor de overleving van melanoompatiënten. Een uitgebreide systematische review en meta-analyse van alle klinische immunotherapiestudies gepubliceerd tussen 1995 en 2013 bij patiënten met stadium 3- of 4-melanoom, laat zien dat patiënten met MAL een twee tot vier keer langere progressievrije en totale overleving hebben dan patiënten zonder MAL (progressievrije overleving hazardratio 0,51; totale overleving hazardratio 0,25).¹³ Immunologisch gezien heeft vitiligo dus een tegengestelde relatie tot melanoom.

MIC-THERAPIE: VAN DONKER NAAR LICHT

Op basis van de gunstige werking van vitiligo tegen melanoom onderzoeken wij de mogelijkheden om vitiligo uit te lokken als nieuwe vorm van immuuntherapie voor melanoom.¹⁴ De chemische stof monobenzon (monobenzylether of hydroquinone) heeft sterk blekende werking in de huid, die ook op afstand van de plaats van blootstelling optreedt en kan resulteren in vitiligo. Dit wijst op een systemisch effect tegen melanocyten. Monobenzon is in het verleden toegepast als depigmentatietherapie voor uitgebreide vitiligo. Het mechanisme van chemisch geïnduceerde vitiligo door monobenzon hebben wij uitgebreid onderzocht.^{15,16} Monobenzon werkt als alternatief substraat voor het enzym tyrosinase, dat een centrale rol heeft in de melanine synthese. Monobenzon induceert een aantal cellulaire processen in melanocyten, zoals hapteenbinding aan tyrosinase en andere pigmenteiwitten, oxidatieve stress en de uitscheiding van vesicles (exosomen), die tezamen de immunogeniciteit van melanocyten verhogen. Dit leidt tot activatie van dendritische cellen en de inductie van specifieke immuniteit gericht tegen melanocyten.^{15,16} De immuniserende werking van monobenzon werkt synergistisch met de immuunstimulerende adjuvants imiquimod en CpG. Onderzoek in het B16/BL6 muismodel heeft laten zien dat deze combinatie, MIC-therapie genaamd, een specifieke immuunrespons opwekt tegen het melanoom en zeer effectief is in het remmen van melanoomgroei in vivo.¹⁴ De immuunrespons blijft ook lange tijd actief, en dat biedt bescherming tegen de terugkeer van het melanoom.¹⁴ 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.



Figuur 1. Het werkingsmechanisme van MIC-therapie voor melanoom.

In samenwerking met het NKI-AVL hebben wij intussen in een eerste klinische studie de effectiviteit van monobenzon en imiquimod (MI-therapie) onderzocht. Uit deze studie blijkt dat MI-therapie een immuunrespons opwekt tegen de melanoomcellen en lokale regressie van cutane metastasen in 35% van de behandelde patiënten. De behandeling gaf ook weinig bijwerkingen en werd daarom goed verdragen. De resultaten van deze klinische studie zullen worden besproken tijdens de wetenschappelijke vergadering op 3 juni 2016, en later dit jaar worden gepubliceerd. Deze gunstige resultaten van MI-therapie in patiënten geven aanleiding voor verder onderzoek. Uit de preklinische studies is gebleken dat de toevoeging van CpG dit effect versterkt¹⁴, zodat de therapie dan ook uitzaaiingen in andere organen kan bestrijden. Het verdere onderzoek zal zich daarom richten op de systemische effecten van MIC-therapie bij melanoompatiënten. Deze therapie kan mogelijk in de toekomst ook een uitkomst bieden voor vroegere stadia van melanoom om het risico op progressie te verminderen in hoogrisicogroepen.

NB: Een overzicht van pigmentaandoeningen en het pigmentonderzoek kunt u vinden op de website van Pigmentfonds Nederland: pigmentfonds.nl

LITERATUUR

1. Le Poole IC, Luiten RM. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:227-43.
2. Boorn JG van den, Konijnenberg D, Dellemijn TA, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009;129:2220-32.
3. Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. *Autoimmun Rev* 2007;6:138-42.
4. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet* 2012;44:676-80.
5. Spritz RA. Modern vitiligo genetics sheds new light on an ancient disease. *J Dermatol* 2013;40:310-8.
6. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012;167:1224-35.
7. Tjin EP, Konijnenberg D, Krebbers G, et al. T-cell immune function in tumor, skin, and peripheral blood of advanced stage melanoma patients: implications for immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011;17:5736-47.
8. Tjin EP, Krebbers G, Meijlink KJ, et al. Immune-escape markers in relation to clinical outcome of advanced melanoma patients following immunotherapy. *Cancer Immunol Res* 2014;2:538-46.
9. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol* 2013;168:162-71.
10. Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1110-6.
11. Teulings HE, Tjin EP, Willemsen KJ, et al. Radiation-induced melanoma-associated leukoderma, systemic antineoplastic immunity and disease-free survival in a patient with advanced-stage melanoma: a case report and immunological analysis. *Br J Dermatol* 2013;168:733-8.
12. Teulings HE, Willemsen KJ, Glykofridis I, et al. The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leukoderma and vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014.
13. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, 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;33:773-81.
14. Boorn JG van den, Konijnenberg D, Tjin EP, et al. Effective melanoma immunotherapy in mice by the skin-depigmenting agent monobenzon and the adjuvants imiquimod and CpG. *PLoS One* 2010;5:e10626.
15. Boorn JG van den, Melief CJ, Luiten RM. Monobenzon-induced depigmentation: from enzymatic blockade to autoimmunity. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24:673-9.
16. Boorn JG van den, Picavet DI, Swieten PF van, et al. Skin-Depigmenting Agent Monobenzon Induces Potent T-Cell Autoimmunity toward Pigmented Cells by Tyrosinase Haptenation and Melanosome Autophagy. *J Invest Dermatol* 2011;131:1240-51.

SAMENVATTING

Vitiligo heeft een tegengestelde relatie tot melanoom: een autoimmunitet die gericht is tegen melanocyten versus een vorm van kanker die ontstaat uit melanocyten. Hoewel de klinische aspecten van vitiligo en melanoom tegengesteld aan elkaar zijn, kan meer kennis van de immuunresponsen in vitiligo bijdragen aan het verbeteren van de behandeling van melanoom. Immuunresponsen tegen melanocyten kunnen ook melanoomcellen herkennen op basis van gemeenschappelijke antigenen. Dit openbaart zich klinisch in een beschermende werking van vitiligo tegen melanoom. Vitiligopatiënten hebben een lager risico op het krijgen van melanoom. Vitiligo bij melanoompatiënten, ofwel melanoomgeassocieerde leukoderma (MAL), correleert met een langere overleving. Op basis hiervan onderzoeken wij de mogelijkheden om vitiligo op te wekken als nieuwe vorm van immunotherapie voor melanoompatiënten. We hebben een nieuwe therapie voor melanoom uitgevonden die is gebaseerd op de vitiligo-inducerende stof monobenzon in combinatie met immuunstimulatie. Uit preklinisch onderzoek blijkt dat er een synergie is tussen monobenzon en de immuunstimulerende stoffen imiquimod en CpG om antimelanoomimmunitet uit te lokken, en de groei van melanoom te remmen in een muismodel. In de eerste klinische studie bij het NKI-AVL is de effectiviteit van monobenzon en imiquimod (MI-therapie) onderzocht bij de behandeling van cutane metastasen bij melanoompatiënten. Uit deze studie blijkt dat MI-therapie een immuunrespons opwekt tegen de melanoomcellen en lokale regressie van cutane metastasen in 35% van de behandelde patiënten. De behandeling gaf ook weinig bijwerkingen. Deze therapie zal in combinatie met CpG-klinisch verder worden onderzocht voor de systemische effecten in de behandeling van melanoom.

TREFWOORDEN

vitiligo – melanoma – leukoderma – monobenzon

SUMMARY

Vitiligo and melanoma are immunological opposites: an autoimmunity against melanocytes versus a cancer that arises from melanocytes. Although the clinical aspects of vitiligo and melanoma are opposite, more knowledge of the immune responses in vitiligo can contribute to improving melanoma therapy. Immune responses against melanocytes can also recognize melanoma cells based on shared antigens. Clinically, this results in a protective effect of vitiligo against melanoma. Vitiligo patients have a lower risk of developing melanoma during their life. Vitiligo in melanoma patients, or melanoma-associated leukoderma (MAL) correlates with a prolonged survival. Based on this, we investigated the possibilities of inducing vitiligo as a new type of immunotherapy for melanoma patients. We invented a new therapy that is based on the vitiligo-inducing compound monobenzone in combination with immune stimulation. Preclinical research has

shown the synergy between monobenzone and the immune stimulating compounds imiquimod and CpG to induce antimelanoma immunity and suppress the growth of melanoma in a murine model. The efficacy of monobenzone and imiquimod (MI therapy) has been investigated in a first clinical study performed at the NKI-AVL. This study shows that MI therapy induces an immune response against melanoma cells and local regression of cutaneous metastases in 35% of patients. MI therapy was well tolerated. This therapy will be further investigated clinically in combination with CpG for its systemic effects against melanoma.

KEYWORDS

vitiligo – melanoma – leukoderma – monobenzone

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**

Geen

Blauwe plekken...

Een diagnostische uitdaging

W.S. Hovius¹, A. Simon², P.M.J.H. Kemperman³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Interniste, afdeling Interne Geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en Waterland ziekenhuis, Purmerend

Correspondentieadres:

Willemijn Hovius

E-mail: w.s.hovius@amc.uva.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS**Anamnese**

Een 26-jarige dame werd in maart 2015 naar het psychodermatologiesprekruur verwezen met de vraagstelling gardner-diamondsyndroom (psychogene purpura), dit in verband met sinds anderhalf jaar bestaande onbegrepen pijnlijke roodblauwe laesies verspreid over het hele lichaam. Uitgebreide hematologische screening liet geen afwijkingen zien. De plekken beginnen klein en breiden binnen enkele dagen uit tot circa 20 cm doorsnede. Ze veranderen in kleur van rood naar blauw dan groen en geel en verdwijnen geleidelijk binnen enkele weken. Fysieke inspanning zou de klachten mogelijk doen verergeren.

De huidafwijkingen gaan gepaard met episoden van koorts en malaise.

Patiënte is elders bekend met gewrichtsklachten, die nog periodiek optreden in de knieën en handen. De reumatoloog stelde in 2006 de diagnose jeugd-reuma en afgelopen jaar oligoarthritis. Behandeling bestond uit intra-articulair corticosteroiden, later sulfasalazine en momenteel methotrexaat 7,5 mg per week. De voorgeschiedenis meldt tevens nog een doorgemaakte uveitis in 2006. Familieanamnese vermeldt dat moeder bekend is met fibromyalgie. Patiënte heeft elders ter ondersteuning van haar klachten enkele gesprekken met een psychiater gehad, die een somatoforme persoonlijkheidsstructuur vaststelde.

Dermatologisch onderzoek

Lichamelijk onderzoek laat op de ventrale en laterale zijde van de onderste extremiteiten, alsmede op de bovenste extremiteiten en heupen tot maximaal 20 cm doorsnede matig tot scherp begrensde annulaire en polycyclische blauw-groen-geel-paarse maculae zien met centraal geïndureerde niet-wegdrukbaar, erythematuze nodi (figuur 1a en 1b).

Aanvullend onderzoek

Histologisch onderzoek op een incisiebiopt van het dijbeen toont een beeld van een milde, deels

septale, deels lobulaire panniculitis met hierin een rondkernig ontstekingsinfiltraat bestaande uit histiocyten en lymfocyten. Tevens opvallende erythrocytenextravasatie, zonder duidelijke tekenen van vasculitis. Het is niet geheel duidelijk of het een bloeding betreft die ontstaan is tijdens de excisie of dat er sprake is van pre-existente erythrocytenextravasatie. In enkele doorsnijdingen geringe vetnecrose (figuur 2a en 2b).

Laboratoriumonderzoek toonde een niet afwijkend algemeen bloedbeeld, normale stollingswaarden, normale complementfactoren, positieve antinucleaire antistoffen, antidubbelstrengs DNA en anti-ENA waren afwezig.

Diagnose

Elders werd voor de differentiële diagnose gedacht aan een panniculitis, morbus Sweet, urticariële vasculitis, dermatitis artefacta en het gardner-diamondsyndroom (psychogene purpura).

Beloop

Gezien de combinatie van huidafwijkingen, gewrichtsklachten en koortsepisoden overwogen we naast de diagnose gardner-diamondsyndroom de mogelijkheid van een auto-inflammatoire aandoening. We verwezen patiënte naar het Radboudumc met de vraagstelling of de klachten van patiënte bij een auto-inflammatoire aandoening zouden kunnen passen.

Het verrichte DNA-onderzoek naar auto-inflammatoire aandoeningen laat een mutatie in het NLRP12-gen zien.^{1,3,4} Bij moeder is deze mutatie niet gevonden. Bij vader van patiënte wordt deze NLRP12-mutatie wel gevonden, vader is echter gezond. De significantie van de mutatie van dit specifieke gen is onbekend. Het leidt echter tot een stop codon, dus mogelijk zou het wel relevant kunnen zijn. NLRP

12-gerelateerde auto-inflammatoire aandoeningen zijn relatief nieuw en zeer zeldzaam. NLRP12 zou een ontremde afgifte van onder andere interleukine 1 kunnen geven.

Patiënte heeft gedurende een maand Anakinra gekregen (een recombinant-IL-1-receptorantagonist).^{2,3} Dit kan ontstekingsverschijnselen remmen als er sprake is van een ontremde afgifte van interleukine 1. Dit gaf geen verbetering van het huidbeeld noch van de gewrichtsklachten. Inmiddels krijgt patiënte een combinatie van infliximab en methotrexaat 15 mg per week. Het lijkt verbetering van de huidklachten te geven en nog onvoldoende verbetering van gewrichtsklachten.

BESPREKING

Bij patiënte met onbegrepen blauwe plekken werd het gardner-diamondsyndroom overwogen, een zeldzaam klinisch beeld bestaande uit onverklaarbare pijnlijke ecchymosen. Gardner en Diamond beschreven dit klinisch beeld in 1955 en sindsdien zijn ruim 200 casus beschreven.⁵

De huidafwijkingen ontstaan meestal na lichamelijk trauma of chirurgie maar kunnen ook zonder voorafgaand trauma ontstaan. Er wordt een prodromale fase beschreven met malaise en moeheid. De huidafwijkingen geven aan het begin een branderige pijnlijke sensatie van de huid, waarna binnen enkele uren een induratie van de huid optreedt. Pijnlijke erythemateuze nodi of plaques evolueren binnen 48 uur naar ecchymosen, waarna de huidafwijkingen binnen enkele weken weer verdwijnen. De beschreven voorkeurslocaties zijn extremiteiten en romp. Geassocieerde symptomen zijn divers: koorts, artralgie, spierpijn, hoofdpijn en duizeligheid. gastro-intestinale klachten, bloedingen en conversie symptomen zijn ook beschreven bij het gardner-diamondsyndroom.⁶



Figuur 1a en 1b.
Afwijkingen op het
rechterbovenbeen en de
rechterheup.

De aandoening wordt vooral beschreven bij Caucasische vrouwen met emotionele stress en eventueel psychiatrische co-morbiditeit. Laboratoriumonderzoek inclusief stollingsonderzoek is niet afwijkend. De pathofysiologie is onbegrepen. Er worden enkele mogelijke mechanismen beschreven: 1. Een lokale auto-immuun reactie op eigen erythrocyten (auto-erythrocyten sensitisatie) ; 2. Toename van fibrinolyse door verhoogde activiteit van tPA (tissue plasminogen activator) 3. Verhoogde stress waarbij toename van endogene glucocorticoiden en catecholamines fibrinolyse kunnen stimuleren. Auto-erythrocyten sensitisatie wordt door Gardner en Diamond beschreven als een klinische entiteit.^{5,6,7} Intradermale injectie van autoloog bloed of rode bloedcellen resulteerden in ecchymosen, terwijl inspuiten met donorbloed of fysiologisch zout geen afwijkingen gaf. Deze bevinding is door anderen niet bevestigd en autoantistoffen of cytotoxische T lymfocyten tegen eigen erythrocyten zijn nooit beschreven.

Er is geen specifieke behandeling voor het gardner-diamondsyndroom. Symptomatische behandeling voor diverse klachten is beschreven. Hierbij worden genoemd o.a. antihistaminica, corticosteroïden, antidepressiva en ook medicijnen die effect hebben op permeabiliteit van vaten worden beschreven.

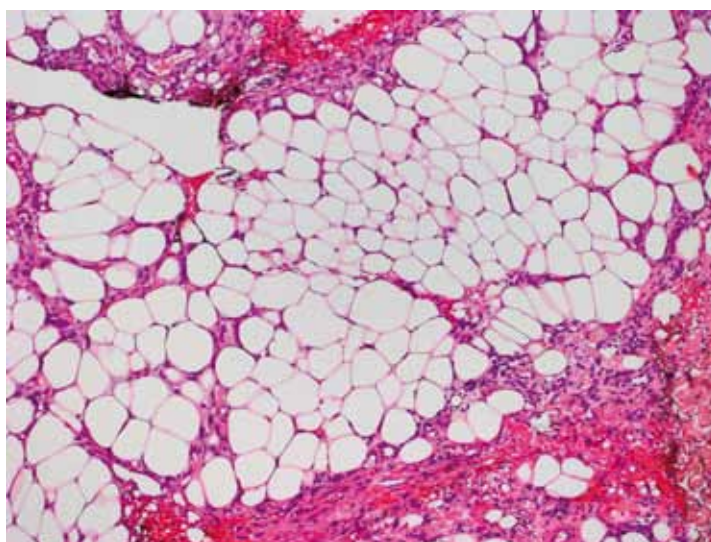
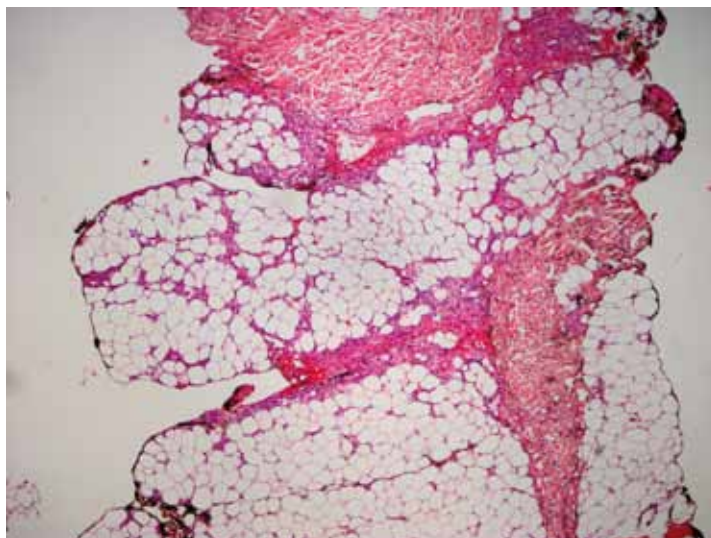
In de literatuur over het gardner-diamondsyndroom worden voor de differentiële diagnose onder andere genoemd erfelijke stollingsafwijkingen, small vessel vasculitis, bindweefselziekten, antifosfolipidensyndroom, drugsgebruik, gebruik van bloedverdunners, SSRI's of steroïden en dermatitis artefacta. De mogelijkheid van auto-inflammatoire aandoeningen is nog niet beschreven.

CONCLUSIE

Bij bovengenoemde patiënte is er een sterke verdenking dat het mogelijk een auto-inflammatoir syndroom betreft. Er is tot op heden echter nog onvoldoende bekend over de klinische relevantie van een NLRP 12-genmutatie. Bij een beeld van psychogene purpura oftewel het gardner-diamondsyndroom is voor de differentiële diagnose een auto-inflammatoir aandoening te overwegen.

LITERATUUR

1. Rubartelli A. Autoinflammatory diseases. Elsevier, Immunology letters 2014;161:226-30.
2. Frenkel J, Waterham HR. Auto-inflammatoire ziektebeelden: onverklaarbare koorts nader verklaard. Nederlands Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004;29:156-65.
3. Dávila-Seijo P, Hernández-Martín A, Torreló A. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. Clin Dermatol 2014;32:488-501.
4. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. Swiss Med Wkly. Review article, Published 19 June 2012, doi:10.4414/smww.2012.13602
5. Gardner FH, Diamond LK. Autoerythrocyte sensitization; a form of purpura producing painful bruising following autosensitization to red blood cells in certain women. Blood 1955;10:675.
6. Jafferany M, Bhattacharya P. Purpura (Gardner-Diamond Syndrome), 2015, Prim Care Companion CNS Disord 2015;17:10.4088/PCC.14bro1697.
7. Uthman IW, Moukarbel GV, Salman SM. Autoerythrocyte sensitization (Gardner-Diamond) syndrome. Eur J Haematol 2000;65:144-7.



Figuur 2a en 2b. Histologie bij 40x (a) en 100x (b) vergroting: Geïnkst biopt met beeld van een milde, deels septale, deels lobulaire panniculitis met hierin een rondkernig ontstekingsinfiltraat bestaande uit histiocyten en lymfocyten. Tevens opvallende erythrocytenextravasatie, zonder duidelijke tekenen van vasculitis.

SAMENVATTING

Een patiënte met onbegrepen blauwe plekken wordt beschreven. Uitgebreid laboratoriumonderzoek inclusief stollingsonderzoek is niet afwijkend. Histologie laat een panniculitis beeld zien. Het gardner-diamondsyndroom oftewel psychogene purpura wordt overwogen. De pathofysiologie van dit syndroom is onbekend. Pijnlijke rode huidafwijkingen worden beschreven die evolueren naar ecchymosen. In de literatuur worden als differentiële diagnose bij verdenking op het gardner-diamondsyndroom onder andere beschreven: erfelijke stollingsafwijkingen, small vessel vasculitis, bindweefselziekten, antifosfolipidensyndroom en gebruik van diverse medicijnen. De mogelijkheid van een auto-inflammatoire aandoening wordt niet beschreven. Bij onze patiënte, belast met NLRP 12-mutatie, is er mogelijk wel sprake van een auto-inflammatoire aandoening, waarvoor behandeling met methotrexate in combinatie van infliximab verbetering van huidklachten lijkt te geven.

TREFWOORDEN

gardner-diamondsyndroom – auto-inflammatoire aandoeningen

SUMMARY

A patient with unexplained painful bruising is described. Extensive laboratory tests including coagulation studies do not show any abnormality. Histology shows signs of a panniculitis. The Gardner Diamond syndrome or psychogenic purpura is considered which is accompanied by painful red skin lesions that evolve into ecchymoses. The pathophysiology of this syndrome is unknown. In the literature the following differential diagnosis for Gardner Diamond syndrome is described: hereditary coagulation abnormalities, small vessel vasculitis, connective tissue diseases, antiphospholipid syndrome and use of various medications. The possibility of auto-inflammatory diseases is not described. Our patient, carrier of an NLRP 12 mutation, however might have an auto-inflammatory condition. Treatment with methotrexate in combination with infliximab seems to improve the skin complaints.

KEYWORDS

Gardner Diamond syndrome – auto-inflammatory disease

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Infestatiewaan, een tijd onderhevig fenomeen

J.L. Klatte¹, P.M.J.H. Kemperman²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Patrick Kemperman

E-mail: psychodermatologie@amc.nl

Parasieten- of infestatiewaan is een psychiatrische aandoening gekenmerkt door de overtuiging besmet te zijn met pathogenen, terwijl dit medisch of microbiologisch niet aantoonbaar is. Het kan primair zijn als er geen oorzaak wordt gevonden, of secundair met onderliggende intoxicatie, medicijngebruik of psychiatrische- of somatische aandoening. De geschatte incidentie is 2-17 per 1.000.000 personen. Vrouwen hebben het vaker dan mannen. Het komt op alle leeftijden voor met een gemiddelde aanvangsleeftijd van 57 jaar.¹ Als

we naar de geschiedenis van dit ziektebeeld kijken dan is de inhoud van de wanen veranderd in de tijd, en daarmee ook de benaming. Dit artikel geeft een overzicht van deze aandoening in de praktijk en doorgemaakte verandering tot de huidige term infestatiewaan.¹

GESCHIEDENIS EN NOMENCLATUUR

De eerste die dit ziektebeeld in detail beschreef was de dermatoloog Georges Thibierge uit Parijs. In 1894 noemde hij zijn patiënten *les acaraphobes* en het ziektebeeld *acaraphobia*. Afgeleid van het Griekse *akari* = mijt en *phobos* = angst. In zijn klinische beschrijvingen was schurft de pathogeen waarmee de patiënten onterecht overtuigd waren besmet te zijn.

Vroeg in de twintigste eeuw veranderden de pathogenen naar insecten en parasieten en werd de term *cocain bugs* gebruikt voor patiënten die dezelfde symptomen vertoonden na regelmatig cocaïnege-

bruik. Later in de twintigste eeuw werden ook virussen en bacteriën als pathogenen genoemd en introduceerde de Zweedse psychiater Ekblom in 1938 *Dermatozoenwahn* en later *Ekblom's syndrome*.

In 1946 werd de term *delusion of parasitosis* gepostuleerd door Wilson en Miller. Langdurig werd dit de meest gebruikte term in de literatuur.

In de 21e eeuw werden steeds vaker ook pathogenen als vezels en draadjes gerapporteerd. In 2002 werd het ziektebeeld *Morgellons disease* beschreven op internet waarbij er sprake is van jeuk ten gevolge van draadjes of vezels in de huid (figuur 1). Vlak daarna ontstond er een epidemie van Morgellons disease die zich via het internet vanuit de Verenigde Staten leek te verspreiden.

In 2009 beargumenteren Freudemann en Lepping waarom het ziektebeeld voortaan *delusion of infestation* genoemd zou moeten worden. Zo werden alle benamingen met *-phobia* door hen afgeschreven omdat er geen bewijs is voor een angststoornis. Het *Ekbloms syndrome* vonden zij niet geschikt omdat het ook gebruikt wordt voor het *restless legs syndrome*. *Delusion of parasitosis* vonden zij een terecht gebruikte term maar vanwege de ontwikkeling naar het veel bredere scala aan gerapporteerde organismen vonden zij ook deze beschrijving achterhaald. Zo pleiten Freudman en Lepping voor de in 1970 voor het eerst beschreven term *delusional infestation* ofwel infestatiwaan die alle mogelijke denkbeeldige organismen maar ook bijvoorbeeld vezelachtige structuren omvat.^{1,2}

KLINIEK

Patiënten beschrijven een gevoel van jeuk, steken, bijten en kruipen van de pathogenen op of onder de huid. Ze zijn er zelf van overtuigd dat deze pathogenen bij hen in de huid leven, eten, nestjes bouwen en zich voortplanten. Vaak is de directe omgeving van de patiënt (huis en auto) bij de vermeende besmetting betrokken. Ze komen vervolgens bij de huisarts of dermatoloog met een kapot gekrabde huid en littekens, meestal op makkelijk bereikbare plekken van de huid. De pathogenen zijn vervolgens echter medisch niet aantoonbaar. Om de behandelaar ervan te overtuigen dat ze er wel zijn, nemen patiënten een bewijs mee. Het zogenoemde *specimen sign* is meestal een doosje, zakje of stuk plakband vol met zelf verzamelde pluisjes, draadjes, mugjes, spinnen of huidschilfers (figuur 1 en 2). Verder zijn patiënten overmatig bezig met het intensief schoonmaken van de huid en de eigen omgeving om van de pathogenen af te komen. Dit wordt gedaan met crèmes, zepen, desinfecterende producten en in zeldzame gevallen met petroleum of benzine. Ook wordt de huid mechanisch bewerkt met pincetten, naalden en ijskoude of juist hete instrumenten om de pathogenen te vangen of te doden. Patiënten zijn uren per dag bezig met deze rituelen voor het verzamelen van bewijsmateriaal en het doden van de pathogenen. Om deze reden brengt de waan ernstige sociale beperkingen met zich mee. Omdat patiënten zich onbegrepen voelen



Figuur 1. 'The specimen sign', ofwel 'match-box sign': draadjes, haren en pluisjes.



Figuur 2. 'The specimen sign', ofwel 'match-box sign': verzamelde mugjes, vliegjes en spinnen.

consuleren ze vaak meerdere dokters waaronder de huisarts, dermatoloog, microbioloog, entomoloog, internist en tropenarts.

Opvallend is dat de psychopathologie zich bij de primaire vorm beperkt tot de waan en de bijbehorende tactiele prikkels. Deze patiënten zijn geestelijk verder gezond en kunnen andere kwesties dan de besmetting normaal beargumenteren. Bij de secundaire vorm is er een combinatie met de symptomen van de onderliggende aandoening.

In sommige gevallen wordt de overtuiging overgenomen door anderen in de nabije omgeving van de patiënt, er is dan sprake van een gedeelde psychiatrische stoornis, dit wordt ook wel *folie à deux* genoemd. Zeldzamer is het by proxy voorkomen van de waan. In dat geval is sprake van een persoon die ervan overtuigd is dat zijn kind of huisdier het heeft, bij hem zelf zijn er geen symptomen.^{1,3}

DIAGNOSTIEK

Kerncriteria bij verdenking op een infestatiëwaan zijn de overtuiging besmet te zijn met een pathogeen. Kenmerkend is dat de patiënt niet van zijn of haar overtuiging af te brengen is, ondanks dat alle diagnostiek het tegendeel bewijst. Tevens moeten er tactiele prikkels in de huid zijn ten gevolge van de vermeende besmetting.

Belangrijk in de diagnostiek is om andere oorzaken uit te sluiten. Door middel van bijvoorbeeld een biopt, een KOH-preparaat, een kweek en ander laboratoriumonderzoek zoals serologie moeten een werkelijke infestatie en de mogelijke alternatieve diagnoses (tabel 1) uitgesloten worden. Bovendien moet de diagnostiek ook gericht zijn op het achterhalen van een secundaire oorzaak zoals een onderliggende psychiatrische of somatische ziekte, medicijngebruik of een intoxicatie met drugs. Meestal zijn de argumentatie en bewijzen van de patiënt om de overtuiging te onderbouwen bizar en irrationeel. Een serieuze benadering is echter belangrijk omdat een patiënt zich snel onbegrepen voelt. Geadviseerd wordt om het meegenomen bewijsmateriaal microscopisch te onderzoeken.^{1,3,4}

BEHANDELING

De eerstekeusbehandeling voor infestatiëwaan is medicamenteus met antipsychotica. Recent wordt er vaker gekozen voor tweede generatie antipsychotica. De moeilijkheid zit hem in de acceptatie van de patiënt voor deze behandeling. Een goede vertrouwensband is hiervoor belangrijk. Vanwege het ontbreken van de ziektebesef en -inzicht is het belangrijk om de patiënt niet tegen te spreken of te confronteren en tegelijkertijd de overtuiging niet te bevestigen. Als de patiënt verwijzing naar een psychiater weigert kan een psychodermatologiesprekkuur uitkomst bieden. De drempel hiervoor ligt een stuk lager en de patiënt wordt dan door een dermatoloog en psychiater of psycholoog samen gezien. Indien de patiënt een behandeling met antipsychotica toelaat, dan moet behandeling vaak langdurig worden voortgezet om terugval te voorkomen.^{3,4}

CONCLUSIE

Een infestatiëwaan is een psychiatrische aandoening die zich vaak presenteert bij de dermatoloog. De fundamentele fenomenologie van de ziekte is

Tabel 1. Differentiële diagnose van infestatiëwaan.^{1,3}

Diagnose	Differentiële diagnose	
Primaire infestatiëwaan	- Een werkelijke huidinfectie - Een dermatologische aandoening - Formicatie - Dermatitis artefacta - Obsessieve compulsieve aandoening - Hypochondrie - Trichotillomanie - Skin-picking disorder - Meditatiebijwerking	
Secundaire infestatiëwaan	- Schizofrenie - Depressie - Mentale retardatie - Angststoornis - Intoxicatie - Medicatie - Neurologische aandoening - Endocrinologische aandoening - Infectie - Vitamine-deficiëntie - Maligniteiten - Renale aandoening - Reumatische aandoening - Cholestasis - Cardiovasculaire aandoeningen	Cocaïne, amfetamine, cannabis Corticosteroiden, antibiotica Tbc, lepra, gonorrhoe Vitamine B1, B3, B9 en B12 - SLE, M. Behçet

eeuwenlang onveranderd gebleven maar de aard van de presentatie verandert in de tijd. Dit maakt de term parasietenwaan onvolledig. De term infestatiëwaan omvat alle soorten denkbeeldige verwekkers van dit psychiatrische ziektebeeld, inclusief de meeste recente en eventueel toekomstige genoemde organismen en niet-organismen. Dat maakt infestatiëwaan een geschikte term voor nu en voor de toekomst.

LITERATUUR

- Freundenmann RW, Lepping P. Delusional infestation. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:690-732.
- Bewly AP, Lepping P, Freundenmann RW, et al. Delusional parasitosis: time to call it delusional infestation. *Br J Dermatol* 2010;163:1-2.
- Jagt YQ, Sutherland AL, Meijer JH, et al. Klinische les: parasieten- of infestatiëwaan een therapeutische uitdaging. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:1-5.
- Lepping P, Huber M, Freundemann RW. How to approach delusional infestation. *BMJ* 2015;350:h1328.

SAMENVATTING

Parasietenwaan is een psychiatrisch denkbeeld waarbij de vaste overtuiging bestaat dat de eigen huid besmet is met pathogenen. Medisch zijn deze pathogenen echter niet aan te tonen. Vanaf de negentiende eeuw tot heden heeft dit ziektebeeld een verandering ondergaan waarin de vermeende pathogenen van mijten en parasieten zijn

uitgebreid tot verschillende organische en non-organische organismen. Hierdoor is de term parasietenwaan achterhaald en wordt in de literatuur gepostuleerd om deze aandoening te benoemen als infestatiëwaan.

TREFWOORDEN

parasietenwaan - infestatiëwaan - specimen sign

**SUMMARY**

Delusional parasitosis is a psychiatric disorder which is characterized by the patients fixed belief that his or her skin is infested by pathogens. However, these pathogens are medically not detectable. This disease entity has changed over time with only mites and parasites as pathogens in the 19th century, to several organic and non-organic organisms as reported pathogens nowadays. This makes the term delusional parasitosis outdated, therefore in the future the term delusional infestation will be used.

KEYWORDS

delusional parasitosis - delusional infestation - specimen sign

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**

Geen

Als de patiënte haar eigen lichaamsgeur niet kan luchten, het Olfactory Reference Syndrome

H.S. Roelfsema¹, J.B. Zantvoord^{1,2}, P.M. Kemperman³, N. Vulink⁴

¹ Aios, afdeling Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Aios psychiatrie, De Bascule, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en Waterlandziekenhuis, Purmerend

⁴ Psychiater, afdeling Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Hester Roelfsema

E-mail: h.s.roelfsema@amc.uva.nl

CASUS**Anamnese**

Een 44-jarige vrouw wordt door een dermatoloog uit een algemeen ziekenhuis verwezen naar de poli Psychodermatologie in het AMC in verband met sinds vijftien jaar bestaande klachten van 'stinkende zweetvoeten'.

De klachten nemen de laatste jaren toe. Patiënte koopt wekelijks nieuwe sokken en vijfmaal per maand nieuwe schoenen. De oude schoenen gooit zij weg. Wanneer zij thuiskomt heeft zij verschillende rituelen om te zorgen dat de geur niet mee naar binnen komt. Zij beseft dat dit excessief is, maar de

geur negeren is onmogelijk.

Zij schaamt zich dermate voor haar klachten dat zij nog weinig onderneemt. Zij werkt (op slippers) in de thuiszorg en brengt met moeite haar twee kinderen naar school. In de metro meent zij dat iedereen haar kan ruiken. Vroeger ging zij veel uit en ondernam veel sociale activiteiten. Dit doet zij niet meer, omdat zij bang is dat anderen haar voeten ruiken. Door de schaamte heeft zij de klachten met niemand besproken, behalve onlangs met haar moeder en zus. Deze zeiden echter dat zij zich aanstelde en dat zij geen vreemde geur roken. Desondanks stelde haar dit niet gerust. Vanwege de klachten is zij somber geworden. Zij vraagt zich zelfs regelmatig af of het leven nog wel zin heeft als zij niet van deze klachten afkomt.

Patiënte heeft een blanco somatische voorgeschiedenis, in het bijzonder is zij niet bekend met schildklierafwijkingen. Zij gebruikt geen medicatie. Ook voldoet zij ten tijde van de intake niet aan de criteria van een andere psychiatrische stoornis. In het verleden is sprake geweest van alcoholafhankelijkheid. Patiënte is de afgelopen jaren echter abstinente.

Zij is reeds bij verschillende dermatologen geweest door wie de diagnose hyperhidrosis is gesteld en is behandeld met onder andere didrase, lotions, botuline-injecties en iontoforese.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek valt een azijsgeur aan de voeten op. Patiënte geeft bij navraag aan haar voeten hiermee 'schoon te maken' in een poging de geur te maskeren. Bij verder dermatologisch onderzoek worden geen afwijkingen gevonden, met name geen aanwijzing voor hyperhidrosis.

Diagnose

Olfactory Reference Syndrome

BESPREKING

Olfactory Reference Syndrome (ORS) is een psychiatrische aandoening, waarbij de patiënt overtuigd is last te hebben van een stinkende lichaamsgeur met als focus de mond, het rectum, de huid of de genitaliën. Patiënten zijn overtuigd dat de geur door anderen wordt waargenomen en dat anderen last hebben van de geur. De geuren kunnen wisselen van hydrosis, halitosis, flatulente geur tot een geur van rotte uien of ammoniak. Er is sprake van een preoccupatie met de overtuiging die op momenten waanachtig van aard kan zijn. Vaak gaat de preoccupatie gepaard met repetitieve gedragen en rituelen, zoals herhaaldelijk douchen en controleren, om te voorkomen dat anderen de geur waarnemen. De patiënt is hier soms uren per dag mee bezig en ervaart hierbij een grote mate van schaamte, angst en spanning. Bij lichamelijk onderzoek worden echter geen afwijkingen gevonden, in het bijzonder wordt de geur niet geobjectiveerd. Geruststelling leidt echter niet tot vermindering van de overtuiging. De stoornis kan door vermijding van sociale situaties leiden tot ernstig disfunctioneren en comorbide depressieve symptomen (zie tabel 1).^{1,2}

Voor de differentiële diagnose moeten een waanstoornis, psychotische stoornis, sociale fobie, depressieve stoornis (met psychotische kenmerken), obsessieve compulsieve stoornis (OCS), body dysmorphic disorder (BDD) en hypochondrie worden uitgesloten.^{1,2}

Olfactory Reference Syndrome werd tot voorkort gerekend tot de psychotische/waanstoornissen, echter gezien de grote overeenkomsten met stoornissen als BDD en OCS is de stoornis in de DSM-V opgenomen in het spectrum van obsessieve compulsieve en gerelateerde stoornissen.

Patiënten presenteren zich doorgaans bij dermatoloog of huisarts. Zowel onder huisartsen, dermatologen als psychiaters is de bekendheid met de aandoening de laatste jaren iets toegenomen. Herkenning blijft echter een aanzienlijke klinische uitdaging, te meer omdat patiënten vaak een beperkt ziekteinzicht vertonen. Dit leidt regelmatig tot onnodige behandelingen en 'shoppende' patiënten, zoals ook blijkt uit de hierboven beschreven en eerdere casus.^{1,3}

Hoewel een standaard (medicamenteuze) behandeling voor ORS tot op heden nog ontbreekt, zijn er verschillende succesvolle therapeutische behande-

Tabel 1. Criteria olfactory reference syndrome.

Een preoccupatie met een ingebeelde lichaamsgeur die aanhoudt ondanks geruststelling
De persoon erkent op enig moment in de stoornis dat de preoccupatie excessief of overdreven is
De symptomen veroorzaken in significante mate lijden of beperkingen in het sociaal of beroepsmatig functioneren of het functioneren op andere belangrijke terreinen
De symptomen zijn niet eerder toe te schrijven aan een andere stoornis (BDD, hypochondrie, sociale angststoornis, stemmingsstoornis of OCS)
De stoornis is niet het gevolg van de directe fysiologische effecten van een middel of somatische aandoening(hyperthyreoïdie)

Tabel 2. Aanwijzingen voor het bestaan van ORS.

Vraag naar: • Repetitieve handelingen of vermijdingsgedrag (overmatig deodorantgebruik, herhaaldelijk douchen) • Voorgeschiedenis van meerdere consultaties van huisarts en dermatoloog waaruit blijkt dat geruststelling geen effect heeft op de symptomen • Op de voorgrond staande gevoelens van schaamte en depressieve klachten
Objectiveer: • Discrepancie tussen presentatie van klachten m.b.t. lichaamsgeur (halitosis, bromhidrosis, flatulentie) en geobjectiveerde afwijkingen bij onderzoek • Geurmaskerende handeling tijdens het consult (deodorantgebruik, mondspray, moeite hebben lang in een afgesloten ruimte te verblijven)
Wees alert op: • Hyperthyreoïdie • Middelensmisbruik
Aanbevelingen bij verdenking ORS: • Bespreek openlijk de vermoedens • Erken het lijden en zoek naar een gezamenlijk doel (bijvoorbeeld verminderen van het disfunctioneren) • Spreek met patiënt een 'tweesporenbeleid' af, de aandacht richt zich zowel op de somatiek als op de psyche • Verwijzing naar psychiater dan wel poli Psychodermatologie voor behandeling en aanvullende psychiatrische diagnostiek • Mocht de behandeling worden gestaakt: stel de huisarts op de hoogte vanuit goed hulpverlenerschap.

ling beschreven door middel van gedragstherapie en EMDR.^{1,2,4,5} Onlangs verscheen een casereport van onze onderzoeksgroep waarin volledige remissie van ORS werd beschreven door middel van cognitieve gedragstherapie in groepsverband en onderhoudsbehandeling met een SSRI. De follow-upduur was een half jaar. Deze resultaten lijken veelbelovend, echter verder onderzoek is nodig om dit te repliceren.³

Vanwege de forse lijdensdruk en het ernstige disfunctioneren die het gevolg zijn van de ORS en het opkomen van potentieel effectieve behandelingen is herkenning en verwijzing van essentieel belang.

Gezien de patiënten met ORS zich regelmatig op het dermatologisch spreekuur presenteren, speelt de dermatoloog een cruciale rol bij herkenning (zie tabel 2) en verwijzing.

Door ontbrekend ziektebesef bij de patiënt kan verwijzing moeizaam verlopen. Een gezamenlijk spreekuur van dermatoloog en psychiater op een psychodermatologie poli kan hierbij uitkomst bieden.

LITERATUUR

1. Lochner C, Stein DJ. Olfactory reference syndrome: diagnostic criteria and differential diagnosis. *J Postgrad Med*

2003;49:328-31.

2. Feusner JD, Phillips KA, Stein DJ. Olfactory reference syndrome: issues for DSM-V. *Depress Anxiety* 2010;27:592-9.
3. Zantvoord JB, Vulink N, Denys D. Cognitive behavioral therapy for olfactory reference syndrome: case report. *J Clin Psychiatry*. In press.
4. Dominguez RA, Puig A. Olfactory reference syndrome responds to clomipramine but not fluoxetine: a case report. *J Clin Psychiatry* 1997;58:497-8.
5. Gomez-Perez JC, Marks IM, Gutierrez-Fisac JL. Dysmorphismophobia: Clinical features and outcome with behavior therapy. *European Psychiatry* 1994;9:229-35.

SAMENVATTING

Patiënten met het *Olfactory Reference Syndrome* zijn ervan overtuigd last te hebben van een stinkende lichaamsgeur. Die geur wordt echter door anderen niet geobjectiveerd. Onderdeel van de aandoening zijn repetitieve gedragingen en rituelen die voortkomen uit angst en schaamte en die in sommige gevallen ernstig (sociaal) disfunctioneren tot gevolg hebben.

Patiënten met het *Olfactory Reference Syndrome* presenteren zich doorgaans bij huisarts en dermatoloog. Herkenning van de aandoening en het verwijzen naar psychiatrische behandeling vormt een uitdaging door het vaak beperkte of zelfs ontbrekende ziekte-inzicht bij de patiënt.

TREFWOORDEN

Olfactory Reference Syndrome – psychodermatologie – bromhidrosis – obsessieve compulsieve stoornissen

SUMMARY

Patients with Olfactory Reference Syndrome are convinced they emit unpleasant bodily odors which are not detected by others. Symptoms also include repetitive behavior and rituals associated with anxiety and shame which in some cases results in severe (social) dysfunction. Patients with Olfactory Reference Syndrome are primarily seen by general practitioners or dermatologists. Recognition of the disorder and subsequent referral for psychiatric treatment is challenging due to the patients lack of insight into their disease.

KEYWORDS

Olfactory Reference Syndrome – psychodermatology – bromhidrosis – obsessive-compulsive disorder

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

E-health in de psychodermatologie: introductie van een stepped care-model

O.D. van Cranenburgh¹, P.M.J.H. Kemperman², J. de Korte¹

¹. Psycholoog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en Stichting Nationaal Huidfonds, Utrecht

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en Waterland Ziekenhuis, Purmerend

Correspondentieadres:

Oda van Cranenburgh

E-mail: o.d.vancranenburgh@amc.uva.nl

E-HEALTH

E-health betreft het gebruik van nieuwe informatie- en communicatietechnologieën, in het bijzonder internettechnologie, om gezondheid en de gezondheidszorg te ondersteunen of verbeteren.¹ Voorbeelden hiervan zijn teleconsulten, telemonitoring en online zelfmanagementprogramma's. In Nederland hebben bijna alle zorggebruikers (93%) toegang tot internet.¹ e-healthtoepassingen hebben

dan ook de potentie een grote groep patiënten en zorgverleners te bereiken. e-health is bovendien een belangrijk middel om de zelfredzaamheid, zelfregie en zelfzorg (adherentie) van patiënten te bevorderen.² Daarnaast wordt verondersteld dat e-health kan bijdragen aan kwaliteit, kosteneffectiviteit, doelmatigheid en toegankelijkheid van de zorg.³ Binnen de dermatologie zijn er tal van initiatieven op e-healthgebied. In 2013 verscheen in dit tijdschrift een beknopt overzicht met enkele voorbeelden, zoals teledermatologie (KSYOS), het Eczeemportaal (UMC Utrecht), de E-coach (UMC St. Radboud), en het Huidhuis.⁴ Inmiddels hebben de e-healthinitiatieven op dermatologisch gebied zich verder uitgebreid. In dit artikel is het doel om aan de hand van een stepped care-model enkele specifieke e-healthtoepassingen binnen de psychodermatologie te beschrijven, zoals ontwikkeld met of door het Academisch Medisch Centrum (AMC).

PSYCHODERMATOLOGIE

Psychodermatologie is de studie naar psychosociale factoren in het ontstaan, het beloop en de behandeling van huidziekten (www.nvpd.nl) en richt zich op twee specifieke patiëntengroepen: 1) patiënten die zich melden bij de dermatoloog en een psychiatrische stoornis met een dermatologische expressie blijken te hebben, en 2) patiënten die als gevolg van een vaak chronische huidaandoening psychologische of psychiatrische problemen ontwikkelen. De focus van dit artikel ligt op deze tweede groep. Huidaandoeningen kunnen, naast lichamelijke klachten, psychosociale problemen met zich meebrengen. Voorbeelden hiervan zijn gevoelens van somberheid, angst, schaamte, problemen op het werk, in persoonlijke relaties of sport. Ongeveer 25-50% van de volwassen patiënten met een chronische huidaandoening lijdt aan verhoogde niveaus van negatieve gevoelens of emoties die het functioneren beperken (distress).^{5,7} In vergelijking met de algemene bevolking hebben huidpatiënten een groter risico op depressies, angststoornissen en suïcidepogingen.^{8,9} En psychologische distress kan weer leiden tot een toename van ziekte-ernst en de behandeling vertragen of verhinderen.¹⁰⁻¹³ Hoewel psychosociale problemen regelmatig voorkomen, blijkt dat de dermatoloog in de praktijk depressieve- en angststoornissen moeilijk of niet tijdig herkent.¹⁴ Uit een landelijk vragenlijstonderzoek bleek dat Nederlandse dermatologen de eigen kennis van het onderwerp psychodermatologie als laag inschatten, hoewel zij het signaleren en bespreken van psychodermatologische problematiek tijdens het consult wel als hun taak opvatten.¹⁵

INTRODUCTIE VAN EEN STEPPED CARE-MODEL

Om in de dagelijkse praktijk meer aandacht te besteden aan psychodermatologie, introduceren we een stepped care-model voor chronische huidaandoeningen, waarbij e-healthtoepassingen worden

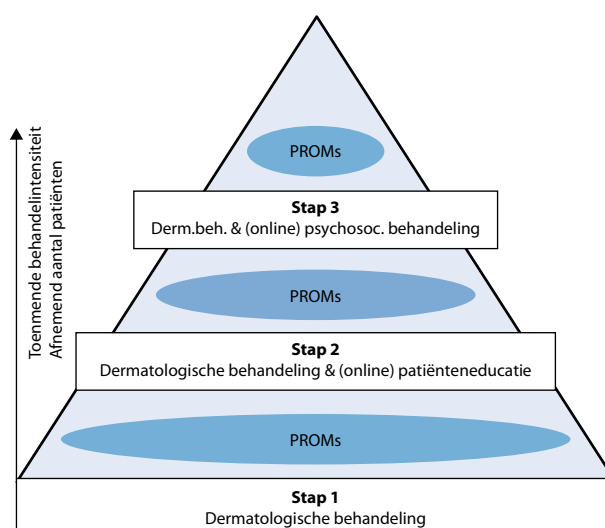
ingezet (Figuur 1).¹⁶ Stepped care is een veelgebruikte methode in de geestelijke gezondheidszorg en houdt in dat de zorg op getrapte wijze wordt verleend volgens stappen van steeds intensievere vormen van zorg. Het is hierbij niet de bedoeling dat een individuele patiënt alle stappen doorloopt, maar dat resultaat wordt geboekt met zo min mogelijk stappen. Na iedere stap worden patiëntgerapporteerde uitkomstmaten (*patient reported outcome measures*, PROMs) afgenomen om te bepalen of behandeldoelen gehaald zijn en of een vervolgstap geïndiceerd is.¹⁷

ZELFMANAGEMENT EN PATIËNTEN-EDUCATIE

Bij veel patiënten volstaat een dermatologische behandeling (stap 1). Omdat er ook psychosociale klachten kunnen spelen, is in een aantal gevallen meer nodig dan alleen de dermatologische behandeling. Een mogelijkheid om aanvullende zorg te verlenen is dermatologische behandeling in combinatie met (online) patiënteneducatie (stap 2). Patiënteneducatie is een effectieve manier om de kwaliteit van leven van patiënten met chronische huidaandoeningen te verbeteren en ziekte-ernst te verminderen.¹⁸ Educatie via internet heeft diverse voordelen: patiënten kunnen de interventie in hun eigen tempo volgen en de tijd die artsen eraan besteden is minimaal.¹⁹ Mogelijke nadelen van internetinterventies zijn het gebrek aan face-to-facecontact, de vereiste dat patiënten over basale computervaardigheden beschikken en hoge uitvalpercentages.²⁰ Een voorbeeld van een online educatief programma is het e-learningprogramma Kwaliteit van Leven (zie kader).

PSYCHOSOCIALE BEHANDELING

Bij sommige patiënten volstaat (online) patiënteneducatie niet en is verwijzing naar een psychosociaal hulpverlener, zoals een psycholoog, psychiater



Figuur 1. Een stepped care-model voor chronische huidaandoeningen.

of maatschappelijk werker, geïndiceerd (stap 3). Verwijzing naar een psychosociaal hulpverlener kan direct na stap 1 plaatsvinden of nadat de beoogde doelen van stap 2 in onvoldoende mate zijn behaald. Psychologische behandeling wordt in toenemende mate ook online of *blended* aangeboden, wat betekent dat de behandeling bestaat uit online en face-to-face contactmomenten. Een voorbeeld van een dergelijke, nog te ontwikkelen, behandeling binnen de psychodermatologie is *Beter online* (zie kader 1).

PATIËNTGERAPPORTEERDE UITKOMSTMATEN (PROMS)

Om bij een individuele patiënt te bepalen welke stap het meest geëigend is en om te evalueren of behandeldoelen zijn behaald, worden PROMs ingezet. Voorbeelden van deze uitkomsten zijn: symptomen, (gezondheidsgerelateerde) kwaliteit van leven, ziekte-ernst (*patient global assessment of disease severity*), adherentie en behandeltevredenheid. Het routinematig afnemen van PROMs kan fysieke en psychische problemen blootleggen die anders over het hoofd kunnen worden gezien.²¹ Het belang van PROMs wordt in toenemende mate erkend in de gezondheidszorg.²¹⁻²³

In vergelijking met papieren vragenlijsten heeft digitale afname via computers, smartphones en tablets veel voordelen, zoals een kortere invultijd, minder ontbrekende antwoorden, automatische berekening van scores en de mogelijkheid om resultaten te koppelen aan een elektronisch patiëntendossier of automatisch op te slaan in een database.²⁴⁻²⁷ Uiteraard vraagt het wel om personele en materiële middelen en kunnen er technische problemen optreden. Desondanks kan het elektronisch meten van PROMs een veelbelovende en efficiënte manier zijn om aandacht aan psychodermatologische problematiek te besteden in de dagelijkse praktijk en efficiënt en effectief handelen te bevorderen. Een voorbeeld van deze e-healthtoepassing is het *Vragenlijstenportaal Dermatologie* (zie kader 2).

PSYCHODERMATOLOGIE & E-HEALTH: DE ZORG VAN DE TOEKOMST?

Aan de hand van enkele specifieke voorbeelden hebben we geschetst hoe in een stepped care-model met e-healthtoepassingen meer aandacht aan de psychodermatologie kan worden besteed en betere zorg kan worden verleend. In potentie leidt dit tot verhoogde adherentie, minder herhaalconsulten, meer tevreden patiënten en beter ziekte-inzicht. Hoewel de overheid e-health beschouwt als een essentieel onderdeel van ons huidige en toekomstige gezondheidszorgsysteem², is de implementatie van dit type interventies in de dagelijkse praktijk nog niet vanzelfsprekend.¹⁶ Het betrekken van alle stakeholders bij het verdere implementatieproces bevelen wij van harte aan.

HET E-LEARNINGPROGRAMMA KWALITEIT VAN LEVEN

Kwaliteit van Leven (www.kwaliteitvanleven.nl) is een zelfmanagementprogramma waarmee de patiënt beter leert omgaan met de gevolgen van de huidaandoening in het dagelijks leven. De patiënt krijgt informatie, vragen en opdrachten om meer inzicht te krijgen in zijn/haar eigen kwaliteit van leven. Ook krijgt de patiënt tips en adviezen van experts en ervaringsdeskundigen. Het programma Kwaliteit van Leven volgt de patiënt zelfstandig en in eigen tempo. Het is opgebouwd uit een aantal modules waaruit de patiënt zelf een keuze maakt:

- Omgaan met jeuk
- Minder piekeren
- Omgaan met boosheid
- Omgaan met somberheid
- Uiterlijk
- Seksualiteit
- Sociale contacten
- Vrije tijd en sport

Het e-learningprogramma *Kwaliteit van Leven* is ontwikkeld door het Huidfonds, in samenwerking met diverse patiënten, professionals en organisaties.



KADER 1 BETER ONLINE: ZORGINNOVATIE IN DE PSYCHODERMATOLOGIE

In samenwerking met de afdeling Medische Psychologie van het AMC is de afdeling Dermatologie onlangs gestart met het project *Beter online*. Doel is om een behandelprogramma te ontwikkelen voor patiënten met een chronische huidaandoening, waarbij online psychotherapie wordt geïntegreerd (*blended*) met face-to-facecontacten en monitoring op afstand. Het behandelprogramma wordt gebaseerd op cognitieve gedragstherapie en aangeboden als begeleide zelfhulp. Gedurende de behandeling is er geprotocolleerd e-mailcontact met patiënt, waarbij de psycholoog feedback geeft op de gemaakte opdrachten.

KADER 2

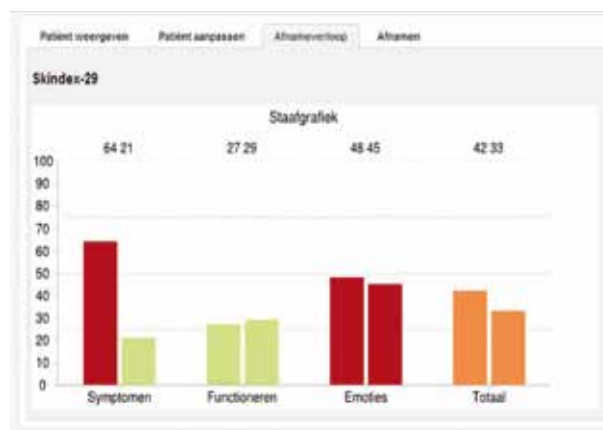
HET VRAGENLIJSTENPORTAAL DERMATOLOGIE

Het Vragenlijstenportaal Dermatologie is een internetapplicatie om in de dagelijkse dermatologische praktijk elektronisch PROMs te meten. Via www.huidvragen.info is het toegankelijk vanaf iedere computer of tablet met een internetverbinding. Op dit moment zijn er drie PROMs opgenomen: kwaliteit van leven, behandeltevredenheid en globale ziekte-ernst. De zorgverlener besluit welke van deze relevant zijn om uit te vragen bij een individuele patiënt. Nadat de patiënt de vragenlijst heeft beantwoord, zijn resultaten direct zichtbaar voor zowel de patiënt als de zorgverlener en kunnen de resultaten desgewenst worden geprint of opgeslagen. Uit een haalbaarheidsstudie bleek dat zowel zorgverleners als patiënten het meten van PROMs relevant vonden.²⁸ Het invullen van de vragenlijsten duurde slechts enkele minuten, er waren weinig technische problemen en het portaal werd als gebruiksvriendelijk geëvalueerd. Zorgverleners vonden het wel lastig om de metingen te combineren met hun dagelijkse werk.

Het Vragenlijstenportaal Dermatologie is ontwikkeld door het Huidfonds in samenwerking met de afdeling Dermatologie van het AMC. Per 31 december 2015 is het portaal overgenomen door de koepelvereniging van huidpatiëntenorganisaties, Huidpatiënten Nederland.



Figuur 2. Voorbeeld vraag via het Vragenlijstenportaal Dermatologie.



Figuur 3. Resultaten Skindex-29.

LITERATUUR

- Krijgsman J, Peeters J, Burghouts A, et al. Op weg naar meerwaarde! eHealth-monitor 2014. Den Haag. 2014.
- Schippers EI. Kwaliteit loont [kamerbrief Kenmerk: 723296-133115-Z]. 02 februari 2015.
- <https://www.zorginstituutnederland.nl/kwaliteit/projecten/ehealth>.
- Elbert NJ, Os-Medendorp H van, Totté JJE, et al. E-health in de dermatologie in Nederland: een beknopt overzicht. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2013;23:541-4.
- Evers AW, Lu Y, Duller P, et al. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. Br J Dermatol 2005;152:1275-81.
- Schneider G, Gieler U. [Psychosomatic dermatology - state of the art]. Z Psychosom Med Psychother 2001;47:307-31.
- Verhoeven EW, Kraaimaat FW, Kerkhof PC van de, et al. Psychosocial well-being of patients with skin diseases in general practice. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:662-8.
- Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. J Invest Dermatol 2015;135:984-91.
- Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, et al. [Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis]. Hautarzt 2009;60:641-6.
- Evers AW, Verhoeven EW, Kraaimaat FW, et al. How stress gets under the skin: cortisol and stress reactivity in psoriasis. Br J Dermatol 2010;163:986-91.
- Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE, et al. Psychological stress, distress and disability in patients with psoriasis: consensus and variation in the contribution of illness perceptions, coping and alexithymia. Br J Clin Psychol 2002;41:157-74.
- Senra MS, Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. Br J Dermatol 2014;170 Suppl 1:38-43.
- Verhoeven EW, Kraaimaat FW, Jong EM, et al. Effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. J Invest Dermatol 2009;129:2075-7.
- Richards HL, Fortune DG, Weidmann A, et al. Detection of psychological distress in patients with psoriasis: low consensus between dermatologist and patient. Br J Dermatol 2004;151:1227-33.
- Luteijn MC, Boonstra HE, Casteelen G, et al. Psychodermatologie in de Nederlandse dermatologische praktijk. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2011;10:544-8.

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

**SAMENVATTING**

Om in de dagelijkse praktijk meer aandacht te besteden aan psychodermatologie, introduceren we een stepped care-model met e-healthtoepassingen voor chronische huidaandoeningen. Dit model gaat ervan uit dat een grote groep huidpatiënten, naast lichamelijke klachten, psychosociale problemen ervaart. Bij deze groep volstaat een dermatologische behandeling (stap 1) niet. Deze patiënten hebben aanvullende zorg nodig, zoals (online) patiënteneducatie (stap 2) of verwijzing naar professionele psychosociale hulp (stap 3). Om te bepalen welk zorgarrangement voor een individuele patiënt het meest passend is, vindt (elektronische) afname van patiëntgerapporteerde uitkomstmaten plaats. Om het model te illustreren, geven we enkele specifieke voorbeelden van e-healthtoepassingen, zoals ontwikkeld met of door het Academisch Medisch Centrum van Amsterdam.

TREFWOORDEN

psychodermatologie – e-health – patiëntgerapporteerde uitkomsten – zelfmanagement – patiënteneducatie – stepped care

SUMMARY

To increase the awareness of psychodermatology in daily practice, we introduced a stepped care model for chronic skin diseases, using eHealth applications. This model assumes that a substantial amount of patients experience psychosocial problems in addition to their physical problems. Only dermatological treatment (step 1) is insufficient for this group. They need additional care, such as (online) patient education (step 2) or referral to psychosocial care (step 3). To determine the most appropriate care for an individual patient, (electronic) assessment of patient reported outcome measures is proposed. To illustrate our model, we point out some specific examples of eHealth applications as developed with or by the Academic Medical Center of Amsterdam.

KEYWORDS

psychodermatology – eHealth – patient reported outcomes – self-management – patient education – stepped care

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

ODvC en JdK zijn betrokken (geweest) bij de ontwikkeling van het e-learning programma Kwaliteit van Leven en het Vragenlijstenportaal Dermatologie. ODvC en PK zijn betrokken bij de ontwikkeling van de behandeling Beter Online.

De dermatologische moulagecollectie van Heinrich Karsten in het Academisch Medisch Centrum

Tropische infecties op Sumatra 1913/1914

H.J.C. de Vries

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Prof. dr. H.J.C. de Vries
E-mail: h.j.devries@amc.nl*

De afdeling Dermatologie is reeds jaren in het bezit van een unieke collectie dermatologische wasmoules. Dit zal niet bij iedereen bekend zijn omdat deze fraaie artefacten sinds de verhuizing van het Binnengasthuis naar het Academisch Medisch Centrum zijn weggeloopt in een afgesloten en donkere kast. Na jaren van verbanning is een deel van de collectie nu weer zichtbaar gemaakt op de polikliniek Dermatologie (figuur).

ACHTERGROND MOULAGES IN DE DERMATOLOGIE

Wasmoulages zijn afgietsels van objecten, veelal van onderdelen van het menselijk lichaam. De eerste moulages werden in de zeventiende eeuw gemaakt door Gaetano Giulio Zumbo (1656-1701). Ze hadden toentertijd hoofdzakelijk een artistieke functie en werden lager gewaardeerd dan beelden die door beeldhouwen tot stand kwamen. In de loop van de achttiende eeuw ontstond de dermatologie als afzonderlijk specialisme in Parijs en Wenen. Moulageurs kwamen in dienst van dermatologen voor de vervaardiging van wasmodellen die vooral bedoeld waren voor het onderwijs. Jules Baretta (1834-1923) maakte meer dan tweeduizend wasmodellen voor het Saint Louis Ziekenhuis in Parijs.

Er werden gipsafdrukken van het lichaamsdeel met de aangedane huid gemaakt. Vervolgens werd in de gipsafdruk (het negatief) was gegoten. Het positief van was werd met natuurgetrouwe kleuren beschilderd. In Nederland was A. Meijers een bekend moulageur werkzaam bij de dermatologische afdeling van het Academisch Ziekenhuis Utrecht. Hij was geschoold in Parijs. De Utrechtse collectie bestaat thans uit 475 moulages (veel venereologische preparaten) en is hiermee de grootste verzameling van Nederland.

ACHTERGROND VAN DE MAKER

Heinrich Karsten (1842-1921) was als moulageur 17 jaar lang in dienst van Oskar Lassar, oprichter van de Berliner Dermatologische Gesellschaft. Gedurende de laatste jaren van de negentiende eeuw vervaardigde Karsten zoveel moulages dat Lassar ongeveer 1000 exemplaren kon schenken aan het Kaiserin-Friedrich ziekenhuis in Berlijn. Na Lassars dood in 1907 werd deze collectie integraal geschonken aan het algemene ziekenhuis van Hamburg. Tegenwoordig resteren nog circa 480 moulages in de onderwijscollectie van de universitaire huidkliniek van het Hamburg-Eppendorf ziekenhuis.

Karsten werd door Lassar gestimuleerd zijn kennis over te dragen aan dermatologen door middel van cursussen van een maand. Dit was zeer ongebruikelijk in een tijd waarin de meeste moulageurs uit angst voor verlies van broodwinning hun werkwijze strikt geheim hielden. Karstens moulages worden gezien als kwalitatief zeer hoogwaardig.¹

ACHTERGROND COLLECTIE DERMATOLOGISCHE MOULAGES ACADEMISCH MEDISCH CENTRUM

De collectie dermatologische moulages van het AMC is waarschijnlijk in zijn geheel vervaardigd door Heinrich Karsten, zoals blijkt uit een nog aanwezige catalogus. Bovendien zijn enkele moulages gesigneerd. De serie, die oorspronkelijk in ieder geval uit 135 nummers bestond, is vervaardigd in de



Vitrinekast in de polikliniek Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam met een deel van de moulagecollectie van Heinrich Karsten.

jaren 1913/1914 tijdens een reis naar Nederlands-Indië (onder supervisie van Schüffner en Kuenen). Het omvat veelal tropische huidinfecties van Aziatische patiënten. Rond de Tweede Wereldoorlog kwam de collectie op de afdeling. Hoe dit precies is gebeurd is niet duidelijk. De enorme productie van Karsten heeft zeker een rol gespeeld; wellicht geldt dit ook voor het feit dat vlak voor en tijdens de oorlog een Duitse hoogleraar dermatologie bij het Binnengasthuis in dienst is geweest.

HUIDIGE COLLECTIE

Van de 135 exemplaren die in de oorspronkelijke catalogus genoemd worden, zijn op dit moment nog 42 aanwezig. Over het algemeen verkeren deze moulages in goede toestand. Verstoffing heeft nauwelijks een kans gekregen daar de moulages in afgesloten glazen kistjes gepresenteerd worden. Rond 2004 zijn de moulages gerestaureerd en sinds 2016 weer te bewonderen voor de bezoekers van de polikliniek.

In de jaren zeventig en tachtig was het gebruikelijk dat assistenten dermatologie van het Binnengasthuis als aandenken een moulage meekregen bij het afronden van hun opleiding. Velen zullen zich het erfgoedbelang en de waarde voor de collectie als geheel niet hebben gerealiseerd. Mocht u na het beëindigen van uw opleiding in het bezit zijn gekomen van een van de moulages en er voor voelen om deze weer aan de oorspronkelijke collectie toe te voegen dan bent u van harte uitgenodigd om in contact te treden met de auteur.

LITERATUUR

1. Schnalke T. *Diseases in wax: the history of the medical moulage*. Quintessence Publishing Co Inc, 1995.

Fatale myocarditis ten gevolge van dapsongebruik bij een patiënte behandeld voor lepra*

R.M. Hoogeveen¹, T. van der Bom¹, H.H. de Boer², R.M. Thurlings³, B.S. Wind⁴, S. Bhagwandin⁴, H.J.C. de Vries⁴, A.U. van Lent⁵, U. Beuers⁵, A.C. van der Wal², F.J. Nellen¹

¹ Afdeling Infectieziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Afdeling Pathologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Afdeling Klinische Immunologie & Reumatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

⁴ Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

⁵ Afdeling Gastro-enterologie & Hepatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Henry de Vries

E-mail: h.j.devries@amc.uva.nl

Dapson (4,4'-diaminodifenylsulfon) wordt gebruikt voor onder andere de behandeling van dermatitis herpetiformis, lepra en Pneumocystis jirovecii pneumonie bij cotrimoxazolallergie. Dapson

heeft zowel antibacteriële als anti-inflammatoire effecten. Bekende bijwerkingen van dapson zijn methemoglobinemie en hemolytische anemie.¹ Ongeveer 0,5-3,6% van de personen die behandeld worden met dapson ontwikkelen een idiosyncratische geneesmiddelreactie, bekend als het Dapson Hypersensitivity Syndrome (DHS).² Klachten variëren van milde cutane symptomen tot levensbedreigend orgaanfalen.³ Voor het stellen van de diagnose DHS zijn minstens twee van de volgende symptomen nodig: koorts, lymfadenopathie, gegeneraliseerde huiduitslag en hepatitis.² DHS treedt gewoonlijk 4-6 weken na start van dapson op.⁴ De mortaliteit van DHS is ongeveer 10%.² Een recente genome wide association study (GWAS) vond een associatie tussen HLA-B * 13:01 en de ontwikkeling van het DHS (met een odds ratio van 20,5).⁴ Wij presenteren een 35-jarige vrouw met lepra, die een ernstige DHS ontwikkelde. Initieel herstelde zij en werd zij ontslagen in goede conditie. Toch stierf ze zes weken later aan een fulminante myocarditis, elf weken na de eerste symptomen van DHS.

CASUS

Een 35-jarige vrouw uit Thailand werd gediagnosticeerd met lepra en daarvoor behandeld met combinatietherapie (dapson 100 mg/dag, clofazimine 50 mg/dag en rifampicine 600 mg maandelijks) na uitsluiting van een G6PD-deficiëntie. Ze gebruikte geen andere medicatie. Zeven weken na start van deze therapie presenteerde zij zich met pijn in epigastro, braken, spierpijn en donkergekleurde urine. Lichaamstemperatuur was 38°C, bloeddruk 104/51 mmHg en de hartslag 94 slagen/min. Na opname ontwikkelde ze een livide rash, icterische sclerae en gegeneraliseerde lymfadenopathie (figuur 1 en 2). Dapson en rifampicine werden onmiddellijk gestaakt. Laboratoriumonderzoek toonde onder meer COOMBS-negatieve hemolytische anemie



Figuur 1. Bovenbenen van een patiënt met 'Dapsone hypersensitivity syndrome'. Een maculopapuleus, livide exantheem is aanwezig op de bovenbenen.

* Dit artikel is eerder in andere vorm verschenen als: A lethal case of the dapson hypersensitivity syndrome involving the myocardium. *Neth J Med* 2016;74:33-6.



Figuur 2. Gelaat van een patiënt met 'Dapsone hypersensitivity syndrome' met een livide exantheem en icthe-rische periorbitale huid.

en leverenzymstoornissen, passend bij fulminante hepatitis, verlengde protrombintijd en hypoalbuminemie. Er was geen eosinofilie. Serologie voor hepatitis A, B, C en E was negatief. EBV, CMV, HSV, HIV, lues, de antistreptolysine titer, bloedkweken, ANA, ANCA en antidubbelstrengs DNA waren eveneens negatief. Derhalve werd de diagnose DHS gesteld. HLA-typing toonde positiviteit voor HLA-B*13:01.

Patiënte werd behandeld met 60 mg prednisolon per dag, na klinische achteruitgang werd dit opgehoogd tot 1000 mg/dag, met goede respons. Na drie dagen werd de dosering prednisolon verlaagd tot 100 mg/dag, hetgeen over een periode van vijf weken werd afgebouwd tot 60 mg/dag. Patiënte werd in goede conditie ontslagen.

Zes weken na ontslag werd zij ineens misselijk, onder 45 mg/dag prednisolon. De volgende ochtend ontwikkelde zij dyspnoe en verloor zij het bewustzijn. Ondanks reanimatie overleed patiënte bij aankomst in het ziekenhuis.

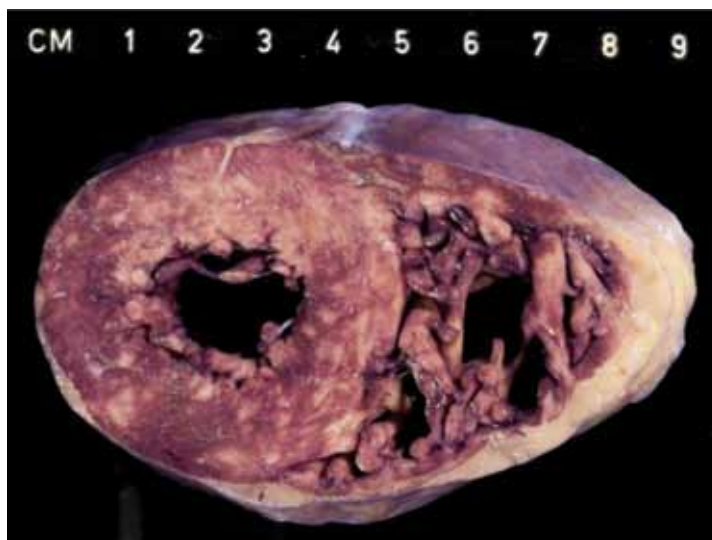
Obductie toonde een acute dubbelzijdige decompensatio cordis. Beide hartkamers waren verwijd. De lactaatdehydrogenase (LDH)-kleuring van de hartspeer toonde een vlekkelig aankleuringspatroon, passend bij myocarditis (figuur 3). Microscopisch onderzoek toonde een ernstige biventriculaire myocarditis met uitgebreide necrose van hartspeercellen. Het ontstekingsinfiltraat bestond uit lymfocyten, macrofagen en grote aantallen eosinofiele granulocyten, bijgemengd met multiële meerkernige reuscellen (figuur 4). Er werden geen granulomen gevonden. Deze bevindingen zijn compatibel met ernstige myocarditis. Er werden bij obductie geen tekenen van lepra gevonden.

BESPREKING

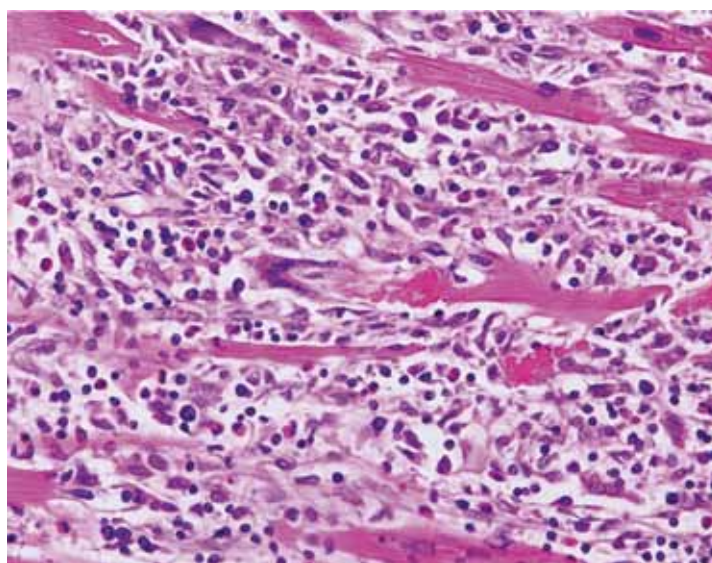
Eosinofiele myocarditis is beschreven als bijwerking van dapsonegebruik.^{2,6,7} Recent is aangetoond dat DHS sterk geassocieerd is met HLA-B*13:01.⁴ Met

een gevoeligheid van 85,5% en een specificiteit van 85,7% is HLA-B*13:01 een krachtige voorspeller voor DHS, vooral bij patiënten met een Zuidoost-Aziatische achtergrond.⁴

Over het algemeen is het staken van medicatie de belangrijkste interventie bij overgevoelighedsreacties. Indien nodig kunnen ondersteunende therapie en corticosteroïden (aanbevolen dosis 1 mg/kg lichaamsgewicht) gestart worden.⁵ Omdat deze behandeling in onze patiënte niet tot resultaat leidde, werd besloten om een hoge dosis prednisolon (1000 mg) te geven gedurende drie dagen, gevolgd door hoge dosis prednisolon per os. Omdat zij hierop goed herstelde werd zij ontslagen uit het ziekenhuis.



Figuur 3. Post mortem biventriculaire weefselcoupe van het hart van een patiënt met 'Dapsone hypersensitivity syndrome'. De coupe is gekleurd voor lactaat dehydrogenase (LDH). Intacte myocardiocyten kleuren paars aan, beschadigd hartweefsel blijft bleek. Het gevlekte patroon is suggestief voor myocarditis.



Figuur 4. Histologische coupe van de linkerventrikel van een patiënt met 'Dapsone hypersensitivity syndrome'. Een heterogeen inflammatoir infiltraat van lymfocyten, plasmacellen, histiocyten, reuscellen en eosinofiele granulocyten is zichtbaar. In het centrum is er sprake van necrotische cardiomyocyten.

Testen op HLA-B*13:01 kost in Nederland circa € 125. Aangezien HLA-B*13:01 voornamelijk voorkomt in patiënten uit China, Japan, India en Zuidoost-Azië raden wij u aan bij deze patiënten op zowel een G6PD-deficiëntie als op de aanwezigheid van HLA-B*13:01 te testen. Eosinofiele myocarditis wordt gekenmerkt door weefseleosinofilie in reactie op een allergeen, doorgaans medicatie.⁸ Hoewel vaak asymptomatisch, kan een (necrotiserende) eosinofiele myocarditis fulminant verlopen.⁹ Eosinofiele myocarditis in het kader van DHS is beschreven, ofschoon een fatale afloop ongebruikelijk is.^{2,6} Wij adviseren om bij verdenking op DHS een ECG te verrichten.

LITERATUUR

1. Sener O, Doganci L, Safali M, Besirbellioglu B, Bulucu F, Pahsa A. Severe dapsone hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:268-70.
2. Lorenz M, Wozel G, Schmitt J. Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. *Acta dermato-venereol.* 2012;92:194-9.
3. Tian W, Shen J, Zhou M, Yan L, Zhang G. Dapsone hypersensitivity syndrome among leprosy patients in China. *Leprosy rev* 2012;83:370-7.
4. Zhang FR, Liu H, Irwanto A, Fu XA, Li Y, Yu GQ, et al. HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *New Eng J Med* 2013;369:1620-8.
5. Koseifi SG, Guha B, Nassour DN, Chi DS, Krishnaswamy G. The Dapsone hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. *J Occup Med Toxicol* 2006;1:9.
6. Zhu KJ, He FT, Jin N, Lou JX, Cheng H. Complete atrioventricular block associated with dapsone therapy: a rare complication of dapsone-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:489-92.
7. Baandrup U. Eosinophilic myocarditis. *Herz.* 2012;37:849-52.
8. Burke, Tavora. *Practical Cardiovascular pathology*. edition s, editor. Philadelphia Wolters Kluwer – Lippincott Williams and Williams; 2011.
9. Zhang M, Tavora F, Zhang Y, Ripple M, Fowler D, Li L, et al. The role of focal myocardial inflammation in sudden unexpected cardiac and noncardiac deaths—a clinicopathological study. *Int J Legal Med* 2013;127:131-8.

SAMENVATTING

In Nederland wordt dapson (4,4'-diaminodifenylsulfon) gebruikt voor de behandeling van dermatitis herpetiformis, lepra en longontsteking veroorzaakt door *Pneumocystis jiroveci*. Ongeveer 0,5-3,6% van de patiënten die Dapson gebruiken ontwikkelt een overgevoelighedsreactie, die bekend staat als *Dapson Hypersensitivity Syndrome* (DHS), variërend van lichte cutane symptomen tot levensbedreigend (multi-)orgaanfalen. Wij presenteren een 35-jarige vrouw die zeven weken na start met dapson wegens lepra ernstig DHS ontwikkelde. HLA-typing toonde positiviteit voor HLA-B*13:01, hetgeen sterk geassocieerd is met DHS-gevoeligheid. Patiënte werd behandeld met hoge doses prednisolon (1000 mg/dag) met goede respons. Na afbouwen van de prednisolon over een periode van vijf weken werd zij in goede conditie ontslagen. Zes weken na ontslag overleed patiënte plotseling ten gevolge van een eosinofiele myocarditis, geduid als uiting van DHS.

TREFWOORDEN

dapson – myocarditis – lepra – HLA-B*13:01

SUMMARY

In the Netherlands, Dapsone (4,4'-diaminodiphenyl sulfone) is used for the treatment of dermatitis herpetiformis, leprosy and *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. Approximately 0.5 to 3.6% of patients treated with Dapsone develop an idiosyncratic drug reaction, known as “Dapsone Hypersensitivity Syndrome” (DHS). DHS ranges from mild cutaneous symptoms to life threatening (multi) organ failure. We present the case of a 35-year-old woman who developed DHS, 7 weeks after start of Dapsone treatment for leprosy. HLA testing showed positivity for HLA-B * 13: 01, that is strongly associated with DHS sensitivity. Patient was treated with high doses of prednisolone (1000 mg / day) with good response. After discontinuation of prednisolone over a period of five weeks she was discharged in a good condition. Six weeks after discharge the patient died suddenly due to an eosinophilic myocarditis, which was interpreted as being a complication of the DHS.

KEYWORDS

Dapson – myocarditis – leprosy – HLA-B*13:01

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Infectie met *Mycobacterium marinum*; een diagnostische en therapeutische uitdaging

M.W. Kroon¹, E.A. van der Rhee¹, C. Schneeberger², J. van Ingen³, M.L. Grijsen⁴, J.E. Zeegelaar⁵, H.J.C. de Vries⁶

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Aios, afdeling Microbiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Flevoziekenhuis, Almere

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Marije W. Kroon

E-mail: m.w.kroon@amc.uva.nl

CASUS

Anamnese

Een 60-jarige Surinaams Javaanse vrouw werd in juni 2014 naar onze polikliniek verwezen vanwege een huidafwijking aan de linker enkel. De plekken waren al negentien jaar aanwezig en waren tijdens haar verblijf op Aruba (waar zij twintig jaar heeft gewoond) ontstaan. De plekken gaven voornamelijk jeukklachten en soms een branderig gevoel. Op Aruba was zij behandeld met itraconazol 400 mg rdd gedurende drie maanden, fluconazol 150 mg rdd gedurende drie maanden, ketoconazol crème gedurende zes maanden en diverse malen met cryotherapie. Deze behandelingen waren wisselend effectief geweest, maar de klachten bleven recidiveren. In 2004 zou op Aruba *Sporotrichosis schenckii* gekweekt zijn. In Nederland werd zij behandeld met terbinafine gedurende twee maanden; er trad uitbreiding van de afwijkingen op onder deze behandeling. De voorgeschiedenis vermeldt diabetes mellitus type I, hypertensie en hypercholesterolemie waarvoor zij respectievelijk metformine, insuline, hydrochloorthiazide en een statine gebruikt.

Onderzoek

Ter plaatse van de linkerenkel, vrijwel circulair, zagen wij een matig scherp tot scherp begrensd, deels gehyperpigmenteerd gebied van 20 x 7 cm, bestaande uit geïnduceerde squameuze erythematuze, paarse nodi, papels en geïnduceerde plaques, waarvan enkelen hemorragisch met crustae (figuur 1a). Vanuit diverse fistelgangen kwam bij druk pus vrij. Er bestond geen klinische verdenking op ossale betrokkenheid. In de liezen waren geen lymfeklieren palpabel.

Aanvullend onderzoek

Het histopathologisch onderzoek toonde een chronische actieve, deels abcederende en deels granulomateuze ontsteking (figuur 2). Hoewel er geen micro-organismen aantoonbaar waren, was een infectieuze oorzaak het meest waarschijnlijk. Er werden geen schimmeldraden gezien. Onder de differentiële diagnose van een diepe mycose, botryomycosis, actinomycosis of een atypische mycobacteriële infectie werden er meerdere bipten afgenomen voor kweek en PCR. Er werd geen DNA van *Mycobacterium tuberculosis*-complex aangetroffen en de kweek op schimmels en atypische mycobacteriën was negatief. Uit een banale kweek van pus uit de diepte werd een penicilline gevoelige *Staphylococcus aureus* gekweekt. Omdat het klinisch beeld onveranderd bleef, werden de kweekbipten meerdere keren herhaald in de periode van juni 2014 tot en met september 2015. Uiteindelijk werden er in oktober 2015, bij incubatie op een lage temperatuur van 28 graden, zuurvaste staven gevonden. Na typering bleek het *Mycobacterium marinum* te betreffen.

Diagnose

Een chronische granulomateuze ontsteking van de huid door een infectie met *Mycobacterium marinum*.

Beloop

Omdat in eerste instantie *S. aureus* werd gekweekt, werd onder de werkdiagnose 'botryomycosis' een behandeling gestart met feneticilline 3 dd 500 mg



Figuur 1. Patiënte bij (a) de eerste presentatie op onze polikliniek met ter plaatse van de linkerenkel een matig tot scherp begrensde erythemateuze, paarse plaque met hemorragische crustae en squamae en (b) tijdens het laatste bezoek na zes weken behandeling met cotrimoxazol.

gedurende zes weken in combinatie met clobetasol zalf 1dd (gedurende vier opeenvolgende dagen van de week). Dit gaf geen verbetering van de klachten. Een herhaalde positieve kweek toonde opnieuw *S. aureus* aan, ditmaal resistent voor penicilline maar gevoelig voor flucloxacilline. Op basis van deze bevinding werd feneticilline gewisseld naar flucloxacilline 1000 mg 3dd. In eerste instantie leek de behandeling effectief, de pusuitvloed verdween en erytheem en zwelling namen af, echter na vier maanden stagneerde de verbetering van het klinisch beeld. In overleg met de microbioloog werd de behandeling in juli 2015 gestaakt, met de aanname dat de eerder gevonden *S. aureus* niet het granulomateuze beeld verklaarde. In oktober 2015 werd opnieuw uitgebreide diagnostiek ingezet, onder meer werd een huidbiopsie bij 28 graden Celsius geïncubeerd. Ditmaal werden er zuurvaste staven gevonden die na typering *Mycobacterium marinum* betroffen. Deze bleek in vitro gevoelig voor rifampicine, clarithromycine en trimethoprim-sulfamethoxazol. Er werd gestart met een combinatie van rifampicine 900 mg 1dd en clarithromycine 500 mg 2dd. Omdat deze therapie (vanwege gastro-intestinale bijwerkingen) slecht werd verdragen, is gewisseld naar achtereenvolgens monotherapie met rifampicine en monotherapie clarithromycine. Ook deze middelen afzonderlijk weigerde patiënte vanwege te veel bijwerkingen. Sinds begin januari 2016 is patiënte behandeld met cotrimoxazol 960 mg 2dd. Een maand later was de afwijking sterk verbeterd. De laesie was vlak en licht hyperkeratotisch maar er waren geen squamae, ulcera of pusuitvloed meer aanwezig (figuur 1b).

BESPREKING

Mycobacterium marinum (ook bekend als *Mycobacterium balnei*) is een langzaam groei-

ende atypische mycobacterie die bij de mens een granulomateuze ontsteking kan veroorzaken, ook wel bekend als het aquariumgranuloom of zwembadgranuloom. Infecties ontstaan meestal na een trauma van de huid met daaropvolgend contact met besmet water in een aquarium, zwembad of met zeedieren (vooral vissen en koraaldieren). De ziekte manifesteert zich na 2-6 weken, waarbij op de plek waar contact is geweest met de mycobacterie een erythemateuze papel, nodulus of pustel ontstaat die kan gaan ulcereren en vermenigvuldigen met een sporotrichoïde distributie via de lymfebanen.¹ Bij immuungecompromitteerde kan sprake zijn van koorts, lymfadenopathie en systemische infectie en kan de infectie makkelijker verspreiden naar diepere structuren, zoals gewrichten en pezen.² De diagnose wordt vaak pas laat gesteld. Men moet op aquariumgranuloom bedacht zijn bij klinisch granulomateuze ontstekingen en bij een voorgeschiedenis van contact met besmet water. De histologie laat een granulomateus proces in de dermis zien met parakeratose, acanthose en ulceratie in de epidermis.³ De bevestiging vindt plaats door een gerichte mycobacteriële kweek, waarbij incubatie op lage temperaturen (28-30 graden) de sensitiviteit verhoogt; identificatie dient vervolgens met moleculaire technieken te gebeuren.⁴

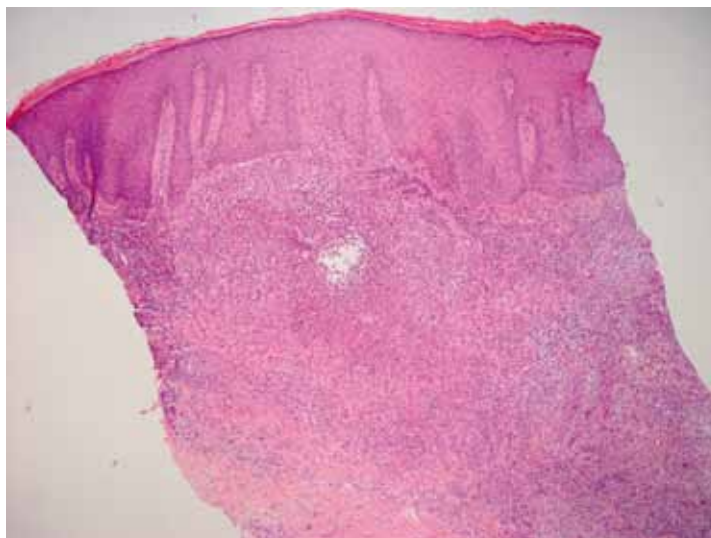
Door gebrek aan grote studies is er geen consensus over de optimale keuze en duur van antimicrobiële behandeling van *Mycobacterium marinum*-infecties. Echter, dit species is meestal succesvol te behandelen. Tetracyclines (vooral minocycline en doxycycline), sulfonamiden (trimethoprim-sulfamethoxazole) en clarithromycine worden vaak ingezet als monotherapie.⁵ Bij ernstige infecties (diepere infecties, sporotrichoïde-uitbreiding, immuungecompromitteerde) wordt een combinatie van antibiotica geadviseerd. Bij persisterende laesies wordt de combinatie

van claritromycine en ethambutol aanbevolen⁵, omdat deze synergistische eigenschappen hebben. Bij uitbreiding met osteomyelitis of tenosynovitis wordt het hieraan toevoegen van rifampicine geadviseerd.⁵ Bij gelijktijdig gebruik van rifampicine en claritromycine wordt de claritromycinespiegel tot 65% lager, door inductie van het cytochroom p450-systeem door rifampicine. Dit kan mogelijk leiden tot subtherapeutische clarithromycinespiegels.⁶ Mede daardoor is de combinatie ethambutol-clarithromycine te prefereren.⁵ Bij het gebruik van ethambutol moet men echter bedacht zijn op het ontstaan van retrobulbaire optische neuritis, vooral bij oudere patiënten.⁷ De behandelingsduur varieert van zes weken tot twaalf maanden, afhankelijk van het klinisch beloop.^{5,8}

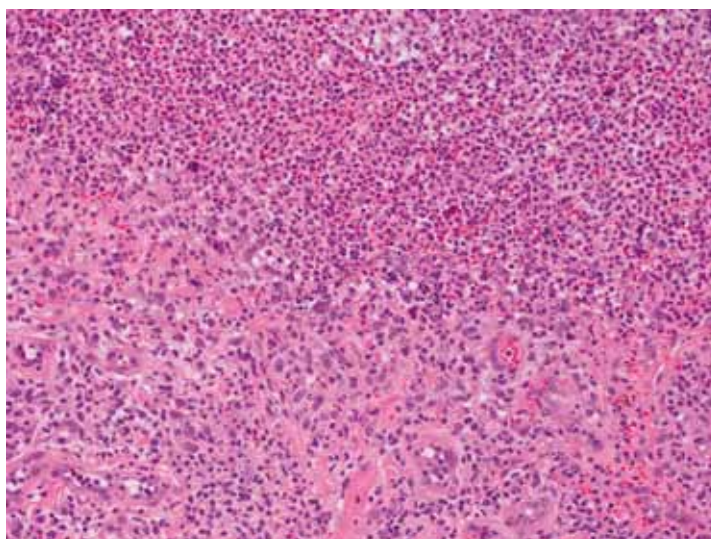
Wij presenteren deze patiënte omdat de ziektegeschiedenis een opvallend beloop heeft. De huidafwijking bestond reeds negentien jaar en werd eerder geduid als een diepe mycose en later als botryomycosis (op basis van positieve microbiologische bevindingen met een *S. aureus*). Aanvankelijk leek er verbetering op te treden op een behandeling met achtereenvolgens feneticilline en flucloxacilline. Mogelijk is sprake geweest van een superinfectie van de laesies veroorzaakt door *M. marinum*. Wij willen het belang van overleg met een arts-microbioloog benadrukken bij een verdenking op een atypische mycobacteriële infectie. Zelfs na meerdere negatieve kweken, blijft het afnemen van bipten voor kweken raadzaam. Juist *M. marinum* is moeilijk te kweken omdat het vaak een paucibacillaire infectie betreft. Een kweek op mycobacteriën kan gebruikt worden om de diagnose aan te tonen, maar niet om deze uit te sluiten. Daarnaast is overleg vereist over de in te stellen therapie op basis van de gevoeligheid en bijwerkingen. Bij deze patiënt werd de initiële therapie niet verdragen en moest worden gezocht naar een alternatief. Doorbehandelen tot een maand na het verdwijnen van de laesie of een onveranderd litteken wordt geadviseerd. Het is raadzaam om bij onbegrepen en complexe chronische granulomateuze ontstekingen met verdenking op een infectieuze oorzaak, patiënten door te sturen naar een gespecialiseerd centrum, in het bijzonder indien de afwijkingen zijn ontstaan in, of in aansluiting op een verblijf in de tropen.

LITERATUUR

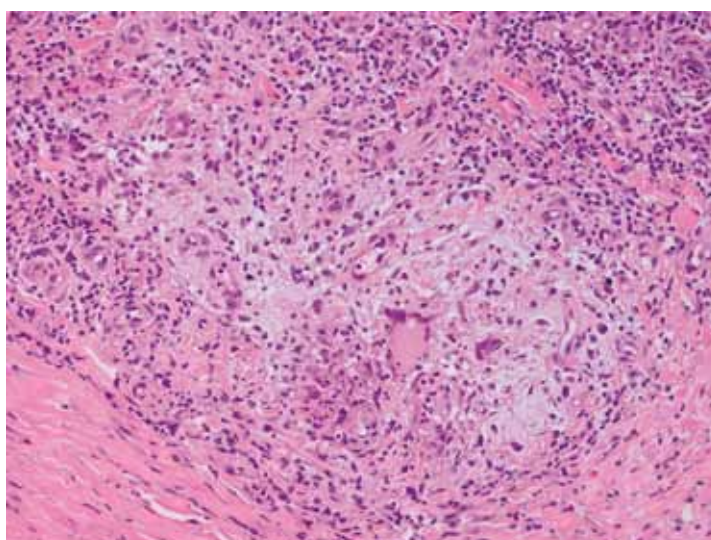
1. Kahn FA, Khakoo R. Non tuberculous mycobacterial cutaneous infections: an updated review. *Cutis* 2011;88:194-200.
2. Tigges F, Bauer A, Hochauf, et al. Sporotrichoid atypical cutaneous infection caused by *Mycobacterium marinum*. *Acta Dermatoven* 2009;18:31-34.
3. Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, et al. *McKee's pathology of the skin* 4th edition. Boston: Saunders; 2011.
4. Ingen J van. Microbiological diagnosis of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2015;36:43-54.
5. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention



Figuur 2A. HE-coupe, 100x vergroting: chronische actieve, deels abcederende en deels granulomateuze ontsteking.



Figuur 2B. HE-coupe, 200x vergroting: detail deels abcederende, deels granulomateuze ontsteking.



Figuur 2C. HE-coupe, 200x vergroting: granulomateuze ontsteking met reuscellen.

- of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
6. Ingen J van, Egelund EF, Levin A. et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:559-65.
 7. Chen HY, Lai SW, Mou CH, et al. Ethambutol-induced optic neuropathy: a nationwide population based study from Taiwan. *Br. J Ophthalmol* 2012;96:1368-71.
 8. Flondell M, Ornstein K, Bjorkman A. Invasive *Mycobacterium marinum* infection of the hand. *J Plast Surg Hand Surg* 2013;47:532-4.

SAMENVATTING

Mycobacterium marinum is een langzaam groeiende atypische mycobacterie die bij de mens een granulomateuze ontsteking kan veroorzaken. Mensen raken meestal geïnfecteerd na een trauma van de huid en daarna contact met besmet water in een aquarium, zwembad of met zeedieren. De diagnose wordt vaak pas laat gesteld. Het is belangrijk om kenmerken van een aquariumgranuloom tijdig te herkennen en ook om bij negatieve kweken, maar hoge klinische verdenking, de diagnostiek te blijven herhalen. Verwijzing naar een gespecialiseerd centrum wordt aangeraden.

TREFWOORDEN

chronische granulomateuze ontsteking – atypische mycobacteriële infectie – *Mycobacterium marinum*

SUMMARY

Mycobacterium marinum is a slow-growing atypical mycobacterium. Infection in humans is caused by minor trauma of the skin that follows exposure to contaminated water from aquariums, swimming pools or direct contact with tropical fish. It manifests as a granulomatous infection of the skin.

Diagnosis of *M. marinum* infection is usually delayed. It is important to recognize the clinical signs and symptoms. If the initial cultures are negative and there is a high index of clinical suspicion, it is advisable to repeat the bacterial tissue cultures. Referral of patients to a specialized center is recommended.

KEYWORDS

chronic granulomatous inflammation - atypical mycobacterial infection – *Mycobacterium marinum*

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Een diepe mycose met mycobacteriële co-infectie aan de onderarm van een veearts – het belang van spiegelbepaling

D.J. Kadouch¹, C.J. Hodiamont², M. Jonkman³, H.J.C. de Vries⁴

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum, Groningen

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Daniël Kadouch

E-mail: d.j.kadouch@amc.nl

CASUS

Een 45-jarige veearts werd doorverwezen naar het huidinfectiesprekruur vanuit de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen wegens aanhoudende ontstekingen aan de rechterhand sinds één jaar. De klachten waren begonnen als een wond op de rechterwijsvinger en inmiddels uitgebreid naar de rechteronderarm. De laesies waren niet pijnlijk, maar gaven soms enige jeuk. Wel was er regelmatig pusuitvloed. Eerdere beoordeling en aanvullende

diagnostiek hadden plaatsgevonden in twee perifere dermatologische centra. Hierbij toonde microbiologisch onderzoek initieel geen bijzonderheden; PCR op mycobacteriën, leishmaniasis en *Trichophyton* negatief en serologische diagnostiek op hiv, herpes simplex virus, varicella zoster virus en parapoxvirus was negatief. Histologisch onderzoek van een huidbiopt toonde een niet-specifieke granulomateuze ontsteking aan. Patiënt was reeds zonder enig effect behandeld met lokaal triamcinolon crème en ketocanazol crème, evenals systemisch amoxicilline-clavulaanzuur, flucloxacilline, terbinafine en itraconazol (2dd 200 mg gedurende vier maanden). Een maand voor het ontstaan van de klachten had patiënt gesurft op Tenerife. Bij navraag bleek hij thuis een aquarium te houden. De overige medische voorgeschiedenis vermeldde een cerebrovasculair accident (CVA) met gedeeltelijke restparese van de linkerarm. Patiënt had niet recent de tropen bezocht.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie van de rechteronderarm zagen wij op de handrug een ongeveer 6 cm grote, scherp begrensde erythemateuze plaque met hyperkeratose, crustae, schilfering en pusuitvloed (figuur 1). Bij overig dermatologisch onderzoek werden geen andere afwijkingen gevonden en belichting met de woodlamp liet geen verkleuring zien.

Aanvullend onderzoek

Onder de klinische differentiële diagnose van een diepe mycose, orf of een atypische mycobacteriële infectie werden opnieuw huidbiopten afgenomen voor aanvullend microbiologisch en histologisch onderzoek. Ook werden de eerdere huidbiopten van elders opgevraagd voor revisie. De histologie van het meest recent afgenomen huidbiopt van de rechterhandrug liet een folliculitisbeeld zien zonder micro-organismen. Ook in de kweekbiopten werden geen schimmels of gisten gevonden en de PCR op mycobacteriën was ook negatief. De revisie van het huidbiopt van elders gaf geen specifieke aanwijzingen voor sporotrichosis, chromoblastomycosis, mycobacteriële infectie of granulomateuze ontsteking. Echter, gedurende dit traject werden er in een reeds afgenomen schimmelkweek van elders toch de volgende species gekweekt: *Aspergillus niger*, *Penicillium* en *Paraconyothyrium*-species. Daarnaast werd er een mucorspecies middels microscopie gedetermineerd.

Diagnose

Na het stellen van de diagnose diepe mycose werd overlegd met de medisch microbioloog. Van de gevonden fungi is *Aspergillus niger* de meest pathogene waarbij voriconazol dan de therapie van keuze is voor invasieve aspergillose (van bijvoorbeeld de longen). *Penicillium* wordt normaliter als contaminant beschouwd en is meestal gevoelig voor zowel voriconazol als posaconazol. *Paraconyothyrium* zou ook behandeld kunnen worden met voriconazol en posaconazol. Echter van de mucor is bekend dat zij niet reageren op voriconazol en wel vaak op de posaconazol. Aangezien posaconazol moeilijk in te

stellen is, werd besloten om te starten met voriconazol 200 mg 2dd na screenend bloedonderzoek op lever- en nierfunctie.

Beloop

Bij een controle na vier maanden bleek er maar een matige verbetering. Er werd besloten aanvullende diagnostiek opnieuw te herhalen. Hierbij toonde een kweekbiopt geen gisten of schimmels aan. Ook werd er geen DNA van *M. Tuberculosis*-complex of atypische mycobacteriën gevonden na PCR-analyse. Histologie van de rechterhandrug liet een chronische actieve ontsteking zien met pseudo-epitheliomateuze hyperplasie zonder aantoonbare micro-organismen. Na bijna één jaar systemische behandeling met voriconazol bleek patiënt een suboptimale dosering te gebruiken, namelijk 2dd 100 mg in plaats van de voorgeschreven 2dd 200 mg. Dit werd bevestigd na het bepalen van de serologische dalspiegel (0,36 [therapeutische range 2,01-5]). Drie maanden na het gebruik van de juiste dosering van 2dd 200 mg bleef de dalspiegel nog te laag (0,70), waarop werd besloten de voriconazol-dosering op te hogen naar 2dd 300 mg. Hiermee werd een adequate serologische dalspiegel bereikt van 2,6. De huidklachten op de rechteronderarm gingen hiermee initieel in remissie (figuur 2).



Figuur 1. Rechteronderarm: grote scherp begrensde erythemateuze plaque met hyperkeratose, crustae, schilfering en pusuitvloed.



Figuur 2. Rechteronderarm: vermindering huidafwijkingen na voriconazol-behandeling 2dd 300 mg met adequate serologische dalspiegel.

Helaas bleek het met patiënt na enkele maanden toch weer niet goed te gaan. De afwijkingen aan de hand waren opnieuw toegenomen ondanks 2dd 300 mg voriconazol. Hierop heeft patiënt enkele weken op eigen initiatief de dosis verder verhoogd naar 2dd 400 mg en ontwikkelde hij hierdoor leverfunctiefwijkingen (ASAT: 194, ALAT: 199, gamma GT: 446).

Na overleg met de arts-microbioloog werd besloten de behandeling met voriconazol te staken en twee weken later kweekbiopten voor anti-mycotische resistentiebepaling en overige microbiologische diagnostiek te herhalen. Nadien zijn wij gestart met posaconazol, in de hoop dat de gevonden mucorspecies hier beter op zullen reageren. De therapeutische breedte van posaconazol is echter nog smaller dan van voriconazol zodat regelmatige spiegelbepalingen en leverfunctiecontroles geboden zijn. Bovendien zijn de kosten van de behandeling met posaconazol aanzienlijk hoger (ongeveer € 114,- per dag) ten opzichte van voriconazol (ongeveer € 72,- per dag). Zeer recent zijn uit de laatst afgenomen kweekbiopten zuurvaste staven geïsoleerd, passend bij een non-tuberculeuze (atypische) mycobacteriële infectie. Omdat de kweken op schimmels negatief blijven, is besloten de posaconazol-behandeling te staken en een antibacteriële behandeling in te stellen op basis van het gevoeligheidsspectrum van de gevonden mycobacteriën.

BESPREKING

Dermatomycosen kunnen worden onderverdeeld naar lokalisatie in de huid, verwekker en plaats op het lichaam. Diepe mycose is het gevolg van een schimmelinfectie die optreedt na traumatische inoculatie in cutane of subcutane weefsel.¹ Terwijl het infectieus agens zich aanpast aan het immuunsysteem van de patiënt kan het huidbeeld langzaam uitbreiden. De meest voorkomende diepe mycosen zijn sporotrichosis, mycetoma en chromoblastomycosis.² Het huidbeeld wordt gekenmerkt door scherp omschreven erythemateuze plaques al dan niet in aanwezigheid van hyperkeratose, crustae, schilfering en/of pusuitvloed. Sporotrichose is een infectie veroorzaakt door de schimmel *Sporothrix schenckii*. Mycetoma is een chronische subcutane infectie die meestal door een schimmel wordt veroorzaakt ('eumycetoma', door meer dan dertig verschillende schimmels) of door bacteriën (bijvoorbeeld door *Nocardia*-species). Chromoblastomycose is een subcutane infectie met een schimmel die wordt gekenmerkt door donker pigment. Voor het stellen van de juiste diagnose is de overeenstemming tussen klinische beoordeling, histopathologie en aanvullend microbiologisch onderzoek van essentieel belang.

In de hier beschreven casus lijkt er sprake van een oorzakelijk verband met het beroep van patiënt. Tijdens zijn werk als grootvee dierenarts had hij een klein trauma opgelopen aan zijn rechterwijsvinger. Een soortgelijke casus waarbij een dierenarts na beroepsgerelateerd trauma een moeilijk behandel-

bare huidinfectie opliep is eerder beschreven.³ In het algemeen lijkt de impact van dermatomycosen onderschat te worden in bepaalde hoogrisicoprofessies. Naast dierenartsen lopen ook boswachters, werknemers in de agrarische en voedselindustrie een verhoogd risico op het ontwikkelen van dermatomycosen.^{4,5}

Het aantonen van de uiteindelijke verwekker met een resistentiepatroon moet de clinicus helpen bij het kiezen tussen de juiste antimycotische behandelingen. Bij het voorschrijven van nieuwere antimycotica zoals voriconazol en posaconazol moet naast de hogere kosten ook rekening worden gehouden met het risicoprofiel van de medicatie. Voor beide medicijnen is het belangrijk om vooraf screenend bloedonderzoek te verrichten naar algemeen bloedbeeld, lever- en nierfunctie en deze waarden tijdens de behandeling te blijven monitoren. Bovendien wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij risicofactoren voor QT-verlenging zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, bradycardie, hartfalen, myocardinfarct, hogere leeftijd, comedatie met geneesmiddelen die QT-interval verlengen en congenitaal of verworven QT-verlenging. Voor voriconazol geldt hiernaast dat, met het oog op het ontwikkelen van huidmaligniteiten, overmatige zonexpositie moet worden vermeden vanwege fotosensibilisatie na UV-blootstelling.

De meest recente bevinding van zuurvaste staven in het kweekbiopt onderstreept het belang van herhaalde microbiologische diagnostiek bij het uitblijven van de verwachte therapierespons. Dit wordt tevens geïllustreerd in de casus van de vrouw met een *M. marinum*-infectie aan het onderbeen elders in dit nummer.⁶ Mycobacteriën zijn berucht moeilijk aan te tonen middels kweek en/of nucleïnezuur-amplificatiediagnostiek omdat het vaak paucibacillaire (lage bacteriële load)-infecties betreft. Herhaalde kweekbiopten kunnen dan ook geboden zijn. Omdat bij onze veearts de mycologische kweken in eerste instantie positief waren en patiënt reageerde op de initieel ingestelde voriconazol-behandeling, beschouwen wij de positieve mycobacteriële kweek als co-infectie naast de diepe mycose. Nadere typering moet uitsluitel geven over de species. Naast diepe mycosen worden non-tuberculeuze (atypische) mycobacteriële infecties vaker gezien bij vee- en dierenartsen en bij aquariumhouders. De behandeling van diepe mycosen kan uitdagend zijn en dient plaats te vinden in een gespecialiseerde medische setting, zoals het huidinfectiesprekeuur van de afdeling Dermatologie in het AMC.

LITERATUUR

1. Queiroz-Telles F, McGinnis MR, Salkin I, Graybill JR. Subcutaneous mycoses. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:59-85.
2. Bhat RM, Monteiro RC, Bala N, Dandakeri S, Martis J, Kamath GH, et al. Subcutaneous mycoses in coastal Karnataka in south India. *Int J Dermatol* 2016;55:70-8.
3. Graham WR Jr, Callaway JL. Primary inoculation blastomy-

- cosis in a veterinarian. J Am Acad Dermatol* 1982;7:785-6.
4. Spiewak R. Zoophilic and geophilic fungi as a cause of skin disease in farmers. *Ann Agric Environ Med* 1998;5:97-102. Review.
 5. Sahin I, Kaya D, Parlak AH, Oksuz S, Behcet M. Dermatophytoses in forestry workers and farmers. *Mycoses*. 2005;48:260-4.
 6. Kroon MW, Rhee EA van der, Schneeberger C, Ingen J van, Grijzen ML, Zeegelaar JE, et al. Infectie met *Mycobacterium marinum*; een diagnostische en therapeutische uitdaging. *Nederl Tijdschr Dermatol Venereol* 2016;26:281-4.

SAMENVATTING

Een 45-jarige veearts is zonder resultaat behandeld met diverse systemische antibiotica en antimycotica vanwege uitbreidende pussende erythematuze plaques aan de rechterhand. Na het stellen van de diagnose diepe mycose (op basis van positieve kweken voor vier verschillende species: *Aspergillus niger*, *Penicillium*-, *Paraconyothyrium*- en *Mucor*-species) werd gestart met voriconazol 2dd 200 mg. Na enkele maanden bleek bij serumspiegelbepaling dat patiënt niet adequaat behandeld werd. Na verhoging van de dosis werden therapeutische spiegels bereikt en ging de laesie in eerste instantie in remissie. Na enkele maanden behandeling was er echter toch weer uitbreiding van de omvang van de plaque. Onder de verdenking van antimycotische resistentie werd gewisseld van voriconazol naar posaconazol. Tevens werden er opnieuw biopten voor microbiologische diagnostiek afgenomen waarbij zeer recent zuurvaste staven werden gezien passend bij een non-tuberculeuze (atypische) mycobacteriële infectie. Bij de behandeling van diepe mycosen met nieuwe klassen antimycotica zoals voriconazol is vervolging van de farmacokinetiek geboden. Bij niet op therapie reagerende diepe mycosen is herhaalde diagnostiek geboden ter uitsluiten van antimycotische resistentie tegen de gegeven middelen en andere pathogene micro-organismen.

TREFWOORDEN

diepe mycose – niet-tuberculeuze mycobacteriële infectie – atypische mycobacteriële infectie – systemische antimycotica – therapeutische spiegelbepaling

SUMMARY

A 45-year-old man was unsuccessfully treated with various systemic antibiotics and antifungals for a growing purulent erythematous plaques on the right hand. After diagnosing a deep fungal infection (based on positive cultures for four different species: *Aspergillus niger*, *Penicillium* species, *Paraconyothyrium* species and *Mucor* species) voriconazole 200 mg 2 dd was started. After a few months a voriconazole serum level was determined and revealed a sub-therapeutic concentration. After increasing the dose, therapeutic levels were reached and the lesion went into remission. After several months of treatment the plaque again started to grow. Because of a suspected anti-fungal resistance voriconazole was substituted with posaconazole. Repeated biopsies for microbiological testing were obtained and acid-fast rods were seen suggesting a non-tuberculous (atypical) mycobacterial infection. Pharmacokinetic analysis is vital in the treatment of deep mycoses with new classes of antifungal drugs such as voriconazole becoming available. Repeated diagnostics to exclude anti-mycotic resistance and other pathogenic micro-organisms is warranted in case of therapy resistant deep fungal infections.

KEYWORDS

subcutaneous mycosis – non-tuberculous mycobacterial infection – systemic antifungal therapy – therapeutic drug monitoring

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
Geen

Oorzakelijke HPV-typen van anuscarcinoom

K.C.M. Gosens¹, O. Richel², J.M. Prins³, H.J.C. de Vries⁴, M.N.C. de Koning⁵, H.A.M. van den Munckhof⁶, C.J.M. van Noesel⁷, K.D. Quint⁸

1. Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie en Afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam
2. Aios, afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam
3. Internist-infectioloog, afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam

4. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam en GGD (soa-polikliniek), Amsterdam
5. Manager Development and Diagnostic Services (DDS), DDL Diagnostic Laboratory, Rijswijk
6. Senior Technician, DDL Diagnostic Laboratory, Rijswijk

- ⁷ Patholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- ⁸ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden en Roosevelt Kliniek, Leiden

Correspondentieadres:

Karien Gosens

E-mail: k.c.gosens@amc.uva.nl

Plaveiselcelcarcinoom van de anus is een zeldzame aandoening, met jaarlijks ongeveer tweehonderd nieuwe gevallen in Nederland.¹ Opvallend is dat de incidentie van anuskanker de laatste decennia aanzienlijk is toegenomen, met een stijging van 84% tussen 1989 en 2010.² Hoewel anuskanker bij zowel hiv-negatieve als hiv-positieve patiënten voorkomt, vormen hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM) veruit de belangrijkste risicogroep.³ In figuur 1 ziet u een perianaal anuscarcinoom. De prognose bij de diagnose anuscarcinoom varieert uiteraard per stadium. De driejaarsoverleving bij een stadium I-carcinoom is 95%, terwijl deze bij een stadium IV-carcinoom slechts 10% is. Ter vergelijking: bij een stadium I- en IV- melanoom is dit respectievelijk 100% en 20%.¹

Gelukkig ontwikkelt een anuscarcinoom zich niet van de ene op de andere dag en wordt deze vooraf gegaan door voorstadia, anale intra-epitheliale neoplasie (AIN) genaamd.

Daarom wordt sinds 2007 controle op voorstadia van anuscarcinoom aangeboden aan alle hiv-positieve MSM onder behandeling in het AMC, in



Figuur 1. Perianaal anuscarcinoom. De stadiering was T2N2Mo, patiënt werd verwezen voor chemoradiatie.

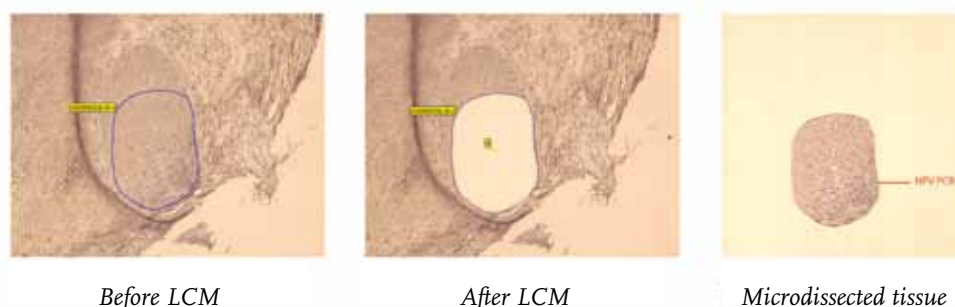
een multidisciplinair initiatief van de afdelingen Inwendige Geneeskunde en Dermatologie. Deze AIN-controle vindt verder plaats bij de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC in Rotterdam, en van recentere datum in het OLVG, de DC klinieken Oud Zuid, het Slotervaart Ziekenhuis, alle in Amsterdam, het Medisch Centrum Haaglanden in Den Haag, en het Flevoziekenhuis in Almere. Qua behandeling is de huidige stand van zaken in Nederland dat bij laaggradige AIN (AIN 1) een expectatief beleid wordt gevoerd. Voor hooggradige AIN (AIN 2 en 3) bestaat een behandelindicatie, waarbij de eerste keuze behandeling elektrocoagulatie is. Deze behandeling is echter belastend voor de patiënt, heeft een matige slagingskans en bovendien is de recidiefkans groot.^{4,5}

Ongeveer 90% van de anale plaveiselcelcarcinomen wordt veroorzaakt door een infectie met het Humaan Papillomavirus (HPV).⁶ Er zijn meer dan tweehonderd verschillende HPV-genotypen bekend, waarvan de hoogrisico-HPV-typen als oncogeen worden beschouwd. Voor de detectie van oncogene HPV-genotypen wordt gebruikgemaakt van de PCR gebaseerd op *Reverse Hybridization Assay* (PCR-RHA), die de meest voorkomende oncogene HPV-typen detecteert. In een anuskankerbiopt of excisiepreparaat worden vaak multipole HPV-infecties gedetecteerd. Het is dan onduidelijk welk HPV-type de anuskanker veroorzaakt. Eerder onderzoek in AIN laesies toonde aan dat maar één HPV-type de afwijking veroorzaakt en de andere HPV-typen vaak op het oppervlak van de mucosa aanwezig zijn, maar niet daadwerkelijk een productieve infectie vormen.⁷ Daarom is het ook belangrijk bij anuscarcinomen om daadwerkelijk in het tumorweefsel te kijken welk HPV-type daarin aanwezig is. Dit gebeurt door middel van *Laser Capture Microdissection* (LCM) waarbij het tumorweefsel geselecteerd wordt voor HPV-genotypering.

In dit onderzoek willen wij de HPV-genotypedistributie in anuscarcinomen van hiv-positieve personen vergelijken met de HPV-genotypedistributie in anuscarcinomen van hiv-negatieve personen. Inzicht in deze HPV-genotypedistributie is van belang wanneer men mogelijk ook jonge mannen wil gaan vaccineren met het profylactische HPV-vaccin. Daarnaast zou HPV-typering van voorstadia in de toekomst kunnen bijdragen aan de triage van voorstadia die behandeling behoeven. Ook hier is eerst weer inzicht nodig welke HPV-typen uiteindelijk anuscarcinoom veroorzaken.

METHODEN

Voor deze studie werden de anuscarcinoombioten uit de periode 1986-2010 van de afdeling Pathologie in het Academisch Medisch Centrum geanalyseerd. De biotopen werden opnieuw beoordeeld door een patholoog om te bevestigen dat het anale plaveiselcelcarcinomen betreft. Biotopen met enkel hooggradige dysplasie of adenocarcinoom werden geëxcludeerd. De HPV-genotypering werd uitgevoerd middels PCR-RHA op *whole tissue sections* (WTS), in



Figuur 2. 'Laser Capture Microdissection'-methode op bipten met hooggradige dysplasie, zwakke hematoxylinekleuring. Bij multipale HPV-infecties worden met een laser regio's met hooggradige dysplasie uit de bipten gesneden waarna opnieuw HPV PCR verricht wordt op deze specifieke regio's.

samenwerking met DDL Diagnostic Laboratory te Rijswijk. Wanneer er meerdere HPV-typen gevonden werden, werd gebruikgemaakt van LCM, hetgeen in figuur 2 wordt geïllustreerd. Deze methode maakt gebruik van een laser om regio's met invasieve groei uit het biopt te snijden. De PCR-RHA werd dan opnieuw verricht op meerdere regio's met invasieve groei. Met behulp van deze methode, kon bij voorstadia van anus- en cervixcarcinoom steeds een uniek oorzakelijk HPV-type worden aangetoond.^{7,8}

RESULTATEN

Er werden 57 bipten geïncludeerd; 18 van 10 hiv-negatieve mannen en vrouwen, en 39 van 20 hiv-positieve mannelijke patiënten. 78% van de bipten van de hiv-negatieve patiënten toonde een single HPV 16-infectie. Bij 22% toonde de PCR een dubbele HPV-infectie. De extra analyse na LCM toonde HPV 16 aan als oorzakelijke infectie bij deze bipten. Daarentegen toonde slechts 44% van de bipten van de hiv-positieve patiënten een single HPV-infectie, namelijk HPV 6, 11 en 16. In de overige bipten werden tot 6 verschillende HPV-typen per biopt gedetecteerd. De extra analyses na LCM toonden uiteindelijk voor ieder biopt een uniek oorzakelijk HPV-type aan, waaronder HPV 16, 18, 45, 51 en 52. HPV 16 was het causatieve type bij maar 61% van de bipten van hiv-positieve patiënten.

DISCUSSIE

Bovenstaande resultaten tonen aan dat er binnen de geanalyseerde anuscarcinomen een groot verschil bestaat in HPV-distributie tussen hiv-positieve en hiv-negatieve patiënten. In beide groepen is HPV 16 het meest voorkomende HPV-type. Bij hiv-negatieve patiënten is HPV 16 verantwoordelijk voor alle geanalyseerde anuscarcinomen, terwijl bij hiv-positieve patiënten meerdere HPV-typen (6, 11, 18, 45, 51, 52) de anuscarcinomen veroorzaken, waaronder zelfs de laagrisico HPV-typen 6 en 11. Mogelijk dat de immuunsuppressie door hiv, het laagrisico HPV-type de mogelijkheid geeft toch te ontwikkelen tot anuskanker.

De eerstekeusbehandeling van intra-anaale hooggradige dysplasie (AIN 2 en 3) is elektrocoagulatie. Deze behandeling is zowel fysiek als psychisch belastend voor de patiënt, heeft een matige slagingskans (39% complete remissie), en bovendien is er

bij 70% van de adequaat behandelde patiënten na 1,5 jaar sprake van een recidief.^{4,5} Hierbij komt de vraag naar boven of het noodzakelijk is om al deze voorstadia van anuskanker te behandelen om uiteindelijk invasieve groei te voorkomen. Indien op basis van oorzakelijke HPV-typen een voorspelling zou kunnen worden gedaan over het al dan niet onco-gen zijn van de AIN-laesies zou dit veel patiënten ontzien, aangezien bij ruim 30% van de hiv-positieve MSM hooggradige AIN gevonden wordt.⁹ Deze studie laat evidente verschillen zien in de HPV-distributie tussen hiv-positieve en hiv-negatieve patiënten, hoewel het aantal geanalyseerde bipten in dit onderzoek laag is. Binnenkort zullen op grotere schaal HPV-typeringen op anuscarcinoombipten worden uitgevoerd in samenwerking met de University of California te San Francisco. Mogelijk dat in de toekomst HPV-typeringen zinvol blijken om het risico op doorgroei tot anuscarcinoom te voorspellen.

Op dit moment zijn er drie verschillende HPV-vaccinaties op de markt. Cervarix® is een bivalent vaccin dat beschermt tegen HPV 16 en 18. In Nederland worden sinds 2009 12-13-jarige meisjes met dit middel gevaccineerd binnen het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Daarnaast bestaat er het quadrivalente vaccin, Gardasil®, dat naast bescherming tegen HPV 16 en 18 ook beschermt tegen HPV 6 en 11, de HPV-typen die condylomata accuminata veroorzaken. Het nieuwste HPV-vaccin is Gardasil 9®, een nonavalent vaccin dat bescherming biedt tegen HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58. In juni 2015 is dit vaccin door de EMA (European Medicines Agency) goedgekeurd voor marketingautorisatie binnen Europa. Het vaccin is in Nederland momenteel nog niet beschikbaar. Wanneer je de oorzakelijke HPV-genotypen uit onze studie uitzet tegen de beschikbare HPV-vaccinaties, zou de groep hiv-positieve patiënten baat hebben bij een nonavalent vaccin. 89% van deze anuscarcinomen werd namelijk veroorzaakt door een HPV-type uit dit vaccin. Daarentegen zou, op basis van onze resultaten, voor hiv-negatieve patiënten het bivalente vaccin Cervarix afdoende bescherming bieden omdat HPV 16 in deze groep als enige oorzakelijk type gevonden werd. Omdat hiv-positieve MSM het vaakst getroffen worden door anuskanker en niet meeprofiten van de HPV-immuniteit vanuit de via het RVP gevaccineerde meisjes, zou het vaccineren van jongens en mannen een uitkomst kunnen bieden in het voorkomen van anuscarcinoom.

LITERATUUR

1. www.kanker.nl
2. Zee RP van der, Richel O, Vries HJ de, et al. The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups? *Neth J Med* 2013;71:401-11.
3. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012;54:1026-34.
4. Richel O, Vries HJ de, Noesel CJM van, et al. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:346-53.
5. Siegenbeek van Heukelom ML, Richel O, Nieuwkerk PT, et al. Health-Related Quality of Life and Sexual Functioning of HIV-Positive Men Who Have Sex With Men Who are Treated for Anal Intraepithelial Neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2016; 59:42-7.
6. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *IJC* 2015;136:98-107.
7. Richel O, Quint KD, Lindeman J et al. One lesion, one virus: individual components of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men contain a single HPV type. *J Infect Dis* 2014;210:111-20.
8. Quint W, Jenkins D, Molijn A, et al. One virus, one lesion: individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol* 2012;227:62-71.
9. Richel O, Vries HJ de, Dijkgraaf MG, et al. Risk Factors for the presence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ men who have sex with men. *PLoS One* 2013;8(12).

SAMENVATTING

De incidentie van anuscarcinoom is sterk verhoogd onder hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM). Het gros van deze plaveiselcelcarcinomen wordt veroorzaakt door het Humaan Papillomavirus (HPV). Doorgaans is echter niet bekend welk oorzakelijk HPV-genotype verantwoordelijk is voor het ontstaan van het anuscarcinoom en vaak worden meerdere HPV-typen gevonden in één bipt. Het uitvoeren van een lesionale HPV-genotyperingstest verschaft inzicht in deze oorzakelijke HPV-typen. Onze studie laat een groot verschil zien in HPV-distributie in anusanker bij hiv-negatieve en hiv-positieve patiënten. Bij hiv-positieve patiënten is een brede range aan HPV-typen verantwoordelijk voor de anuscarcinomen, terwijl bij hiv-negatieve patiënten enkel HPV-16 als oorzakelijk type gevonden werd. HPV-genotypering in precursor laesies zou van betekenis kunnen zijn in het voorspellen van het ontwikkelen van anusanker. Daarnaast kan HPV-genotypering zinvol zijn bij het implementeren van HPV-vaccinaties bij de verschillende risicogroepen.

TREFWOORDEN

anuscarcinoom – HPV – hiv – plaveiselcelcarcinoom

SUMMARY

Anal cancer incidence has strongly increased in men who have sex with men (MSM). The vast majority of these squamous cell cancers is caused by the Human Papilloma Virus (HPV). However, the causative HPV-genotype responsible for the anal cancer is generally not known, and one biopsy often shows multiple HPV-infections. By means of a lesional HPV-genotyping method these causative genotypes can be detected. Our study shows a big difference in HPV-distribution in anal cancers from HIV-negative and HIV-positive patients. In HIV-negative patients, HPV-16 was the genotype responsible for all anal cancers. In contrast, in biopsies of HIV-positive patients a broad range of causative HPV-genotypes was found. HPV-genotyping in precursor lesions could be useful in the prediction of the development of anal cancer. Besides, HPV-genotyping can also be useful in the implementation process of HPV-vaccines in different risk groups.

KEYWORDS

anal cancer – HPV – HIV – squamous cell cancer

GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Behandeling van rosacea

M.M.D. van der Linden

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mireille M.D. van der Linden

E-mail: m.m.vanderlinden@amc.uva.nl

Rosacea is een bekende huidaandoening.

Prevalentiecijfers variëren sterk (van 0,1% tot 10%), naar gelang onderzochte populatie (bijvoorbeeld bezoekers van een polikliniek Dermatologie of de algemene bevolking), diagnostische criteria en geografische breedte.¹

In ons land komen mensen met rosacea doorgaans eerst bij de huisarts voordat ze bij een dermatoloog

komen. Huisartsen beschikken over genoeg informatie om een eerstekeusbehandeling in te stellen. In onze dagelijks praktijk zien wij derhalve meestal patiënten die niet of onvoldoende tevreden zijn met de door de huisarts ingestelde behandeling. Er bestaan verschillende oorzaken van therapiefalen. Het is mogelijk dat de behandeling te kort is voorgeschreven. Of dat patiënt voortijdig is gestopt, bijvoorbeeld omdat niet is uitgelegd dat effect pas na enige tijd (enkele weken) merkbaar is.

“Niets helpt, want de verschijnselen komen alsmaar terug”. Dit is een vaak gehoorde klacht. Bij uitdiepen van de anamnese blijkt de huisarts doorgaans een reguliere behandeling te hebben voorgeschreven, die ook vaak effectief was, echter niet een recidief kon voorkomen. De enige remedie is aan patiënt goed uit te leggen dat rosacea een chronische aandoening is, waarvoor alleen symptomatische therapie bestaat en dat de verschijnselen dus steeds weer terug kunnen komen. Voor de patiënt is dit soms makkelijker te accepteren als aandacht wordt geschonken aan verzorging van de huid (zelfzorg), vermijden van triggers, enzovoort. Kortom, als maatregelen die bijdragen aan voorkomen van exacerbatie en verlengen van remissie besproken worden. Hierbij moet steeds benadrukt worden dat ondanks vermijden van triggers en goede zelfzorg, rosacea zonder aanwijsbare reden kan opvlammen. Er is weinig bekend over duur van remissie en medicijnen die de remissie kunnen verlengen. Er bestaan aanwijzingen dat lokaal metronidazol remissieduur kunnen verlengen.² Een enkele studie beschrijft remissieduur van circa drie maanden.³

EVIDENCEBASED GENEESKUNDE

In evidencebased geneeskunde, geneeskunde op basis van bewijs, wordt therapiekeuze voornamelijk bepaald door de resultaten van gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken (RCTs). Evidencebased geneeskunde vormt als zodanig het beste uitgangspunt voor behandelopties. Een bewezen effectief middel werkt echter niet bij iedereen. En voor veel algemeen toegepaste behandelingen, bestaat geen of onvoldoende bewijs, vaak omdat er geen kwalitatief goed opgezette studies naar zijn verricht. Toch kunnen deze behandelingen als effectief bekend staan. Eerste- en tweedekeusbehandelingen zijn goed op te zoeken in de cochrane review en verschillende richtlijnen.⁴⁻¹⁰ Voor een dermatologisch specialist is het belangrijk om meerdere, soms niet op evidence gebaseerde alternatieven te kennen.

THERAPIEKEUZE OP BASIS VAN KLINISCH BEELD

Therapiekeus bij rosacea zal in eerste instantie gericht zijn op subtype en ernst van de aandoening. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen subtype 1: erythematoteleangiëctatische vorm, subtype 2: papulopustuleuze vorm en subtype 3: phymateuze vorm, meest rhinophyma. Patiënten kunnen verschijnselen van meer dan één subtype tegelijk verto-

nen, of in de loop van de tijd afwisselend verschijnselen van het ene dan wel van een ander subtype. De ernst van de aandoening en de voorkeur van de patiënt zullen bepalen of voor topische, en/of systemische medicijnen gekozen zal worden. Therapiekeuze kan ook plaatsvinden op basis van klachten en/of verschijnselen. Vaak staan bij een vervolgbezoek andere klachten dan bij een eerder bezoek op de voorgrond. Ook bij een eerste bezoek verdient het aanbeveling te vragen naar wat de patiënt het allerergste vindt van zijn of haar rosacea. Behandeling kan gericht plaatsvinden bij aandacht voor deze expliciete klacht van patiënt.

WELKE KLACHT STAAT BIJ PATIËNT HET MEEST OP DE VOORGROND?

Roodheid

Veel patiënten vinden het erytheem het grootste probleem. Erytheem, als onderdeel van rosacea, kan het gevolg zijn van verschillende pathofysiologische factoren.¹¹ We onderscheiden tegenwoordig *Intermitterend erytheem* en *Persisterend erytheem*. *Intermitterend erytheem* is aanwezig tijdens exacerbatie van rosacea, zowel perilesionaal (rondom papels en pustels) alsook diffuus centrofaciaal gelokaliseerd. Dergelijk erytheem is gerelateerd aan acute inflammatie.⁴ *Persisterend erytheem* daarentegen, doorgaans ook diffuus centrofaciaal zichtbaar, is het gevolg van blijvende veranderingen van oppervlakkige cutane vasculatuur, zogenoemde *fixed vascular changes*, bestaande uit verwijde en vergrote bloedvaatjes. Deze blijvende vasculaire veranderingen zijn het resultaat van herhaaldelijke inflammatoire activiteit.¹² Vaak heeft reeds behandeling met anti-inflammatoire medicijnen plaatsgevonden, met goed effect op papels, pustels en inflammatoire roodheid. Wat resteert is het *persisterend erytheem* als gevolg van blijvende vasculaire veranderingen. Het enige medicament dat geregistreerd is voor behandeling van erytheem bij rosacea is brimonidine 0,3% gel, dat selectieve alfa 2-adrenerge capaciteit heeft en door middel van tijdelijke vaatvernauwing vermindering van diffuse roodheid geeft. Voor een goed resultaat moet patiënt de gel gelijkmatig uitsmeren.¹³⁻¹⁷ Flitslamp (IPL) en LASER-therapie geven beperkte verbetering van diffuse roodheid en vaak zeer goede verbetering van teleangiëctasieën.^{4,18} Tot slot moet benadrukt worden dat vermijden van triggers belangrijk is om opvlammen van rosacea (voor zover mogelijk) te voorkomen.

Flushing

Een andere moeilijk te behandelen klacht is *flushing* (opvliegers). Flushing is het fenomeen dat de gezichtshuid rood en warm wordt en dat dit minstens tien minuten aanhoudt. Er bestaan geen evidencebased therapieën voor dit symptoom. Behandeling met een bètablokker zoals propranolol kan hypotensie en bradycardie als bijwerking vertonen. Dit zou minder het geval zijn met carvedilol, een bètablokker met tevens antioxidatieve activiteit, te beginnen met 2-3 daags 3,125 mg,

eventueel ophogen na een week tot 2-3 daags 6.250 mg. Uit eigen ervaring is gebleken dat sommige patiënten hierdoor minder frequente en minder heftige flushes ervaren. Het effect moet binnen drie weken merkbaar zijn.^{19,20}

De eerder voorgeschreven antibiotica (meestal doxycycline) werkten niet, of gaven te veel bijwerkingen, of zijn gecontra-indiceerd vanwege zwangerschap of andere medicijnen, of lokten een allergische reactie uit.

Voor de hierna genoemde antibiotica bestaat onvoldoende of beperkte evidence. Echter in de dagelijkse praktijk gebruikt als alternatief in bovengenoemde gevallen, blijken ze toch soms effectief in het onderdrukken van de rosacea. Antibiotica met inflammatoire werking zijn bijvoorbeeld: minocycline 100 mg of 50 mg per dag, erythromycine 250-1000 mg per dag (toegestaan tijdens zwangerschap), azitromycine 500 mg 3x per week, metronidazol 2x daags 250 mg.^{6,10}

NB. Indien antibiotica onvoldoende helpen, kan therapie met isotretinoïne 0,3 mg/kg lichaamsgewicht, gedurende 3 maanden, overwogen worden.^{4,5,10} Niet evidencebased, maar in de praktijk toch soms effectief gebleken: lagere doses dan 0,3 mg/kg lichaamsgewicht, voor langer dan 3 maanden, indien bijwerkingen te veel op de voorgrond staan.^{10,21}

“Ik wil geen medicijnen slikken”

Metronidazol als topisch medicijn was vaak al geprobeerd en werd als niet of onvoldoende effectief ervaren. Behandeling met azelaïnezuurcrème gaf vaak te veel branderigheid.

NB: Therapietrouw kan verbeteren indien uitgelegd wordt dat branderigheid vaak vermindert na één tot enkele weken. Een nieuw medicament: ivermectine 1% crème is veelbelovend en hoeft maar 1x daags gebruikt te worden. Er bestaat *high quality evidence* voor effectiviteit (inclusief verlenging van remissieduur) en veiligheid.^{22,24}

In geval van matig ernstige tot ernstige rosacea papulopustulosa leert de eigen ervaring dat behandeling met combinatie benzoylperoxide 5%/clindamycine 1% vaak effectief is. Dit medicijn kan ook tijdens de zwangerschap toegepast worden. Na acht weken is het wenselijk om over te gaan op benzoylperoxide in plaats van een combinatiepreparaat om continue lokale antibiotische therapie (bevordert bacteriële resistentie) te vermijden.²⁵

“Ik weet niet hoe ik mijn huid moet verzorgen”

Bij rosacea is de barrierefunctie van de epidermis verstoord. Er bestaan op theoretische gronden aanwijzingen dat goede huidverzorging een gunstig effect heeft op het beloop van rosacea. Goede zelfzorg omvat ten minste dagelijks schoonmaken van de huid met een mild reinigingsmiddel en gebruik van een hydraterende dagcrème, zo mogelijk met een SPF ≥ 15 (in de lente en zomer), tegen zowel UVA als UVB.⁸

TAKE HOME MESSAGE

In de dagelijkse praktijk zal therapiekeuze uit moeten gaan van een combinatie van evidence-based behandelopties, inclusief adviezen over zelfzorg en vermijden van triggers, alsook klinische ervaring van de behandelaar en voorkeur van de patiënt.⁸

LITERATUUR

1. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(6 Suppl 1):S27-35.
2. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatology* 1998;134:679-83.
3. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, et al. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol* 2013;169:555-62.
4. Zuuren EJ van, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:Cdoo3262.
5. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea. *Cutis* 2014;93:134-8.
6. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 3: a status report on systemic therapies. *Cutis* 2014;93:18-28.
7. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 2: a status report on topical agents. *Cutis* 2013;92:277-84.
8. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 1: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care. *Cutis* 2013;92:234-40.
9. Del Rosso JQ, Gallo RL, Kircik L, Thiboutot D, Baldwin HE, Cohen D. Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? The primary role, clinical relevance, and therapeutic correlations of abnormal innate immune response in rosacea-prone skin. *J Drugs Dermatol* 2012;11:694-700.
10. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, et al. Rosacea - S1 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:768-80.
11. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial Erythema of Rosacea - Aetiology, Different Pathophysiologies and Treatment Options. *Acta Dermatol Venereol* 2015 Dec 30. Epub ahead of print.
12. Del Rosso JQ. Management of facial erythema of rosacea: what is the role of topical alpha-adrenergic receptor agonist therapy? *J Am Acad Dermatol* 2013;69(6 Suppl 1):S44-S56.
13. Fowler J, Jr., Jackson M, Moore A, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol* 2013;12:650-6.
14. Fowler J, Jarratt M, Moore A, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol* 2012;166:633-41.

15. Fowler J, Tan J, Jackson JM, et al. Treatment of facial erythema in patients with rosacea with topical brimonidine tartrate: correlation of patient satisfaction with standard clinical endpoints of improvement of facial erythema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(3):474-81.

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

SAMENVATTING

Niet alle patiënten reageren goed op eerste- of tweede-keustherapieën, zoals die beschreven staan in richtlijnen. Vaak is geen oorzaak voor therapiefalen aan te geven. Van een dermatoloog mag verwacht worden dat deze naast evidencebased medicatie, kennis heeft over alternatieve behandelopties om bij patiënten met een hardnekkige rosacea verbetering van hun ziekte te bereiken (door vermindering van klachten en verschijnselen en verlenging van remissieduur) en daarmee tevredenheid en kwaliteit van leven van patiënt te verhogen.

TREFWOORDEN

rosaceabehandeling – dagelijkse praktijk

SUMMARY

Not all patients respond well to first or second choice therapies as described in official guidelines. Often we do not know the cause of treatment failure. A dermatologist should not only have knowledge about evidence based medicine but also about alternative treatment options for patients with a persistent rosacea to improve their condition (by reducing signs and symptoms and prolonging disease remission) and thus increasing patient satisfaction and quality of life.

KEYWORDS

rosacea-treatment – daily clinical practice

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Moeilijke rosacea

A.R. van Ratingen¹, M.A. Middelkamp Hup², M.M.D. van der Linden²

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

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Anne van Ratingen

E-mail: a.r.vanratingen@amc.uva.nl

Meestal is rosacea goed te behandelen. Sommige patiënten met hardnekkige klachten vertonen speciale kenmerken, bijvoorbeeld jonge leeftijd (kinderen) of 'neurogene' klachten, en soms is er sprake van een complicatie van rosacea.

Aan de hand van drie casus zal ik deze groepen en hun speciale benadering bespreken.

CASUS 1

Het betreft een vrouw van 51 jaar, door de huisarts verwezen vanwege rosacea. Haar klachten waren twee jaar geleden begonnen met aanvallen van roodheid en branderigheid, eerst alleen op de wangen, inmiddels over het hele gezicht. Ze werden getriggerd door wind, niet door zonexpositie of voeding. Tevens had patiënte last van droge ogen en een 'zandkorrelgevoel'. Metronidazol 1% crème

brandde te veel en patiënte smeerde alleen koelzalf. Patiënte gebruikte zo nodig oxazepam. Ze had geen gewrichtsklachten en geen raynaudklachten. Vanwege de pijnklachten was patiënte reeds bij een neuroloog geweest, die geen verklaring had gevonden.

Bij dermatologisch onderzoek werden erytheem van de wangen en enkele teleangiëctasieën gezien. De diagnose rosacea werd gesteld op grond van klinisch beeld en anamnese. Aanvullend laboratoriumonderzoek ter uitsluiting van systemische lupus erythematosus (SLE) (ANA's en ENA) bleek negatief.

Er werd gedacht aan neurogene rosacea vanwege de overmatige branderigheid en pijn die niet overeenkwamen met de ernst van de huidafwijkingen. Er werd carbamazepine (dosering onbekend) voorgeschreven door de huisarts. Helaas had dit na vier weken gebruik geen enkel effect. Patiënte is daarna niet meer op controle verschenen.

Bespreking

Neurogene rosacea is geen erkend subtype of variant van rosacea. Enkele casereports beschrijven hoe deze rosacea zich doorgaans presenteert: met erytheem en branderigheid, die niet in verhouding staan tot het klinisch beeld.¹⁻⁴ Vaak worden de klachten verergerd door warmte en inspanning. Patiënten ondervinden verlichting door het aanbrengen van ijs

of het koelen door middel van een ventilator.¹ Meestal hebben deze patiënten daarnaast ook een neurologische of psychiatrische aandoening, zoals complex regionaal pijnsyndroom, essentiële tremor, depressie en obsessieve compulsieve stoornis.¹

De pathofysiologie van rosacea is zeer complex, waarbij zowel een versterkte aangeboren immuunrespons als neurovasculaire ontregeling een rol spelen.² Mogelijk dat bij neurogene rosacea neurovasculaire ontregeling meer op de voorgrond staat dan inflammatie.²

De behandeling is gericht op het bestrijden van de pijn door middel van medicijnen die bij neuropathische pijn worden gebruikt zoals gabapentine, duloxetine, pregabaline en tricyclische antidepressiva.¹ Soms zijn topische middelen zoals capsaïne crème werkzaam. Eén casereport beschrijft hoe endoscopische thoracale sympathectomie, een minimaal invasieve chirurgische ingreep, effectief kan zijn.³

CASUS 2

Het betreft een 7-jarig, Marokkaans meisje dat sinds een jaar last had van niet-jeukende puistjes in het gelaat. Aanvankelijk alleen rond de mond, later ook op de wangen en perinasaal. De laatste weken namen de puistjes in aantal toe. Daarnaast had ze sinds enkele dagen ook zwelling en irritatie van het linker oog. Er waren geen visusklachten en geen fotofobie. Door de huisarts voorgeschreven antimycotische en corticosteroïdcrème bleken niet effectief. Via een dermatoloog elders kreeg ze kortdurend erythromycine systemisch (dosering onbekend), dat verbetering van de klachten gaf, maar bij het staken ervan kwamen de klachten terug. Ten tijde van het consult smeerde moeder alleen tacrolimus 0,03% zalf. Er waren geen uitlokkende factoren zoals zon-expositie en voeding. De huidafwijkingen kwamen niet in de familie voor.

Bij dermatologisch onderzoek werden rondom de mond, perinasaal en op de wangen multipele monomorphe miliaire erythemateuze papels en pustels gezien. Het linkeronderooglid liet enige zwelling zien met roodheid van de conjunctiva.

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan granulomateuze rosacea met keratitis, granulomateuze dermatitis perioralis en periorbitalis of sarcoïdose. Aangezien er histologisch moeilijk onderscheid te maken is tussen deze diagnoses werd er geen biopsie afgenomen. Het feit dat er ook oogklachten bestaan, wees in de richting van rosacea.

Er werd gestart met metronidazol 2dd 260 mg suspensie (28 mg/kg) i.c.m. metronidazol 1% crème 1dd en koelzalf zonder rozenolie 1dd. De oogarts stelde een forse meiboomklierdysfunctie vast, die kon passen bij rosacea en schreef warme kompressen 2dd en dexamethason/tobramycine oogdruppels 3dd voor.

De orale metronidazol was voor enkele maanden voorgeschreven, maar moeder had slechts voor een maand van de apotheek meegekregen en was daarna met de therapie gestopt. De ingestelde therapie

sloeg goed aan, maar een maand na stoppen namen de klachten toch weer toe. Er is toen gekozen voor opnieuw systemische behandeling, ditmaal met claritromycine 2dd 200 mg gedurende vier maanden. Na zes weken werd verbetering gezien; er waren geen pustels meer, wel nog enkele papeltjes en mild erytheem. Na vier maanden waren er nog slechts enkele erythemateuze maculae en miliaire litteken-tjes (skin pitting) te zien, waarna besloten is de claritromycine te halveren naar 2dd 100 mg gedurende twee maanden en later naar 1dd 50 mg gedurende een maand. Daarbij gebruikte patiënte nog tacrolimus 0,03% zalf en koelzalf 1dd. De klachten waren hierna volledig in remissie waarna geadviseerd werd metronidazol 1% crème 1dd en tacrolimus 0,03% zalf 1dd als onderhoud te continueren. Tot op heden is patiënte klachtenvrij.

Bespreking

Rosacea bij kinderen komt voor in drie subtypes: erythematoteleangiëctatische, papulopustuleuze en oculaire. Het phymateuze subtype komt bij kinderen niet voor.⁵ Wel is een granulomateuze variant beschreven, waarbij littekenvorming (skin pitting) kan optreden.⁶

Oculaire klachten zoals fotofobie en een corpus alienum gevoel treden soms eerder op dan de cutane klachten.⁵ Aandoeningen als blefaritis, meibomianitis, chalazia, episcleritis, iritis en cornea ulceratie worden beschreven en soms kan zelfs littekenvorming van de cornea ontstaan.⁶ Sommige auteurs adviseren om kinderen met cutane rosacea preventief te verwijzen naar de oogarts.⁷

Vaak is er sprake van een positieve familie anamnese.⁵

De differentiële diagnose bij kinderen met faciaal erytheem en/of puistjes vormt een uitdaging. De meest belangrijke diagnoses zijn:⁵

- *Steroïd induced rosacea*, waarbij na langdurig gebruik van topische corticosteroïden in het gelaat, een monomorf beeld van papulopustels op de oogleden en op het laterale deel van het gezicht ontstaat.
- *Granulomateuze periorificiële dermatitis*, ook wel *facial Afro-Caribbean childhood eruption* (FACE) genoemd, wordt meestal gezien bij prepuberale kinderen met een donkerder huidtype. Het klinisch beeld bestaat uit roze tot geelbruine monomorphe papels, perioraal, perinasaal en perioculair. De aandoening geneest spontaan.
- *Dermatitis perioralis*, bestaande uit kleine papulopustels rondom de mond, kan bij kinderen erg lijken op rosacea. Er worden echter geen teleangiectasieën gezien en er zijn geen oculaire klachten.
- *Sarcoïdose* kan vergelijkbare roodbruine papeltjes geven, maar komt ook op andere lichaamsdelen zoals de hals en de romp voor. Daarnaast kunnen andere organen aangedaan zijn en kunnen laboratoriumafwijkingen worden gevonden (ACE verhoogd).
- *Malar rash* van SLE kan lijken op het erytheem van rosacea, echter bij SLE zijn er ook afwijkende

gen in het bloed en systemische klachten zoals gewrichtsklachten.

- *Acne vulgaris* bij kinderen kan qua papels en pustels lijken op rosacea, echter worden er geen teleangiëctasieën, flushing of oogklachten gezien. Daarnaast komen bij acne comedonen voor.
- *Demodex folliculitis* kan lijken op rosacea, maar is bij immuuncompetente kinderen zeer zeldzaam, en er worden geen teleangiëctasieën, geen flushing of oogklachten gezien.

De behandeling van rosacea bij kinderen is vergelijkbaar met die bij volwassenen. Zonprotectie en het vermijden van triggers (warmte, pittig eten) zijn vanzelfsprekend. Metronidazol 0,75-1% crème kan erytheem, papels en pustels verminderen. Ook azelaïnezuur 15-20% crème is een optie, echter deze geeft vaak irritatie. Daarnaast worden benzoylperoxide 5% gel, tretinoïne 0,05% crème, erythromycine 2% en clindamycine 1% oplossing beschreven als effectieve therapieën bij inflammatoire laesies. Bij matig ernstige tot ernstige rosacea of bij onvoldoende effect van topische behandeling is systemische therapie, meestal voor minimaal 6 tot 12 weken, geïndiceerd. Vanaf de leeftijd van 12 jaar (alleen als er geen therapeutisch alternatief is mag het vanaf 8 jaar) kunnen tetracyclines (doxycycline 40-100 mg/dag, minocycline 50-100 mg/dag, tetracycline 250-500 mg/dag) worden toegepast. Onder de 8 jaar kunnen erythromycine 30-50 mg/kg/dag, claritromycine 15 mg/kg/dag, azitromycine 5-10 mg/kg/dag en metronidazol 30 mg/kg/dag worden voorgeschreven.⁵ Hoewel metronidazol waarschijnlijk potenter is, wordt in mildere gevallen bij voorkeur gestart met erythromycine of claritromycine gezien het gunstigere bijwerkingenprofiel.

Wat betreft de oculaire rosacea is ooglidhygiëne met warme kompressen het belangrijkste. Daarnaast kunnen erythromycine druppels en soms systemische antibiotica worden gegeven.⁶ Ook worden ciclosporine A druppels beschreven als effectieve therapie.⁷

Rosacea bij kinderen is zeldzaam maar wordt mogelijk ondergerapporteerd omdat het niet herkend wordt. De behandeling is vergelijkbaar met die bij volwassenen. Vraag bij cutane rosacea altijd naar oculaire klachten en verwijs zo nodig naar een oogarts.

CASUS 3

Het betreft een 60-jarige mannelijke, niet-praktiserende huisarts, met sinds ruim een jaar klachten van rode plekken en zwelling ter plaatse van de jukbeenderen en rondom de ogen. De klachten nemen langzaam toe. Behandelingen met metronidazol 1% crème en tacrolimus 0,1% zalf, alsook isotretinoïne en doxycycline gedurende zes weken hadden geen effect. Sinds drie weken had hij zichzelf azitromycine 500 mg 3x per week voorgeschreven met mogelijk enig effect. Warm douchen en gekruid voedsel verergerden de huidafwijkingen. Hij had geen oogklachten.

Patiënt gebruikte verschillende medicamenten voor zijn diabetes mellitus en hypertensie.

Bij dermatologisch onderzoek werd rechts naast de neus een onscherp begrensde erythemateuze plaque gezien en oedeem rondom het rechteroog. Op de kin, in de baardstreek, lateraal op de rechterwang en op het voorhoofd werden kleinere erythemateuze plaques gezien.

In de differentiële diagnose stonden de ziekte van Morbihan, de ziekte van Jessner, granulomateuze rosacea, sarcoidose, dermatomyositis, lupus erythematosus, ruimte-innemend proces van de orbita en schildklierlijden.

Screenend laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien (normaal TSH, CK; ANA afwezig). Ook een MRI van het aangezicht was niet afwijkend.

Een biopsie van de rechterwang liet een forse granulomateuze dermatitis met folliculitis zien, in aanwezigheid van *Demodex folliculorum* en uitgesproken oedeem in de oppervlakkige dermis met uitgezette lymfvaten (D2-40-kleuring), het best passend bij de ziekte van Morbihan. Ook een revisie van een eerder afgenomen biopsie in 2014 paste bij de diagnose ziekte van Morbihan. Contactallergologisch onderzoek zal nog worden verricht.

Op grond van bovenstaande werd de diagnose ziekte van Morbihan gesteld, mogelijk als complicatie van rosacea. Gezien er al enige verbetering te zien was na start van de azitromycine, werd besloten deze behandeling meerdere maanden voort te zetten. Mede vanwege ontstane jeukklachten werd ketotifen 2 dd 1 mg toegevoegd. Hiermee werd weliswaar een acceptabele situatie bereikt, stoppen gaf echter snel weer zwelling, zodat patiënt nu al langer dan een jaar azitromycine slikt. Minderen of stoppen zal eerderdaags overwogen worden.

Bespreking

De ziekte van Morbihan werd voor het eerst beschreven in 1957 als een chronisch persisterend erytheem en (non-pitting) oedeem van het bovenste gedeelte van het gelaat, meestal periorbitaal, voorhoofd, glabella, neus en wangen.⁸

Patiënten krijgen ontsierende veranderingen van de gelaatscontouren en soms zelfs ptosis.⁹

Voor de differentiële diagnose kan worden gedacht aan rosacea, dermatomyositis, SLE, melkersson-rosenthalsyndroom, sarcoidose, orofaciale granulomatosis, maligne RIP, schildklierlijden, angio-oedeem, chronische contactdermatitis.¹⁰

Over het algemeen wordt de ziekte van Morbihan gezien als een late complicatie van rosacea of acne, echter sommige auteurs spreken over een op zichzelf staande entiteit.¹⁰ Aangezien er geen specifieke diagnostische criteria bestaan, wordt de diagnose per exclusionem gesteld. Het histologisch beeld laat een chronisch inflammatoir infiltraat zien met elastose, fibrose, verwijding van de lymfevaten en dermaal oedeem.¹¹ Soms worden mestcellen gezien. Het klinisch beeld van morbus Morbihan is het resultaat van een onbalans tussen lymfeproductie en drainage.⁹ Enerzijds wordt gesuggereerd dat een chronische inflammatie leidt tot destructie van

elastine rondom de vaten waardoor transsudatie optreedt, anderzijds zou formatie van perilymfatische epitheloïdecgranulomen rondom de lymfevaten, beschadiging van lymfevaten en lumenobstructie veroorzaken.¹¹ In één studie wordt gesuggereerd dat het herhaaldelijk voorkomen van immunologische contacturticaria (ICU) in het gelaat een rol kan spelen in het ontstaan van de ziekte van Morbihan.¹⁰ Op grond van de differentiële diagnose kan aanvullend bloedonderzoek worden verricht (bloedbeeld, BSE, CRP, totaal eiwit, albumine, lever- en nierfuncties, TSH, ANA, CK, ACE, lysozym, C3 en C4), eventueel een MRI worden aangevraagd en plakproeven worden verricht.

De behandeling is moeizaam. In casereports worden verschillende behandelingen besproken met wisselend effect. Onder andere langdurige behandeling met orale tetracyclines (doxycycline 100-200 mg/dag, minocycline 100 mg/dag), eventueel i.c.m. prednison of isotretinoïne (10-20 mg 1dd) 3-6 maanden eventueel i.c.m. ketotifen 2dd 1 mg, triamcinolon injecties, of systemische corticosteroiden (prednison 20-60 mg/dag, 2-6 weken), of thalidomide, alsook excisie of debulking, CO₂-laser en blefaroplastiek, worden beschreven.^{11, 12}

Het is belangrijk de diagnose ziekte van Morbihan tijdig te stellen, omdat een vroege behandeling waarschijnlijk betere resultaten oplevert.

LITERATUUR

- Scharschmidt TC, et al. Neurogenic rosacea: a distinct clinical subtype requiring a modified approach to treatment. *Arch Dermatol* 2011;147:123-6.
- Steinhoff M, et al. Facial Erythema of Rosacea - Aetiology, Different Pathophysiologies and Treatment Options. *Acta Derm Venereol* 2015 Dec 30.
- Schram AM, et al. Neurogenic rosacea treated with endoscopic thoracic sympathectomy. *Arch Dermatol* 2012;148:270-1.
- Parkins GJ, et al. Neurogenic rosacea: an uncommon and poorly recognized entity? *Clin Exp Dermatol* 2015;40:930-1.
- Kroshinsky D, et al. Pediatric rosacea. *Dermatol Ther* 2006;19:196-201.
- Chamaillard M et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol* 2008;144:167-171.
- Potz-Biedermann C, et al. Ophthalmic rosacea: case report in a child and treatment recommendations. *Pediatr Dermatol* 2014;32:522-5.
- Degos R, et al. Nouveau cas d'oedème érythémateux facial chronique. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1973;80:257.
- Smith LA, et al. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of morbihan disease. *Arch Dermatol* 2012;148:1395-8.
- Wohlrab J, et al. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus morbihan): Evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:595-602.
- Ranu H, et al. Successful treatment of Morbihan's disease with oral prednisolone and doxycycline. *Dermatol Ther* 2010;23:682-5.
- Balakirski G, et al. Morbus Morbihan als Sonderform der Rosazea, Einblick in die Pathogenese und neue Therapieoptionen. *Hautarzt* 2013;64:884-6.

SAMENVATTING

Neurogene rosacea is een niet-erkende subgroep van rosacea, waarbij er een discrepantie bestaat tussen de klinische verschijnselen en de klachten van patiënt. De behandeling bestaat uit medicijnen die bij neuropathische pijn worden voorgeschreven.

Rosacea bij kinderen is zeldzaam maar wordt mogelijk ondergerapporteerd omdat het vaak niet als zodanig wordt herkend. Bij een groot deel van de kinderen treden ook oculaire klachten op. Verwijzing naar een oogarts dient 'laagdrempelig' plaats te vinden.

De ziekte van Morbihan bestaat uit chronisch persistent erytheem en (non-pitting) oedeem van het bovenste gedeelte van het gelaat. Het kan primair ontstaan of als een complicatie van rosacea of acne. Histologisch onderzoek, bloedonderzoek en beeldvormend onderzoek kunnen andere differentiële diagnoses uitsluiten. Anti-inflammatoire therapie of chirurgisch ingrijpen zijn mogelijke therapeutische opties.

TREFWOORDEN

rosacea – neurogeen – kinderen – Morbihan

SUMMARY

Neurogenic rosacea is an under recognized sub-group of rosacea. There is a discrepancy between the clinical signs and symptoms of a patient. The treatment is different from the conventional anti-inflammatory therapy and comprises anticonvulsants and other drugs prescribed for neuropathic pain.

Childhood rosacea is rare, but may be under reported. Most of the children also have ocular symptoms, that sometimes present earlier than the skin manifestations. Referral to an ophthalmologist may be necessary. Morbihan's disease consists of chronic persistent erythema and edema (non-pitting) of the upper part of the face. It may be primary or be a complication of rosacea or acne. By means of histological examination, blood tests and imaging test other disorders included in the differential diagnoses should be excluded. Anti-inflammatory therapy or surgical intervention are possible therapeutic options.

KEYWORDS

rosacea – neurogenic – childhood – Morbihan

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Plaquevorm hidradenitis suppurativa

J.R. Mekkes¹, D.C. van Rappard², M.V. Starink¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Jan R. Mekkes

E-mail: j.r.mekkes@amc.uva.nl

Hidradenitis suppurativa (HS) is meestal gelokaliseerd in de plooien (oksels, liezen, onder de borsten) of op de billen, en de kenmerkende afwijkingen zijn nodi, abcessen, fistels (fistelopeningen en subcutane strengen), littekenvorming, contracturen, en pustels. Maar er bestaat ook een variant die de vorm aanneemt van plaques. Deze plaquevorm wijkt af van de normale presentatie van HS en beperkt zich niet tot de plooien maar is juist vaak gelokaliseerd op de romp of op de extremiteiten.

Klinisch ziet men paarse plaques omgeven door een erythemateuze rand (figuur 1). De plaques worden veroorzaakt door een ontstekingsinfiltraat dat zich concentreert rond de haarfollikels. Aan de randen ontstaan perifolliculaire pustels, die conflueren in een abcederende ontsteking met veel pusvorming (suppuratief). Het ontstekingsinfiltraat vernietigt uiteindelijk de haarfollikels compleet en ook grotendeels de epidermis en dermis tot ongeveer 3-8 mm diepte. Aan de randen breiden deze plaques zich langzaam uit met een actieve ontstoken rand; centraal treedt genezing op, het centrum wordt weer volledig geëpithelialiseerd maar op een niveau onder de haarfollikels, met plaatselijk nog cribiforme resten van de originele epidermis (figuur 2). Omdat bij deze plaquevorm HS de haarfollikels volledig verwoest worden, kan het niet nog een keer optreden in hetzelfde gebied. De plaques kunnen wel voortwoekeren over een groot oppervlak. De plaques laten littekens achter die eruit zien alsof er een deroofingprocedure heeft plaatsgevonden, verzonken littekens bekleed met atrofische en haarloze epidermis.

De plaquevorm HS werd gezien bij circa 1% van de patiënten met matige tot ernstige HS die zijn doorverwezen naar de poli Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum.¹ Dit is een geselecteerde populatie, het is niet bekend of dit percentage representatief is voor de hele populatie



Figuur 1. Plaquevorm hidradenitis suppurativa met pustels aan de randen, langzaam uitbreidend.



Figuur 2. Plaquevorm hidradenitis suppurativa met centrale genezing en cribiforme resten van de originele epidermis.

patiënten met HS. Ook in de andere centra waar veel HS-patiënten worden gezien is deze bijzondere plaquevorm opgemerkt. In het Erasmus MC in Rotterdam worden het 'beefy plaques' genoemd.

De plaquevorm HS is ook in enkele casereports beschreven, maar onder verschillende namen zoals pyoderma vegetans of superficial pyoderma gangrenosum (PG).² Er zijn ook casereports verschenen waarin de plaquevorm HS (ons inziens ten onrechte) wordt beschouwd als PG.^{3,4}

Plaquevorm HS kan lijken op PG, maar er zijn duidelijke verschillen (zie tabel 1). Bij PG is er een

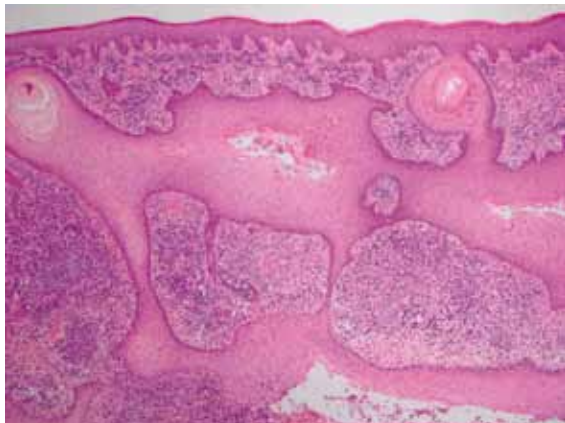
ulcus aanwezig met een opgeworpen rand, meestal snel progressief. Bij plaquevorm HS ontbreekt de ulceratie. Ook is de uitbreiding langzamer dan bij PG, maar het breidt wel degelijk langzaam uit. Histologisch is het onderscheid goed te maken, mits de patholoog voorzien wordt van een goede DD, want bij de plaquevorm HS worden heel duidelijk de subepidermale velden epitheel en de fistels omgeven door inflammatie aangetroffen (figuur 3 en 4).

Bij bestudering van de klinische foto's in case-reports die een associatie tussen HS en PG beschrijven valt op dat er veel patiënten met plaquevorm HS tussen zitten. Vilar-Alejo et al. beschreven een patiënt met plaquevorm HS maar noemden het pyoderma vegetans.² Braun-Falco et al. en Marzano et al. beschrijven meerdere HS-patiënten met plaquevorm HS, maar zij noemen het pyoderma gangrenosum en verzinnen vervolgens ook acroniemen zoals PASH-syndroom (pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis) en PAPASH-syndroom (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis) om de combinatie te beschrijven.^{3,4} Dit is verwarrend, op basis van de verkeerde klinische diagnose wordt de literatuur op deze manier vervuild met niet-bestaande syndromen.

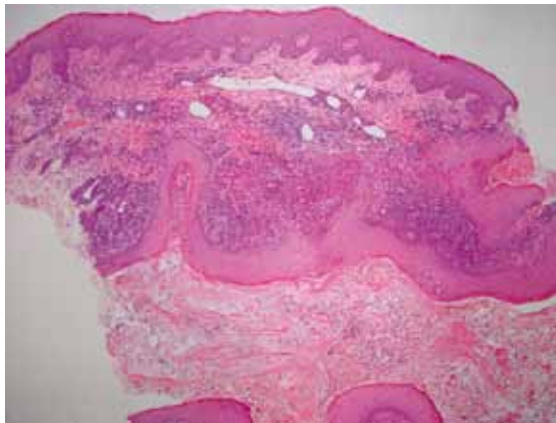
Tabel 1. Verschillen tussen pyoderma gangrenosum en plaquevorm hidradenitis suppurativa.

Pyoderma gangrenosum	Plaque-vorm HS
ulcera met opgeworpen rand	geen ulcera
snel progressief	langzaam progressief
diep	oppervlakkig
geen epitheelresten of fistels	velden van epitheel en
verergert door chirurgisch ingrijpen	fistels subepidermaal
zeldzaam	geneest na deroofing
	frequent

De combinatie van HS en PG bestaat echter wel degelijk.⁵ In de caseseries die beschreven zijn, zitten naast HS-patiënten met plaquevorm HS ook enkele HS-patiënten met echte PG ulcera. Dat is ook niet verwonderlijk want HS komt vaak voor, naar schatting zelfs bij 1% van de bevolking. Een bekende combinatie van PG en HS is het PAPA-syndroom (pyogenic arthritis, PG, acne).^{6,7} Dit syndroom wordt gerekend tot de auto-inflammatoire syndromen en berust op een afwijking in het gen dat codeert voor PSTPIP1 (proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1). PSTPIP1 is een cytoskeleton-associated protein dat voorkomt in leukocyten, lymfocyten en andere cellen van het immuunsysteem. PSTPIP1 bindt aan pyrine, een eiwit dat een rol speelt in familial Mediterranean fever (FMF).



Figuur 3. Histologie van plaquevorm HS (40x). Uitgebreide velden van epitheel subepidermaal.



Figuur 4. Histologie van plaquevorm HS (40x). Fistels in de diepte omgeven door ontstekingsinfiltraat.



Figuur 5. Plaquevorm HS in de acute ontstekingsfase.



Figuur 6. Plaquevorm HS na behandeling met infliximab.

Pyrene heeft een centrale rol in het inflammasoom. Het inflammasoom is een term die wordt gebruikt voor een grote groep samenwerkende eiwitten die onderdeel zijn van het innate immuunsysteem. Bij activatie van het inflammasoom ontstaat onder andere productie van het pro-inflammatoire cytokine interleukine 1-beta (IL-1β). Bij een PSTPIP1-mutatie ontstaat overproductie van IL-1β. Dit mechanisme speelt een rol bij FMF en ook bij het PAPA-syndroom. Anakinra (IL1-receptorantagonist) werkt bij zowel FMF als PAPA.⁸ Mogelijk is anakinra ook effectief bij sommige varianten van PG, Crohn, of HS, maar dat moet nog blijken uit onderzoek.

BEHANDELING VAN PLAQUEVORM HS

Vanwege de relatieve zeldzaamheid en onbekendheid van het beeld is er nog niet veel over behandeling gepubliceerd. De patiënten uit het AMC werden behandeld (figuur 5 en 6) met combinaties van antibiotica (clindamycine, clindamycine + rifampicine, amoxicilline-clavulaanzuur), anti-inflammatoire therapie (prednison, infliximab, adalimumab, clobetasolpropionaat 0,05% crème) en deroofing onder lokale verdoving.

LITERATUUR

1. Rappard DC van, Starink MV, Wal AC van der, Rie MA de, Mekkes JR. Four cases of plaque form hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 [Epub ahead of print].
2. Vilar-Alejo J, Dehesa L, Rosa-del Rey P de la, et al. SAPHO syndrome with unusual cutaneous manifestations treated successfully with etanercept. *Acta Derm Venereol* 2010;90:531-32.
3. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) - a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:409-15.
4. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol* 2013;149:762-64.
5. Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, Maurer T, Shinkai K, Leslie KS. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Arch Dermatol* 2010;146:1265-70.
6. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:611-15.
7. Hong JB, Su YN, Chiu HC. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome): report of a sporadic case without an identifiable mutation in the CD2BP1 gene. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:533-35.
8. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol* 2009;161:1199-1201.

SAMENVATTING

Bij hidradenitis suppurativa (HS) ziet men meestal nodi, abcessen, pustels, fistels, en littekens in de plooien, maar er bestaat ook een vorm waarbij paarse plaques ontstaan, vaak gelokaliseerd op de romp of extremiteiten. Deze plaquevorm HS komt bij circa 1% van de patiënten voor en lijkt op pyoderma gangrenosum. De behandeling bestaat uit deroofing in combinatie met antibiotica en anti-inflammatoire therapie.

TREFWOORDEN

plaquevorm HS - hidradenitis suppurativa - deroofing

SUMMARY

Patients with hidradenitis suppurativa usually have nodules, abscesses, pustules, fistula, and scars in the inverse areas, but a clinical variant exists consisting of inflammatory purple plaques, usually localized on the trunk or extremities. This plaque form hidradenitis suppurativa occurs in approximately 1% of the patients, and resembles pyoderma gangrenosum. It can be treated with deroofing in combination with antibiotics and anti-inflammatory therapy.

KEYWORDS

plaque form HS - hidradenitis suppurativa - deroofing

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Classificatie van vaatlaesies, de ISSVA-classificatie

J.H. Sillevius Smitt¹, M.A. Middelkamp Hup¹, mede namens het AVA-team van het AMC²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

² AVA-team (aangeboren vaatafwijkingen) van het AMC bestaat uit: prof. Dr. C.M.A.M. van der Horst (plastisch chirurg), prof. dr. J.A. Reekers (interventieradioloog), dr. M.J.W. Koelemay (vaatchirurg), dr. J.H. Sillevius Smitt en dr. M.A. Middelkamp Hup (beiden dermatoloog)

Correspondentieadres:

J. Henk Sillevius Smitt

E-mail: j.h.sillevismitt@amc.uva.nl

Veel vaat tumoren en vaat malformaties kunnen op basis van hun klinisch beeld (anamnese en lichamelijk onderzoek) herkend en gediagnosticeerd worden. Bij onzekerheid, of in het kader van een therapeutische interventie, is aanvullend onderzoek in de vorm van histopathologie of MRI noodzakelijk, dit laatste met name voorafgaand aan een eventuele therapeutische interventie bij een vasculaire malformatie. Als er echter zekerheid is over de diagnose 'vaat malformatie' en er geen verdere invasieve behandeling is geïndiceerd, is ook verdere diagnostiek niet noodzakelijk. Veel patiënten zijn al geholpen met alleen meer duidelijkheid over hun probleem. Preventieve invasieve behandeling van vaat malformaties, zonder klachten, is over het algemeen zinloos.

Heel lang is er verwarring geweest over de nomenclatuur en classificatie van vaat laesies. Gelukkig is hier verandering in gekomen. Hierbij speelden Mulliken en Glowacki een belangrijke rol.¹ Door de gemeenschappelijke multidisciplinaire inspanningen binnen de ISSVA (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*), zijn hun voorstellen meegenomen in de eerste internationale ISSVA-consensusbijeenkomst om tot een wereldwijde over-

eenstemming te komen betreffende de indeling en nomenclatuur van vasculaire laesies. De activiteiten van de ISSVA hebben geleid tot het maken van een onderscheid in vasculaire tumoren en vasculaire malformaties in 1996.² In 2014 is, mede vanwege de toename van kennis over deze afwijkingen, deze indeling uitgebreid aangepast, leidend tot een hernieuwde versie van de ISSVA-classificatie, waarbij het onderscheid tussen vaat tumoren en vaat malformaties is blijven bestaan en waarbij deze twee subgroepen verder zijn uitgewerkt dan in de oorspronkelijke indeling (zie figuur 1).^{3,4} De classificatie uit 2014 onderscheidt qua tumoren en vasculaire malformaties nadere subtypen en geeft ook veel details over in de afgelopen tijd gevonden genen, die verband houden met de verschillende typen afwijkingen. De classificatie is in de dagelijkse praktijk klinisch van belang daar het type vaat afwijking mede de prognose bepaalt en ook van invloed is op de mogelijkheden die er zijn met betrekking tot interventies. In dit overzicht wordt de nieuwe ISSVA-classificatie in meer algemene termen besproken, waarbij voor nadere details wordt verwezen naar de site van de ISSVA (issva.org/classification) en ook naar enkele waardevolle overzichten van de indeling, waarbij extra details aan bod komen.^{5,7}

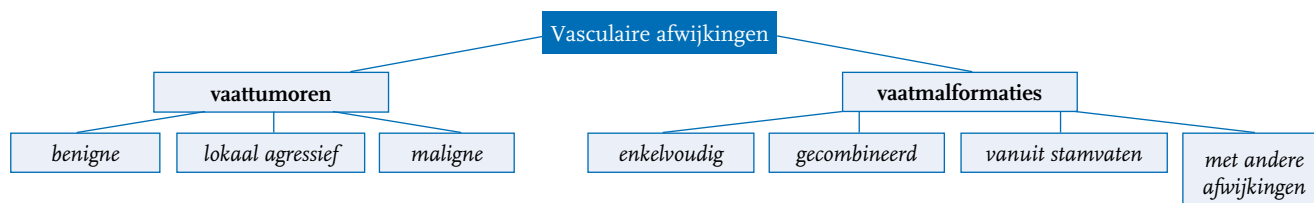
NADERE UITLEG VAN DE NIEUWE CLASSIFICATIE (ZIE FIGUUR 1)

Vaattumoren

Deze worden onderverdeeld in benigne, lokaal agressieve en maligne vaat tumoren.

Benigne

Het **infantiele hemangioom** (ontstaan in de eerste dagen tot weken na de geboorte) is een goedaardige vasculaire tumor die met name de eerste drie levensmaanden snel groeit, maar tot het einde



Figuur 1. ISSVA-classificatie anno 2014.

van het eerste levensjaar in grootte kan toenemen en daarna involueert. Deze kan verder worden onderverdeeld naar lokalisatiepatroon in focaal, multifocaal en segmentaal. Ten overvloed is er een vage, verder niet gedefinieerde restgroep aan toegevoegd. Op basis van met name de ligging in de huid spreekt men van een oppervlakkig, diep, of gemengd beeld. Ook worden onder de ligging de wat meer uitzonderlijke hemangiomen gerekend zoals een reticulair verlopend hemangioom, een onrijp hemangioom (een laesie die zich in de loop der tijd tot een klassiek hemangioom kan ontwikkelen) en een minimaal groeiend hemangioom. Een aparte subgroep wordt gevormd door hemangiomen samengaan met andere pathologie, zoals het PHACE-syndroom (*Posterior fossa malformations, Hemangioma, Arterial anomalies, Cardiovascular anomalies, Eye anomalies, sternal clefting and / or supraumbilical raphe*) en het LUMBAR-syndroom (*Lower body hemangioma, Urogenital anomalies, Ulceration, Myelopathy, Bony deformities, Anorectal malformations, Arterial anomalies, and Renal anomalies*).

Een minder frequent voorkomende vaattumor is het **congenitale hemangioom**. Deze tumor is al direct bij de geboorte aanwezig en kan op basis van het beloop in drie subtypen worden onderscheiden, namelijk in een RICH (*rapidly involuting congenital haemangioma*), een PICH (*partially involuting congenital haemangioma*) en een NICH (*non involuting congenital haemangioma*). Het klinische onderscheid met het infantiele hemangioom is dus mede op basis van het moment van ontstaan. Histologisch onderzoek toont bovendien aan dat de endotheelcellen van het congenitale hemangioom Glut-1-negatief zijn terwijl die van het infantiele hemangioom Glut-1-positief kleuren.

Het **granuloma pyogenicum**, een benigne vasculaire huidtumor, wordt bij kinderen regelmatig gezien. Van de kleine huidtumoren bij kinderen is 0,5% een pyogeen granuloom. Het is een vaak bolvormige, snel groeiende tumor die meestal ontstaat na een klein huidtrauma. Uiteindelijk ontwikkelt het zich tot een gemakkelijk bloedende tumor op een steeltje, die mede herkenbaar is aan een collerette schilfering aan de basis. Spontane regressie wordt wel gezien, maar vaak is excisie nodig vanwege de bloedingen.

Het **tufted angioom** is te herkennen aan dof-rood tot livide noduli of plaques op de huid die opgebouwd zijn uit trosjes capillairen die vroeg in het leven ontstaan maar meestal niet bij de geboorte aanwezig zijn. Ook hier zijn de endotheelcellen bij kleuren met Glut-1 negatief. Deze tumor kan door trombocyten af te vangen leiden tot een kasabach-merrittsyndroom, waarbij gebruikscoagulopathie en hemorragieën kunnen optreden (zie tabel 1). Overigens kan een **tufted angioom**, met name bij congenitale aanwezigheid, ook zonder deze verschijnselen voorkomen en binnen een viertal jaren spontaan in regressie gaan.⁸

Lokaal agressieve of 'borderline' vaattumoren

Onder de groep lokaal agressieve vaattumoren of

borderline vaattumoren vallen tumoren die in hun gedrag sterk kunnen variëren. Het beloop is vaak agressief en de complicaties zijn soms dodelijk, maar het kan ook om een lokaal aanwezige laesie gaan die spontaan involueert. Bijvoorbeeld het kaposiform hemangio-endothelioom leidt vaak tot het ontstaan van een gebruikscoagulopathie in de vorm van een kasabach-merrittsyndroom. Ook het tufted angioom kan dit beeld veroorzaken, maar kent ook een spontane regressie (zie boven).⁷ Het kaposisarcoom en ook nog een aantal zeer zeldzame tumoren kunnen een maligne beloop hebben. Van het kaposisarcoom, in het kader van hiv-infecties, is bekend dat het beloop levensbedreigend kan zijn, maar na herstel van de immuniteit kan het ook 'spontaan' verdwijnen.

Het **kaposiform hemangio-endothelioom** is een zeldzame tumor die histologisch veel gelijkenis vertoont met het kaposisarcoom. Het komt met name op de kinderleeftijd voor en veroorzaakt paars tot purperen infiltraten en nodi. Behalve in de huid komt het ook voor in spieren, botten en zelden in lymfklieren.

Het **kaposisarcoom** zal hier niet nader besproken worden.

Maligne vaattumoren

Onder de maligne tumoren vallen onder andere het angiosarcoom en het epitheloïd hemangio-endothelioom. Mede omdat soms gelijkenis kan bestaan met andere maligne tumoren is histopathologisch onderzoek aangewezen.

Vaatmalformaties

Vaatmalformaties worden ingedeeld op basis van de vaattypen die erbij betrokken zijn. Naast enkelvoudige malformaties en gecombineerde malformaties (bestaande uit respectievelijk één of meerdere vaattypen tegelijk) is er ook een groep waarin afwijkingen in stamvaten worden ondergebracht en ten vierde een speciale groep die bestaat uit ziekten met naast vaatafwijkingen ook andere afwijkingen (zie figuur 1). Ook bij de vaatmalformaties zijn er ziekten die tot op heden nog niet goed kunnen worden ingedeeld, dit wordt de groep 'niet goed te classificeren beelden' genoemd

Enkelvoudig

Hiermee wordt bedoeld dat slechts één vaatype bij de malformatie (M) is betrokken. De high flow-malformatie vormt hierop een uitzondering, omdat door de druk van een afwijkende arterie ook de veneuze kant verandert.

Capillaire (C) malformaties zijn bijvoorbeeld de wijnvlek en cutis marmorata et teleangiectatica congenita. Ook hereditaire hemorragische teleangiëctasieën (HHT), (rendu-osler-webersyndroom), kan men in deze groep indelen. De HHT kan echter, vanwege de combinatie van capillairen met ook arterioveneuze malformaties (AVM's) in met name organen, ook bij de high flow-malformaties worden ingedeeld.

Tabel 1. Vasculaire anomalieën die gepaard kunnen gaan met trombopenie of stollingsstoornissen (naar ref 3).

Anomalie	Hematologische afwijking
Tufted angioom en Kaposiform hemangio-endothelioom	Ernstige langdurige trombopenie met hypofibrinogenemie, consumptieve coagulopathie en D-dimerenverhoging (kasabach-merrittfenomeen)
RICH	Tijdelijke trombopenie met of zonder consumptiecoagulopathie en verhoogde D-dimeren
V- of LV-malformaties	Chronische plaatselijke coagulopathie met verhoogde D-dimeren en soms hypofibrinogenemie of trombopenie
L- of LV-malformaties	idem
MLET/ CAT	Voortdurende, wisselende trombopenie met maag-darm- en longbloedingen
Kaposiform lymphangiomatosis	Matig ernstige trombopenie al of niet in combinatie met hypofibrinogenemie en D-dimerenverhoging

Legenda:

RICH= rapid involuting congenital haemangioma; V= veneus; L=lymfatisch; MLET/CAT= multifocale lymphangioendotheliomatosis met trombopenie ook wel bekend als cutaneo-viscerale angiomatosis met trombopenie

Tabel 2. Voorbeelden van vaatmalformaties in associatie met andere afwijkingen (vrij naar ref 3).

Syndroom	Betrokken vaten	Afwijkingen	Gendefect indien bekend
Klippel-Trenaunay	CM+ VM +/-LM	Ledemaat overgroei	PICK3CA ⁹
Parkes-Weber	CM+AVF	Idem	RASA-1
Servelle-Martorell	VM	Kleiner ledemaat	
Sturge-Weber	CM in gelaat en meningeaal	Oogafwijkingen +/- bot en wekedelenovergroei en neurologische problemen	GNAQ
Vergrote ledemaat	CM	Congenitaal niet progressieve vergroting van een ledemaat	
Maffucci	VM	+/- Spoelcelhemangioom + enchondroom	
Macrocefalie	CM (M-CM/MCAP)	Oogafwijkingen, epilepsie, overgroei van andere lichaamsdelen	PICK3CA
Microcefalie	CM (MICCAP)	Slechte groei, ernstige epilepsie, mentale retardatie	STAMBP
CLOVES	LM+VM+CM+/- AVM	Lipomateuze overgroei, skeletafwijkingen en epidermale naevi	PICK3CA
Proteus	CM, VM and/or LM	Asymmetrische lichaamsovergroei	AKT1
Bannayan-Riley-Ruvalcaba	AVM+VM	Macrocefalie en lipomateuze overgroei	PTEN

Legenda:

C = Capillair; V= Veneus; L= Lymfatisch; A= Arterieel; M= Malformatie; F=Fistel; M-CM= macrocephalie-capillaire malformatie; MCAP=megalo-encephalie-capillaire malformatie polymicrogyrie; MICCAP=microcephalie-capillaire malformatie; +/- = met of zonder

Veneuze (V) malformaties betreffen in aanleg aanwezige afwijkingen van de venen, bijvoorbeeld focaal afwijkende convoluten van venen, maar ook wel minder bekende ziekten als het blue-rubber-bleb-syndroom. Focaal veneuze afwijkingen zijn vaak herkenbaar aan het feit dat ze gemakkelijk zijn leeg te drukken en dat bij palpatie vaak kleine vaste tot harde noduli in de laesies palpabel zijn wijzend op verkalkingen als restafwijking van eerdere trombose van vaatjes door de trage bloedstroom. Ook glomangiomen bestaande uit glomuloveneuze afwij-

kingen vallen onder de VM's, deze kunnen pijnlijk zijn en worden solitair, maar ook uitgebreider verspreid over het lichaam gezien en zijn dan een uiting van een gendefect in het glomulinegen.

High flow-malformaties betreffen meestal arterioveneuze (AV)-afwijkingen. Ze komen voor als sporadische aangeboren AV-laesies, maar ook in het kader van syndromen zoals bij hereditaire hemorragische teleangiëctastieën (zie ook onder capillaire malformaties). Bij een AVM is er sprake van een directe verbinding tussen een arterie en een vene. Vaak zijn

pulsaties voelbaar. In eerste instantie kan men wijnvlekachtige rode maculae zien die in tegenstelling tot de rode maculae bij een capillaire malformatie warmer dan de omgeving aanvoelen. Een bekend voorbeeld is het parkes-webersyndroom waarbij men naast warme rode maculae op de huid multipole AV-fistels vindt in combinatie met toename van groei in het aangedane lichaamsdeel, vaak een extremitet. Dit syndroom berust op een afwijkend RASAI-gen. Ook minder specifieke beelden met AV-fistels en capillaire malformaties worden veroorzaakt door dit gen, waarbij in de familie arterioveneuze malformaties al of niet in combinatie met capillaire malformaties kunnen voorkomen.⁸

Lymfatische (L) malformaties (LM) zijn cysteuze (onderverdeeld in micro-, macrocysteuze en mixed-type) lymfevaatafwijkingen. De macrocysteuze LM's komen met name in de hoofd-halsregio voor. Een voorbeeld van de microcysteuze LM is lymphangioma circumscriptum (op de huid herkenbaar aan glazige vast aanvoelende vesikels gevuld met vaak een mengsel van lymfevocht en bloed). Ook congenitaal lymfoedeem (waarvan ook weer diverse typen beschreven worden) behoort tot de lymfatische malformaties veroorzaakt door dysgenesie van lymfevaten.

Gecombineerd

Met gecombineerd wordt bedoeld dat ten minste twee vaartypen betrokken zijn bij de malformatie. Zo kan er sprake zijn van: CV-M, CL-M, LV-M, CLV-M, CAV-M, CLAV-M of andere combinaties. Veel van deze gecombineerde malformaties maken deel uit van een syndroom, zie tabel 2.

Vaatmalformaties vanuit stamvaten

Deze groep is zeer gemêleerd. Het gaat hier om de arteriën, venen en lymfevaten. Het betreft vaten met een abnormale origine, loop, lengte, diameter, aftakking en verbindingen, of een verdubbeling, klepgebreken en persisterende embryonale vaten.

Vaatanomalieën in combinatie met andere afwijkingen

Afhankelijk van het syndroom kunnen diverse vaten afzonderlijk of in combinatie bij bepaalde ziektebeelden betrokken zijn. Zodra men vaatmalformaties ziet, is het van belang om met dergelijke associaties rekening te houden en zo nodig nader onderzoek te verrichten om deze aandoeningen uit te sluiten. Van een belangrijk deel van deze beelden is het gen bekend (tabel 2).

Niet goed te classificeren aandoeningen

Een laatste groep bestaat uit voorlopig nog niet goed te classificeren aandoeningen waarvan de exacte plaats in de huidige indeling nog niet is vastgesteld.

Hieronder vallen bijvoorbeeld het angiokeratoom, het verruceuze haemangioma, multifocale lymphangioendotheliomatosis met trombocytopenie ook wel bekend als cutaneo-viscerale angiomatosis met trombocytopenie (MLT/CAT), de kaposiforme lymphangiomatosis en het PTEN (type) hamartoma van de weke delen ook wel 'angiomatosis' van de weke delen genoemd.

Met name die vasculaire malformaties die gepaard kunnen gaan met een ernstige trombotische kunnen levensbedreigend zijn in de eerste levensmaanden.^{3,9} Zoals men in tabel 1 kan zien betreffen deze aandoeningen eigenlijk vasculaire afwijkingen die van alle vaartypen kunnen uitgaan behoudens de AVM's. Bij stollingsproblemen bij een pasgeborene moet men in het bijzonder de in deze tabel genoemde ziekten uitsluiten.

CONCLUSIE

Dankzij de ISSVA-classificatie van vaatanomalieën uit 2014 bestaat er een voor de praktijk bruikbaar overzicht. In deze onderverdeling worden zowel klinische als genetische factoren meegenomen.

LITERATUUR

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-22.
2. Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997;24:701-10.
3. ISSVA Classification of vascular anomalies ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies available at "issva.org/classification".
4. Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification. *Sem Pediatric Surgery* 2014;23:158-61.
5. Wassef M, Ble F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies. *Pediatrics* 2015;136:e203-14.
6. Yang B, Li L, Zhang L, Sun Y, Ma L. Clinical characteristics and treatment options of infantile vascular anomalies. *Medicine* 2015;94:1-9.
7. Browning J, Frieden I, Baselga E, Wagner A, Metry D. Congenital, self-regressing tufted angioma. *Arch Dermatol* 2006;142:749-51.
8. Weitz NA, Lauren CT, Behr GG, et al. Clinical spectrum of capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome presenting to a pediatric dermatology practice: a retrospective study. *Ped Dermatol* 2015;32:76-84.
9. Vleuten CJM van der, Verhoeven BH. Vaatafwijkingen bij de neonat, hemangiomen en vasculaire malformaties. *Ned Tijdschr Dermat Venereol* 2015;25:90-4.

SAMENVATTING

Vaatlaesies worden conform de oorspronkelijke ISSVA-classificatie onderverdeeld in malformaties en tumoren. In de afgelopen jaren is de kennis over een groot aantal van deze laesies toegenomen waardoor de classificatie nader verfijnd is. Deze verfijning is ook klinisch van belang.

TREFWOORDEN

vaattumoren - vasculaire malformaties – classificatie – ISSVA

SUMMARY

Vascular lesions are classified according to the ISSVA into vascular tumors and vascular malformations. In recent years the knowledge about many of these diseases has grown considerably. This has resulted in a more detailed classification which also has clinical significance.

KEYWORDS

vascular tumors - vascular malformations – classification - ISSVA

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

PHACE-syndroom

J.G. Geerdink¹, C.M.A.M. van der Horst², M.A. Middelkamp Hup³

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

² Plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Jan-Gert Geerdink

E-mail: j.g.geerdink@amc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Er werd een vier weken oude baby op onze polikliniek gezien die werd doorverwezen door een dermatoloog van elders in verband met een faciaal hemangioom en de vraagstelling of er sprake kon

zijn van het sturge-webersyndroom. Zeven dagen na de geboorte was er een rode plek rond het linkeroog ontstaan die uitbreidde richting de slaapstreek en de bovenlip. De afwijking begon aanvankelijk als een vlek en nam toe in dikte. Patiënte werd geboren bij 41+3 weken met een geboortegewicht van 3900 gram en ontwikkelde zich verder normaal. Zij gebruikte geen medicatie. Patiënte is het achtste kindje van twee niet consanguine gezonde ouders. Haar broers en zussen zijn ook gezond.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen op het linkerbovenooglid doorlopend naar het voorhoofd, temporaal en pré-auriculair links, alsmede op de linkerzijde van de bovenlip scherp begrensde, rode tot livide, niet wegdrukbare, segmentaal gerangschikte maculae en papels, confluërend tot plaques (figuur 1).

Het linkeroog kon op dat moment minder ver geopend worden dan rechts.

Bij algehele inspectie zijn verder geen afwijkingen zichtbaar, met name niet ter plaatse van het sternum of op het abdomen.

Werkd Diagnose

Segmentaal faciaal infantiel hemangioom, mogelijk in het kader van het PHACE-syndroom.

Aanvullend onderzoek

De klinische diagnose segmentaal infantiel hemangioom werd gesteld. Omdat een faciaal segmentaal infantiel hemangioom gezien kan worden in het kader van het PHACE-syndroom werd patiënte verwezen naar de oogarts, kindercardioloog en kinder-radioloog voor aanvullend onderzoek naar hierbij passende afwijkingen op hun vakgebied. De vraagstelling aan de oogarts betrof tevens of er sprake



Figuur 1. Leeftijd 4 weken (eerste bezoek).

was van een bedreigde visus.

De oogarts vond geen bedreigde visus, een normale oogboldruk en geen afwijkingen passend bij PHACE. De kindercardioloog verrichtte een echocardiogram en elektrocardiogram en stelde hierbij geen afwijkingen vast. Een door de kinderradioloog gemaakte echo van de schedel toonde infratentorieel wijde perifere liquorruimten; een beeld dat kan passen bij megacisterna magna. Om eventuele aangelegstoornissen uit te sluiten werd een MRI/MRA-cerebrum geadviseerd.

Hierop werd patiënte naar de kinderneuroloog verwezen. Deze vond geen focale neurologische afwijkingen en besprak met de ouders het maken van een MRI-cerebrum onder narcose. Op verzoek van de ouders werd daar aanvankelijk van afgezien en besloten patiënte regelmatig te controleren.

Beleid en beloop

Bij een controleafspraak na twee weken bleek het hemangioom met name op het bovenooglid gegroeid en kon het linkeroog nog maar deels worden geopend (figuur 2). Omdat hierdoor de visus werd bedreigd werd er gestart met propranolol in opbouwschema tot 3dd 5 mg (=3 mg/kg/dag). Hiermee stopte de groei en involueerde het hemangioom (figuur 3). De propranolol werd afgebouwd en na tien maanden gestopt.

Bij de controleafspraken in de eerste twee levensjaren werden er geen neurologische afwijkingen gevonden, maar wel een iets te snelle toename van de schedelomtrek zonder tekenen van verhoogde intracraniele druk. Om deze reden werd na twee jaar besloten een MRI/MRA-cerebrum te maken. Deze toonde hypoplasie van de linker cerebellaire hemisfeer met agenesie van de vermis met vergroting van retrocerebellaire liquorruimte, passend bij een dandy-walkermalformatie/cyste. Voorts was er sprake van een tortueuze linker carotis interna en hypoplastisch segment van de arteria cerebelli anterior.

Rechts cerebellair werd een developmental venous anomaly (veneus angioom) gezien.

Er was geen sprake van een hydrocephalus.

In overleg met de neurochirurg werd expectatief beleid gevoerd met regelmatige controles door de kinderneuroloog. Patiënte is momenteel vijf jaar oud (figuur 4) en ze ontwikkelt zich op alle vlakken normaal.

Diagnose

Segmentaal faciaal infantiel hemangioom in het kader van het PHACE-syndroom.

BESPREKING

Voor de associatie tussen afwijkingen in de achterste schedelgroeve, hemangiomen, arteriële anomalieën, cardiale afwijkingen, coarctatie van de aorta en oogafwijkingen werd in 1996 voor het eerst de



Figuur 2. Leeftijd 8 weken (2 weken na start propranolol).



Figuur 3. Leeftijd 9 maanden.



Figuur 4. Leeftijd 5 jaar.

term PHACE-syndroom geïntroduceerd.¹ PHACE is een acroniem voor: **P**, posterior fossa and other brain malformations; **H**, hemangioma; **A**, arterial anomalies of cervical and cerebral vessels; **C**, cardiac defects (met name coarctatie van de aorta); **E**, eye anomalies.

In sommige artikelen wordt gesproken van het PHACES-syndroom, waarbij de laatste letter staat voor: **S**, *sternal defects and supraumbilical raphe*.

Het PHACE-syndroom is niet zeldzaam en mogelijk zelfs de meest voorkomende vasculaire neurocutane ziekte.² In twee prospectieve studies werd bij 20% en 31% van de patiënten met grote faciale hemangiomen het PHACE-syndroom vastgesteld.^{2,3} Er werd voor het PHACE-syndroom een vrouw-manratio van 9:1 gevonden. Bij de hemangiomen in het algemeen was dit circa 3:1.²

Hemangiomen die met het PHACE-syndroom zijn geassocieerd zijn vaak groot (> 5 cm in diameter) en segmentaal gerangschikt. Ze kunnen zich manifesteren als solitaire plaques of als kleine, soms confluierende, papels. Bij pasgeborenen kunnen de segmentale hemangiomen zich presenteren als een teleangiëctatische of licht erythemateuze macula, die in sommige gevallen ook minimaal lijkt te prolifereren. Het is belangrijk deze (vroege) beelden als hemangiomen te herkennen omdat ze vaak worden verward met capillaire malformaties of een naevus flammeus. Bij 90% van de gepubliceerde cases met PHACE-syndroom was er sprake van een hemangioom op het hoofd, meestal het aangezicht. Er worden in het aangezicht vier segmentale patronen onderscheiden; frontotemporaal, maxillair, mandibulair en frontonasaal.⁴ Segmentale hemangiomen in het frontotemporale segment zijn waarschijnlijk het meest voorspel-

lend voor cerebrovasculaire en oogafwijkingen en segmentale hemangiomen in het mandibulaire segment voor ventrale ontwikkelingsstoornissen en cardiovasculaire afwijkingen.⁴

Omdat de definitie van het PHACE-syndroom aanvankelijk bestond uit het hebben van een faciaal hemangioom plus ≥ 1 extracutaan kenmerk werd de diagnose erg breed gesteld. In 2009 werd een multidisciplinaire groep specialisten met expertise in het PHACE-syndroom samengesteld die diagnostische criteria opstelden in een consensusstatement (tabel 1).⁴

Cerebrale vasculaire anomalieën lijken de meest voorkomende extracutane manifestatie te zijn, en dan met name arteriële afwijkingen bestaande uit dysplasieën, vernauwingen, een afwijkend beloop of oorsprong van een arterie en het persisteren van embryologische anastomosen. Hierbij zijn met name de grote en middelgrote arteriën aangedaan, meer dan de kleine arteriën.⁴ De overheersende arteriële betrokkenheid lijkt het PHACE-syndroom te onderscheiden van andere neurocutane syndromen waarbij capillairen en venen betrokken zijn, zoals het sturge-webersyndroom.⁵

De congenitale breinafwijkingen beschreven bij het PHACE-syndroom betreffen vooral malformaties van het cerebellum en de structuren in de achterste schedelgroeve. Dit varieert van het dandy-walkersyndroom tot focale dysplasie en/of hypoplasie van het

Tabel 1. Diagnostische criteria voor het PHACE-syndroom.⁴

Diagnostische criteria voor het PHACE-syndroom		
PHACE: - faciaal hemangioom > 5 cm in diameter plus 1 major criterium óf 2 minor criteria		
Mogelijke PHACE: - faciaal hemangioom > 5 cm in diameter plus 1 minor criterium; óf - hemangioom van de nek of het bovenlichaam plus 1 major criterium of 2 minor criteria; óf - 2 major criteria in afwezigheid van een hemangioom		
Orgaan systeem	Major criteria	Minor criteria
Cerebrovasculair	- Anomalieën van grote cerebrale arteriën - Persisterende arteria trigeminus	- Persisterende embryonale arteriën anders dan a. trigeminus - Intracranieel hemangioom
Breinstructuur	Achterste schedelgroeve anomalieën (b.v. dandy-walkercomplex, cerebellaire hypoplasie/dysplasie)	- Anomalieën in midline - Neuronale migratiestoornissen
Cardiovasculair	- Aortaboog anomalieën (o.a. coarctatie en hypoplasie) - Afwijkende oorsprong arteria subclavia ± vasculaire ring	- Ventrikelseptumdefect - Rechtszijdige aortaboog
Oculair	Anomalieën in het achterste segment (b.v. nervus opticus hypoplasie, vasculaire retina afwijkingen)	Anomalieën in het voorste segment (b.v. sclerocornea, cataract, coloboom)
Ventraal of midline	- Sternum defect - Supraumbilicale raphe	- Hypopituitarisme - Ectopische schildklier

cerebellum. Er zijn ook meerdere supratentoriële afwijkingen beschreven.⁴

De lijst van gevonden cardiale afwijkingen is lang, maar de meest voorkomende afwijking is coarctatie van de aorta (14,5% van de PHACE-patiënten). Het opsporen van deze afwijking is van groot belang omdat het levensbedreigend kan zijn bij ernstige obstructie van de bloedsomloop.⁴ De diagnose wordt gesteld met het maken van een elektrocardiogram en echocardiogram. Een ventrikelseptumdefect komt ook regelmatig voor (7,6%).

Naast cardiale en aortaboogomalieën worden er arteriële afwijkingen aan de brachiocephale takken gevonden en tevens een significant hoger aantal rechtszijdige aortabogen dan in de algehele populatie.⁶

Oogafwijkingen zijn relatief zeldzaam. Ze bestaan vooral uit microphthalmia (abnormaal kleine ogen), nervus opticus hypoplasie en persisterende foetale vascularisatie in de retina.⁴ Naast deze bij PHACE-syndroom passende oogafwijkingen geeft een binnen de orbitaand gelegen hemangioom door druk op de oogbol en cornea onder andere risico op strabisme, amblyopie of astigmatisme.⁷

Er zijn verschillende ventrale ontwikkelingsstoornissen beschreven, waaronder een gekleefd sternum. De ernst kan variëren van een groeve in het sternum tot volledige splijting of afwezig zijn van het sternum. Er kunnen ook subtiele huidafwijkingen gezien worden in de midline zoals een dimple of een papel ter plaatse van het sternum. Er kan een supra-umbilicale abdominale raphe bestaan. Dit is een op een litteken gelijkend lijntje op de huid door het abnormaal aan elkaar groeien van de twee huidhelften tijdens de embryogenese. Ook ectopisch gelegen schildklierweefsel leidend tot hypothyreoïdie en endocriene dysfunctie van de hypofyse in de vorm van hypopituitarisme zijn beschreven ventrale ontwikkelingsstoornissen.⁴

In het consensusstatement worden aanbevelingen gedaan voor de minimale neurologische beeldvorming voor pasgeborenen met risico op het PHACE-syndroom. Deze zou moeten bestaan uit beeldvorming van de breinstructuren middels verschillende MRI-technieken en intracranieel en cervicale angiografie middels MRA. Bij de meeste patiënten met het PHACE-syndroom is het neurologisch onderzoek in hun vroegste jeugd niet afwijkend. Het wel of niet verrichten van een MRI/MRA-cerebrum om te screenen op aangeboren neurologische afwijkingen zou dan ook niet moeten afhangen van de aanwezigheid of afwezigheid van neurologische symptomen.⁴

Een MRI/MRA op deze leeftijd moet onder narcose gebeuren en is dus ingrijpend. Overleg met de kinderneuroloog over de noodzaak van een MRI/MRA-cerebrum bij pasgeborenen met risico op het PHACE-syndroom is daarom raadzaam.

In 2008 werd ontdekt dat propranolol, een niet selectieve β -blokker, versnelde involutie van een infantiel hemangioom induceert.⁸ Tegenwoordig is propranolol de behandeling van eerste keus bij problematisch prolifererende infantiele hemangiomen.⁹ Sinds de introductie van propranolol is er discussie geweest over het risico van gebruik bij het PHACE-syndroom. Voor het starten van propranolol bij PHACE-patiënten wordt een multidisciplinaire samenwerking met de kindercardioloog geadviseerd en ook met de kinderneuroloog indien de uitslag van de beeldvorming een verhoogd risico op een herseninfarct impliceert.¹⁰

Onze patiënte had een segmentaal faciaal infantiel hemangioom > 5 cm in diameter in combinatie met een dandy-walkermalformatie (major criterium) en dysplasie van de a. carotis interna (major criterium). Hiermee voldoet zij aan de diagnostische criteria voor het PHACE-syndroom.

Voor dermatologen is het van belang bij een groot faciaal segmentaal hemangioom een PHACE-syndroom uit te sluiten door te verwijzen naar een oogarts (oogonderzoek), cardioloog (echocardiogram en cardiale evaluatie) en neuroloog (zo nodig MRI/MRA hoofd en nek).

Ten slotte is het verstandig om bij een faciale segmentale 'atypische naevus flammeus' alert te blijven op eventuele (minimale) proliferatie en ouders goed te instrueren om bij toename in dikte een controleafspraak te maken. Dit om een infantiel hemangioom niet te missen en te voorkomen dat ouders pas terugkomen bij een dicht oog.

LITERATUUR

1. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome: the association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996;132:307-11.
2. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A* 2006;140:975-86.
3. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics* 2010;126:e418-26.
4. Metry D, Heyer G, Hess C, et al. PHACE Syndrome Research Conference Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics* 2009;124:1447-56.
5. Krings T, Geibprasert S, Luo CB, Bhattacharya JJ, Alvarez H, Lasjaunias P. Segmental neurovascular syndromes in children. *Neuroimaging Clin N Am* 2007;17:245-58.
6. Bronzetti G, Giardini A, Patrizi A, et al. Ipsilateral hemangioma and aortic arch anomalies in posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta, and cardiac defects and eye abnormalities (PHACE) anomaly: report and review. *Pediatrics* 2004;113:412-5.
7. Dubois J, Milot J, Jaeger BL, McCuaig C, Rousseau E, Powell J. Orbit and eyelid hemangiomas: Is there a relation?

- onship between location and ocular problems? *J Am Acad Dermatol* 2006;55:614-19.
8. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
9. Winter PR, Itinteang T, Leadbitter P, Tan ST. PHACE syndrome - clinical features, aetiology and management. *Acta Paediatr* 2016;105:145-53.
10. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131:128-40.

SAMENVATTING

Wij presenteren in deze casus een jong meisje met een groot segmentaal faciaal infantiel hemangioom en een combinatie van een dandy-walkermalformatie en dysplasie van de arteria carotis interna. Hiermee voldoet zij aan de criteria voor het PHACE-syndroom. Er is sprake van het PHACE-syndroom in geval van een groot (segmentaal faciaal) infantiel hemangioom gecombineerd met bepaalde breinanomalieën in de achterste schedelgroeve, arteriële cerebrale afwijkingen, cardiale afwijkingen, oogafwijkingen of ventrale ontwikkelingsstoornissen. Wij beschrijven het beloop van de casus en de meest belangrijke kenmerken van het syndroom.

TREFWOORDEN

PHACE-syndroom – PHACES syndroom – segmentaal hemangioom – infantiel hemangioom – neurocutane syndromen

SUMMARY

We present the case of a young girl with a large segmental facial infantile hemangioma and a combination of a Dandy-Walker malformation and dysplasia of the internal carotid artery. This meets the diagnostic criteria for PHACE syndrome. PHACE syndrome is defined by large (segmental facial) infantile hemangiomas associated with posterior fossa anomalies of the brain, arterial abnormalities, cardiac defects, eye anomalies and sternal defects. We describe the the most important features of this syndrome and report on the outcome of this case.

KEYWORDS

PHACE syndrome – PHACES syndrome – segmental hemangioma – infantile hemangioma – neurocutaneous syndrome

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
Geen

Een rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) met ulceratie: een atypische presentatie

M.A. Middelkamp Hup¹, C.M.A.M. van der Horst², J.H. Sillevius Smitt¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Plastisch Chirurg, afdeling Plastische en Reconstructieve Chirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie adres:

Pina Middelkamp Hup

E-mail: m.a.middelkamp@amc.uva.nl

CASUS

Anamnese

Wij zagen op onze polikliniek een meisje van zeven weken oud dat werd verwezen door de kinderarts wegens een afwijking aan de voetzool. Zij had een paarsrode verkleuring aan de linkervoetzool, die direct bij de geboorte al aanwezig was. Drie dagen na de geboorte ontwikkelde zich in dit gebied een wond waar later een korst op kwam. Tevens ontstond steeds meer zwelling van de voet en werd



Figuur 1A. Bij presentatie, 7 weken oud.

Figuur 1B. Bij presentatie, 7 weken oud, zij aanzicht.

Figuur 1C. Bij leeftijd van 6 maanden.

Figuur 1D. Bij leeftijd van 2 jaar, na huidtransplantatie.

deze pijnlijker. Zij werd geboren bij een amenorroe duur van 40+2 weken met een gewicht en lengte passend bij de leeftijd. Tijdens de zwangerschap is er geen vlokentest of andere invasieve prenatale diagnostiek verricht. De bevalling verliep zonder bijzonderheden en het meisje vertoonde een normale psychomotorische ontwikkeling.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen op de linkervoetzool, ter plaatse van de bal van de voet doorlopend naar de laterale zijde voetrand met meedoen van de vijfde teen een matig scherp begrensde erythemateuze plaque met centraal een hemorragische crusta (figuur 1A). De vijfde teen leek verkleefd aan de voet (figuur 1B). Arteriële pulsaties waren moeilijk te beoordelen. Er was sprake van non-pitting oedeem van de linkervoet. Bij palpatie van de voet werd patiënte geïrriteerd en leek zij pijn te hebben. Er was geen sprake van koorts.

Aanvullend onderzoek

Histologisch onderzoek

Onder de differentiële diagnose van een cutis marmorata teleangiectatica congenita, *rapidly involuting congenital hemangioma* (RICH) of een aplasia cutis congenita werd een 3 mm biopsie afgenomen (figuur 2A en 2B).

Er werd een normale epidermis gezien. De dermis werd vrijwel geheel ingenomen door een proliferatie van capillaire vaatjes. Het endotheel was deels afgeplat en deels wat plomper. Verspreid werden ook enkele grotere, dikwandige vaten gezien. Er waren geen maligne kenmerken. De GLUT-1-kleuring was negatief. Het beeld kon passen bij een congenitaal hemangioom zoals een RICH.

Kweek

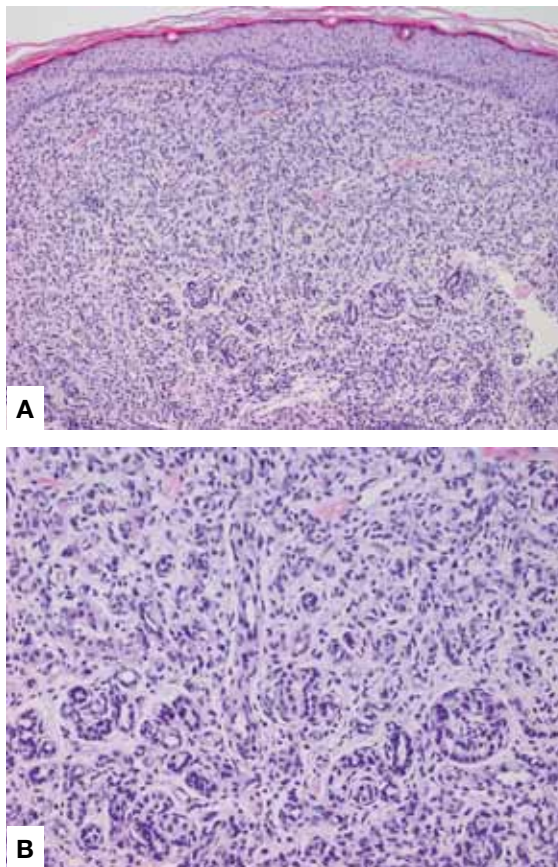
Een banale kweek van de wond liet groei van *Staphylococcus aureus* zien.

Diagnose

Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH).

Beloop

De diagnose RICH werd gesteld. In de maand daarna leek het ulcus zich uit te breiden, waarop er door de kinderarts onder verdenking van een cellulitis behandeld werd met orale amoxicilline/clavulaanzuur. Patiënte werd door ons regelmatig op de poli gezien. In eerste instantie behandelden wij de laesie met Betnelan zalf vier keer per week. Daarna hebben we met Duoderm ET pleisters behandeld om de wondgenezing te bevorderen en de pijn te verminderen. Om zoveel mogelijk te voorkomen dat de vijfde teen door verlittekening aan de voet zou verkleven werden in overleg met de plastisch chirurg



Figuur 2A en 2B.

dagelijks vetgazen aangebracht tussen de vierde en vijfde teen. Langzaam aan trad involutie van de laesie op (figuur 1C). Echter, tijdens het beloop bleek dat de vijfde teen toch naar de voet toe werd getrokken en deze niet meer te redresseren was. Daarom is op de leeftijd van acht maanden door de plastisch chirurg de teen chirurgisch losgemaakt met plaatsing van een full thickness graft vanuit de lies. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd en patiënte wordt op de leeftijd van één jaar en twee maanden naar de revalidatiearts doorverwezen voor aangepast schoeisel (figuur 1D). Op driejarige leeftijd is er sprake van slechts een geringe beperking in het lopen door een contractuurstand van de voet en door een smallere linkervoet.

BESPREKING

Een RICH is een benigne vasculaire tumor.¹ Het behoort tot de groep van de congenitale hemangiomen, waartoe ook het *non-involuting congenital hemangioma* (NICH) en het recent beschreven *partially involuting congenital hemangioma* (PICH) behoren.² Congenitale hemangiomen ontstaan en prolifereren in utero en kunnen door middel van echografie tijdens de zwangerschap al gedetecteerd worden.³ Congenitale hemangiomen zijn derhalve bij de geboorte aanwezig. Na de geboorte onderscheiden ze zich van elkaar door hun verschillend biologisch gedrag. De NICH blijft onveranderd aanwezig en groeit proportioneel mee met het kind.⁴ De RICH begint snel na de geboorte te involueren en is binnen zes tot veertien maanden na de geboorte verdwenen, waarbij er na involutie overtollig restweefsel kan overblijven.⁴ Involutie kan in het centrum van de laesie beginnen, waarbij ook centrale ulceratie kan optreden,⁴ vergelijkbaar met het beloop bij de casus van onze patiënte. In een minderheid van de gevallen is er sprake van een PICH, waarbij in eerste instantie ook na de geboorte snelle involutie optreedt, maar waarbij deze involutie stagneert op de leeftijd van twaalf tot dertig maanden oud. De restafwijking van de PICH gedraagt zich vervolgens als de NICH, omdat het daarna onveranderd aanwezig blijft en proportioneel meegroeit met het kind.² Alhoewel het woord 'hemangioom' in de benaming van deze tumoren voorkomt zijn het wezenlijk andere vasculaire tumoren dan het veelvoorkomende infantiel hemangioom oftewel *hemangioma of infancy*. Het infantiel hemangioom is bij de geboorte niet aanwezig, ontstaat pas in de eerste dagen tot weken na de geboorte en zal daarna een snelle proliferatie laten zien. De sterkste groei van het infantiel hemangioom treedt op in de eerste weken tot maanden na de geboorte, waarbij op de leeftijd van drie maanden 80% van de uiteindelijke grootte van het hemangioom al bereikt is.⁵ In de daaropvolgende maanden zal de snelheid van de proliferatie afnemen, waarbij het infantiel hemangioom grofweg stopt met prolifereren op de leeftijd van twaalf maanden, alhoewel zowel kortere als langere proliferatiefasen zijn beschreven,⁵ waarbij vooral de diepere hemangiomen een wat langere

proliferatiefase kennen. In ongeveer de helft van de gevallen is er bij de geboorte wel een precursor laesie van het infantiel hemangioom te zien, wat er uit kan zien als een krasje, een blauwe plek, een teleangiëctatische patch of een anemische macula.⁶ Infantiele en congenitale hemangiomen vertonen ook een verschillend histologisch beeld⁷ en verschillende immunohistochemische kenmerken, omdat daar waar het infantiele hemangioom het *glucose transporter protein* GLUT-1 tot expressie brengt op de endotheelcellen, zijn de vaten van congenitale hemangiomen GLUT-1-negatief.⁸ Klinisch kan een RICH zich op drie manieren presenteren. Ze zijn beschreven als 1) een roodpaarse tumor met prominente vaattekening aan één kant van de tumor of aan de periferie, 2) een verheven grijzige tumor met multiële teleangiëctastieën en een bleke halo, en 3) een platte meer infiltratieve tumor met een livide kleur, zoals gezien werd bij onze patiënte. De meest voorkomende lokalisaties zijn in het hoofd-halsgebied of op de extremiteiten.⁴ De oorzaak van het ontstaan van de RICH is tot nu toe onbekend. De diagnose kan gesteld worden op basis van het typische klinische beeld en het snel optreden van de involutie kort na de geboorte. In atypische gevallen, zoals ook bij onze patiënte, is aanvullend histologisch onderzoek noodzakelijk, ook om maligne tumoren zoals sarcomen uit te sluiten.⁹ Het beleid bij een ongecompliceerde RICH is expectatief; na involutie kan zo nodig chirurgische correctie van de restafwijking plaatsvinden. Complicaties die kunnen optreden bij de RICH zijn ulceratie met pijn en verlittekening. In zeldzame gevallen kan een trombocytopenie gezien worden. Deze treedt dan meestal vroeg in de neonatale periode op en is van voorbijgaande aard.¹⁰

LITERATUUR

1. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136:e203-14.
2. Nasseri E, Piram M, McCuaig CC, Kokta V, Dubois J, Powell J. Partially involuting congenital hemangiomas: a report of 8 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:75-9.
3. Bronshtein M, Bar-Hava I, Blumenfeld Z. Early second trimester sonographic appearance of occipital haemangioma simulating encephalocele. *Prenat Diagn* 1992;12:695-8.
4. Krol A, MacArthur CJ. Congenital hemangiomas: rapidly involuting and noninvoluting congenital hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg* 2005;7:307-11.
5. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008;122:360-7.
6. Metry DW, Hebert AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol* 2000;136: 905-14.
7. North PE, Waner M, James CA, Mizeracki A, Frieden IJ, Mihm MC Jr. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2001;137:1607-20.

8. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000;31:11-22.
9. Browning JC, Metry DW. Rapidly involuting congenital hemangioma: case report and review of the literature. *Dermatol Online J* 2008;14:11.
10. Baselga E, Cordisco MR, Garzon M, Lee MT, Alomar A, Blei F. Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: a case series. *Br J Dermatol* 2008;158:1363-70.

SAMENVATTING

We presenteren een casus van een rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) bij een zeven weken oud meisje dat zich presenteert als een ulcererende erythematuze verkleuring aan de voetzool. Het ziektebeeld RICH wordt verder besproken.

TREFWOORDEN

RICH – congenitaal hemangioom – ulcus – rapidly involuting congenital hemangioma

SUMMARY

We present a case of a 7 week old baby girl with a rapidly involuting congenital hemangioma (RICH), presenting as an ulcerating erythematous plaque on the sole of the foot. We discuss the clinical aspects of RICH.

KEYWORDS

RICH – congenital hemangioma – ulceration – rapidly involuting congenital hemangioma

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Multifocale lymphangio-endotheliomatose met trombocytopenie (MLE-T): vroegtijdige herkenning is van levensbelang

M.N. van der Horst¹, J.H. Sillevius Smitt², M.A.D. Peters³, M.A. Middelkamp Hup², L. van den Berg⁴, R. Wösten-van Asperen⁴, A. Kindermann⁴, J.H.M. Merks⁴

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Heden dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Dermatoloog, MC Zuiderzee Ziekenhuis, Lelystad

⁴ Afdeling Kindergeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Maarten van der Horst

E-mail: m.n.vanderhorst@amc.uva.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een neonaat, elders geboren door middel van een spontane bevalling na een voldragen ongecompliceerde zwangerschap, toonde direct bij de geboorte

meerdere huidafwijkingen. Gegeneraliseerd voorkomend op het lichaam waren er meerdere stevige niet-comprimeerbare violette lenticulaire en numulaire plaques en noduli zichtbaar. Enkele laesies hadden een hemorragische component (figuur 1). Laboratoriumonderzoek toonde een ernstige trombocytopenie van $37 \times 10^9/L$. Enkele dagen na de geboorte werd de neonaat overgeplaatst naar het AMC nadat hij hematemesis en melena ontwikkelde. Dit resulteerde in een daling van het hemoglobinegehalte. In verband met excessief bloedverlies vanuit, naar later bleek, een hoge gastro-intestinale bloeding had hij in zijn eerste levensweek dagelijks erythrocyten- en trombocytentransfusies nodig. De klinische differentiële diagnose bestond hoofdzakelijk uit multifocale lymphangio-endotheliomatose met trombocytopenie (MLE-T) en diffuse neonatale haemangiomatosis. Ook werd gedacht aan *blue*



Figuur 1A. Huidbeeld bij geboorte.

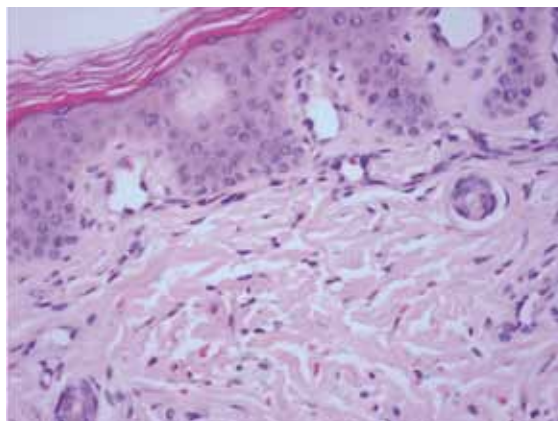


Figuur 1B. Multifocale lymphangio-endotheliomatose met trombocytopenie (MLE-T).

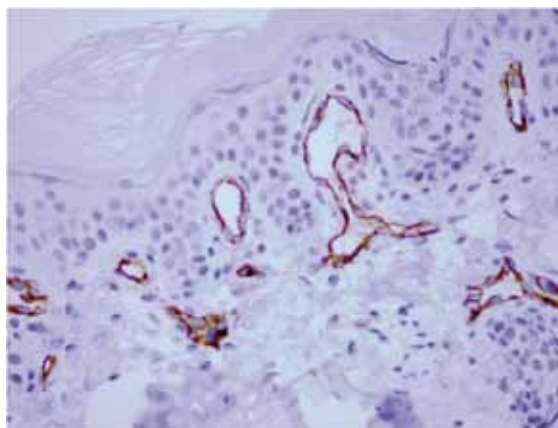


Figuur 1C. Enkele laesies hadden een hemorragische component.

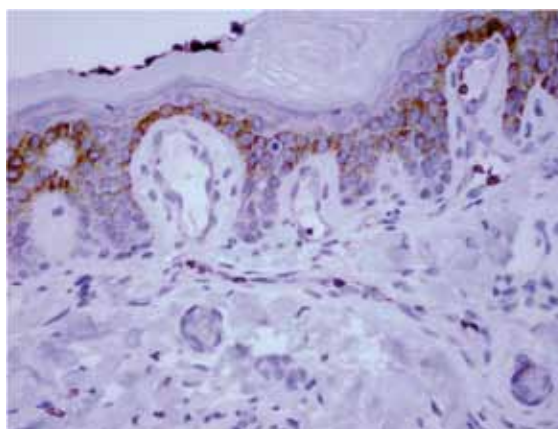
rubber bleb-syndroom en multifocaal kaposiform hemangio-endotheliom. Meerdere huidbiopten werden afgenomen. In verband met de forse bloedingen werden cyclokapron en octreotide gestart. Ook was er sprake van hypertensie. Hiervoor werden, mede gezien de mogelijk gunstige neveneffecten op de onderliggende vasculaire afwijkingen, propranolol en sildenafil gestart. Op dag 7 ontwikkelde patiënt een hypovolemische shock als gevolg van een maagruptuur bij een acute gastro-intestinale bloeding. Een partiële gastrectomie werd verricht, waarbij het necrotische deel van de maag werd verwijderd. In de dagen hierop volgend bleef patiënt dagelijks erythrocyten- en trombocyten-transfusies nodig hebben. Naast de herhaaldelijke gastro-intestinale bloedingen ontwikkelde patiënt ook een longbloeding en bleek er sprake van een hydrocephalus, mogelijk posthemorragisch van aard.



2A. HE 400x.



2B. CD-31: positief.



2C. Glut-1: negatief.

Figuur 2A-C. Proliferatie van dunwandige vaten met 'hobnail'-endotheel. Tevens erythrocyten extravasatie.

Aanvullende diagnostiek

Histopathologisch onderzoek van enkele huidlaesies liet een proliferatie van dunwandige vaatstructuren zien met daarbij *hobnail*-vormige endotheelcellen. Ook was er sprake van erythrocytextravasatie. Immunohistochemische kleuringen waren negatief voor Glut-1 en D2-40. CD-31-kleuring liet tufting van de endotheelcellen zien (figuur 2). Helaas was de LYVE-1-kleuring niet beschikbaar. Deze histopathologische bevindingen passen in het kader van multifocale lymphangio-endotheliomatose.

Door middel van gastroscopie werden zes vasculaire laesies in de maag geobserveerd, vijf laesies in het corpus van de maag en één grote laesie ter plaatse van het antrum. Colonoscopie liet meer dan twintig oppervlakkige laesies in het colon zien (figuur 3). Naast deze gastro-intestinale afwijkingen heeft patiënt meerdere intraossale afwijkingen. Deze werden middels röntgendiagnostiek eveneens geduid als lymfangio-endotheliomen. Een longlaesie werd nooit geobserveerd. Ook intracerebraal werden geen vasculaire afwijkingen gezien.

Diagnose

De combinatie van de huidafwijkingen, de specifieke histopathologische kenmerken, de gastro-intestinale afwijkingen en de trombocytopenie heeft uiteindelijk geleid tot de diagnose multifocale lymfangio-endotheliomatose met trombocytopenie (MLE-T).

BESPREKING

MLE-T is een zeer zeldzame congenitale aandoening bestaande uit cutane en extracutane proliferatieve vasculaire afwijkingen die, mede door de bijkomende trombocytopenie, tot ernstige bloedingen kunnen leiden. De extracutane laesies komen vooral voor in het maag-darmstelsel maar ze kunnen ook in de longen, hersenen, botten, spieren, ogen en in de schildklier aanwezig zijn. De trombocytopenie is chronisch fluctuerend en waarschijnlijk het gevolg van *platelet trapping* in de multifocale laesies. Het betreft een consumptieve coagulopathie, een potentieel levensbedreigend fenomeen dat bij kaposiform angio-endotheliom en tufted angioom het kasa-bach-merritsyndroom (KMS) wordt genoemd. MLE-T, ook bekend als cutaneoviscerale angiomatose met trombocytopenie (CAT), is een nieuwe entiteit voor het eerst beschreven in 2004 door North et al.¹ Zij beschreven drie patiënten met een nagenoeg identiek ziektepatroon bestaande uit multifocale congenitale cutane en gastro-intestinale vaatafwijkingen en een trombocytopenie. Alle patiënten hadden forse gastro-intestinale bloedingen. Een combinatie van deze symptomen met de specifieke histologische bevindingen hebben uiteindelijk tot de term multifocale lymfangio-endotheliomatose met trombocytopenie geleid. Binnen de ISSVA-classificatie van 2014 valt de diagnose MLE-T in de categorie *provisionally unclassified vascular anomalies*.² Voorheen werd de aandoening vermoedelijk gerekend tot diffuse neonatale hemangiomatose. Uit een onlangs in de JAAD gepubliceerde meta-analyse blijkt dat in 23% van de gevallen van diffuse neonatale hemangiomatose de diagnose in werkelijkheid MLE-T betreft.³ Het is van belang onderscheid te maken tussen deze aandoeningen aangezien MLE-T een aanzienlijk hogere mortaliteit heeft.^{3,4} In hetzelfde artikel wordt een mortaliteit van 65% genoemd voor patiënten met MLE-T ten opzichte van 5% voor patiënten met diffuse neonatale hemangiomatose. Het onderscheid wordt voornamelijk gemaakt op basis van de histopathologische bevindingen, maar



Figuur 3. Multipole vasculaire laesies in het colon.

de huidafwijkingen zijn ook klinisch van elkaar te onderscheiden. Hemangiomen zijn beter compri-meerbaar, bovendien veranderen ze in de loop van de tijd in omvang en aspect. Bij hemangiomen is er doorgaans sprake van een prolifererende fase en een involuerende fase, alle met hun eigen klinische kenmerken. Hierbij dient te worden aangetekend dat de prolifererende fase bij diffuse neonatale hemangiomatose subtiel is. De dermatoloog heeft naast zijn histopathologische kennis een uitgebreide ervaring in het herkennen van hemangiomen en andere vasculaire huidafwijkingen. Hiermee vervult hij een belangrijke rol in het diagnostische proces van dergelijke uitgebreide vasculaire aandoeningen. Behandeling van MLE-T is zeer moeizaam. Een uitgebreid literatuuronderzoek laat zien dat de aandoening zeer matig op medicamenteuze behandeling reageert.⁴⁻⁶ Systemische corticosteroiden, vaak gebruikt in behandeling van diffuse neonatale hemangiomatose, zijn niet effectief. Ook interferon alpha, intraveneuze immunoglobulines, bèta-blokkers en vincristine zijn niet bewezen effectief.

VERVOLG ZIEKTEGESCHIEDENIS

Gezien de persisterende bloedingen met daarbij de enorme aantallen bloedtransfusies die nodig waren in de eerste levensweken, werd twee weken postpartum gestart met rapamycine. Na uitvoerig overleg werd, ondanks het ontbreken van sterke evidence, voor deze mTOR-inhibitor (immunosuppressivum) gekozen. Enkele onlangs gepubliceerde casereports laten goede resultaten zien.⁶⁻¹⁰ De rapamycine werd gedoseerd tot een spiegel van 7-13 ng/l. In de maanden volgend op de start van de behandeling werden de cutane laesies lichter van kleur, maar ze bleven aanwezig. De behandeling had geen effect op de gastro-intestinale bloedingen. Dagelijkse erythrocyten- en trombocytentransfusies bleven nodig. Daarnaast kreeg patiënt om de twee dagen fresh frozen plasma en af en toe geactiveerd recombinant stollingsfactor VII (Novoseven). Om deze reden werd, vier maanden na de start van de behandeling, de rapamycine omgezet naar thalidomide. Dit middel heeft een antineoplastische, antiangiogene, protrombotische en immunomodulerende werking. De dosis werd in drie maanden tijd opgehoogd tot 100-200 mg. Naast het bleker worden van de huidlaesies nam nu ook de frequentie en de intensiteit

van de bloedingen af en daarmee ook de transfusie-behoefte. Patiënt had nu eens in de paar weken een bloedtransfusie nodig. Bij gastro- en coloscopisch onderzoek werd een duidelijke afname van de omvang van de vasculaire laesies gezien. Ze verdwenen echter niet.

Voor het gebruik van thalidomide bestaat bij deze indicatie geen bewijs. De keuze voor dit middel is gebaseerd op expert opinion en is ontstaan na uitvoerig internationaal overleg. Potentiele bijwerkingen bij langdurig gebruik van thalidomide zijn, onder andere trombo-embolieën, perifere neuropathieën en bradycardie. Meer onderzoek moet dan ook uitwijzen of thalidomide werkelijk een plaats heeft in de behandeling van patiënten met MLE-T. Met een leeftijd van 7,5 maand kon patiënt ontslagen worden uit het ziekenhuis. Sindsdien heeft hij nog enkele malen een opname in het ziekenhuis gehad in verband met gastro-intestinale bloedingen, waarvoor hij soms erythrocyten- en trombocyten-transfusies heeft gekregen. De thalidomide werd gestopt op een leeftijd van 22 maanden, nadat hij gedurende ruim een jaar geen transfusies meer nodig heeft gehad. Hij heeft geen bijwerkingen overgehouden aan de langdurige thalidomidebehandeling. Alleen de cyclokapron werd gecontinueerd. Momenteel is hij 28 maanden oud en is zijn situatie al enige tijd stabiel. Hij maakt een goede leeftijdsconforme ontwikkeling door en gaat inmiddels naar een gewoon kinderdagverblijf.

CONCLUSIE

MLE-T is een zeldzame en levensbedreigende congenitale proliferatieve vasculaire aandoening. In verband met de hoge mortaliteit is het van belang zo vroeg mogelijk in het ziekteproces onderscheid te maken met diffuse neonatale hemangiomatose. De dermatoloog heeft in dit proces, gezien zijn grote

ervaring met hemangiomen en andere diffuse vasculaire laesies, een belangrijke rol.

LITERATUUR

1. North P, Kahn T, Cordisco M, et al. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: A newly recognized clinico-pathological entity. *Arch Dermatol* 2004;140:599-606.
2. Dasgupta, R, Fishman, SJ. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg* 2014;23:158-61.
3. Glick ZR, Frieden IJ, Garzon MC, et al. Diffuse neonatal hemangiomatosis: An evidence-based review of case reports in the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:898-903.
4. Piggot K, Riedel P, Baron H, et al. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: A rare cause of gastrointestinal bleeding in the newborn period. *Pediatrics* 2006;117:e810-e813.
5. Maronn M, Catrine K, North P, et al. Expanding the Phenotype of Multifocal Lymphangioendotheliomatosis With Thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:331-4.
6. Droitcourt C, Boccara O, Fraïtag S, et al. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: clinical features and response to sirolimus. *Pediatrics* 2015;136:e517-22.
7. Greenberger S, Yuan S, Walsh LA, et al. Rapamycin suppresses self-renewal and vasculogenic potential of stem cells isolated from infantile hemangioma. *J Invest Dermatol* 2011;131:2467-76.
8. Hammill AM, Wentzel MS, Gupta A, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1018-24.
9. Medici D, Olsen BR. Rapamycin inhibits proliferation of hemangioma endothelial cells by reducing HIF-1-dependent expression of VEGF. *PLoS One* 2012;7:e42913.
10. Sillevius Smitt JH, Peters MAD, Middelkamp-Hup M, et al. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia treated with sirolimus. Poster presentation World Congress Dermatology, Madrid 2013.

SAMENVATTING

Multifocale lymphangio-endotheliomatose met trombocytopenie (MLE-T) is een zeer zeldzame aandoening die zich kenmerkt door diffuse vasculaire cutane en gastro-intestinale laesies, die forse bloedingen kunnen geven. De trombocytopenie is chronisch fluctuerend en waarschijnlijk het gevolg van platelet trapping door de multifocale vasculaire laesies. Wij beschrijven een neonaat met multipale cutane en extracutane laesies die succesvol is behandeld met thalidomide.

TREFWOORDEN

ultifocale lymphangio-endotheliomatose met trombocytopenie – MLE-T – MLT – congenitale vasculaire aandoening – diffuse neonatale hemangiomatose – thalidomide

SUMMARY

Multifocal lymphangio-endotheliomatosis with thrombocytopenia (MLE-T) is an extremely rare disease and manifests itself with diffuse vascular cutaneous and gastrointestinal tract lesions, which can cause severe bleeding. The thrombocytopenia is chronic and fluctuating and thought to result from platelet trapping by the multifocal vascular lesions. We describe a newborn with numerous cutaneous and extracutaneous lesions who was successfully treated with thalidomide.

KEYWORDS

multifocal lymphangio-endotheliomatosis and thrombocytopenia – MLE-T – MLT – congenital vascular disease – diffuse neonatal hemangiomatosis – Thalidomide

VERENIGING

BESTUUR

De totstandkoming van een persbericht: een reconstructie

Yvette Assen

Lid bestuur NVDV

*Correspondentieadres
y.assen@franciscus.nl*

Het goed uitdragen van de kwaliteiten van de dermatologen is soms een delicaat spel. Hoe laat je zien dat de dermatoloog dé expert is op een bepaald gebied zonder in een negatieve strijd met andere belanghebbenden te komen? Bijvoorbeeld de plastisch chirurgen met betrekking tot cosmetiek, de huidtherapeuten inzake verschuiving van zorg en in navolgend voorbeeld de huisartsen rond huidkankerzorg. Als bestuurslid sta ik natuurlijk deels aan de zijlijn, maar hoe een PR-actie zich ontvouwt binnen de NVDV is zeker de moeite waard om te volgen, ook voor onze leden. In deze column neem ik u mee naar de totstandkoming van de meest recente PR-actie van onze vereniging.

VOORSPEL

Onlangs kregen wij op het bureau het bericht dat er een interessant proefschrift zou verschijnen, over de stand van zaken in huidkankerzorg in de eerste en tweede lijn. De promovenda heet Margit van Rijsingen, arts-onderzoeker aan het Raboud UMC. Diverse mensen wreven zich meteen in de handen: de positie van de dermatoloog als dé orgaanspecialist voor huidkanker, konden we nu stevig wetenschappelijk onderbouwen. Alle tips gingen door naar onze Commissie PR en Media. De voorzitter van deze commissie (Jorrit Terra) en Frans Meulenberg (directeur van de NVDV) gingen, zoals zo vaak, samen aan de slag, waarbij de leden van de Commissie PR en Media hun klankbord vormden. Er werd een stappenplan gemaakt waarbij zij allereerst contact zochten met de promovenda met drie vragen: i) wilde zij meewerken aan een PR-actie ('graag', antwoordde ze), ii) kon ze alle leden van de Domeingroep Oncologie een exemplaar van het proefschrift bezorgen ('doe ik') en iii) hoe luidden volgens haarzelf de belangrijkste bevindingen van

het onderzoek (stuurde ze door). Na overleg met de leden van de Domeingroep Oncologie maakten Jorrit en Frans een document dat bestond uit de volgende punten: I) de belangrijkste cijfers uit de dissertatie, II) de hoofdboodschappen volgens de promovenda, III) de kernboodschappen volgens de Domeingroep Oncologie, iv) de kanttekeningen van een hoofddocent van de afdeling Huisartsgeneeskunde van het UMCG. Vervolgens stelden zij een 'pool' samen van ervaren en deskundige dermatologen die – zo mogelijk – de pers te woord zouden staan. In totaal vonden ze negen dermatologen bereid dit te doen. Dit enthousiasme om voor onze vereniging klaar te staan, is voor mij een teken van de grote betrokkenheid. Dit alles werd besproken met PR-bureau BIJL PR, dat sinds kort de NVDV ondersteunt. Een korte introductie: sinds kort werken wij samen met dit PR-bureau nadat Jorrit na een zoektocht naar PR-bureaus positieve recensies van het KWF ontving over dit bureau. BIJL PR maakte op basis van het bestaande document een 'gewaagd' conceptpersbericht, behoorlijk scherp opgesteld. Het bestuur kreeg die versie te zien en reageerde welwillend maar ook met enige aarzeling. De profilering van de dermatoloog was overduidelijk, maar ging de stellingname wel of niet ten koste van de huisarts? Wilden we de nadruk zo zwaar leggen op al hetgeen de huisarts niet weet, niet kan en/of niet doet? Ging de titel ('Huidkankerzorg ondermaats') niet te ver? Het bestuur besloot het proces verder te volgen. Noem het *watchful waiting*, niet toevallig het adagium van huisartsgeneeskunde.

OVERLEG

Dat was het moment voor de volgende stap: het opstellen van een lijst met namen en organisaties met wie we het persbericht idealiter gingen afstemmen:

- de promovenda;
- de promotores en co-promotor;
- het NHG;
- de Federatie Medisch Specialisten (FMS);
- de afdeling voorlichting van de UMC's;
- het Bestuur van de NVDV;
- de Commissie PR en Media van de NVDV;

- de Domeingroep Oncologie van de NVDV
 - de hoofddocent van de afdeling Huisartsgeneeskunde van het UMCG (eerder geraadpleegd).
 Het conceptpersbericht ging via de mail rond. De reacties lieten niet lang op zich wachten. De promovenda en de promotores hadden in eerste instantie geen bezwaar. Terughoudend, zo niet kritisch, reageerde de FMS die in haar beleid altijd gericht is op samenwerken. De afdeling voorlichting van de UMC's reageerden verdeeld. De zegsman van het NHG – de belangrijkste groep – begon de repliek netjes: “Allereerst stel ik het op prijs dat we de gelegenheid krijgen om commentaar te geven. Hierdoor kunnen we ons tevens voorbereiden op eventuele reacties. Welnu, de huisarts krijgt er behoorlijk van langs.” Die passage ging over in een constructieve opmerking: “Juist omdat de huisartsen dit zelf ook als knelpunt ervaren, is gestart met de ontwikkeling van de NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen.” Waarna de commentaargever soepel de bocht nam naar kritiek: “Dit is ook de boodschap in het persbericht, maar deze komt in mijn ogen nog niet helemaal uit de verf. Bijgaand tref je een aantal aanpassingen en suggesties in de tekst waarvan ik hoop dat je deze kunt meenemen.” Ongewild stuurde de commentaargever ook de zinnen mee, geschreven door een andere NHG-medewerker: “Ik word hier niet blij van.” De hoofddocent van het UMCG was de beroemde druppel die de emmer deed overlopen: “Ik wil constructief te werk gaan, en helaas is dit persbericht te hard. Ik doe hier niet aan mee als eventuele woordvoerder”. De haarscheurtjes in het persbericht verbreedden zich tot heuse scheuren, want ook binnen de kring van promotores ontstond verzet. Zelfs één van onze eigen woordvoerders trok haar steun in. Hoe verder?
 Er volgde uitvoerig telefonisch overleg met medewerkers van het NHG, domeingroep Oncologie en uiteraard de Commissie PR en Media, waarna Jorrit en Frans ‘in retraite gingen’. De commentatoren lazen de tekst negatiever en agressiever dan wij als NVDV dachten. Wat moest er veranderen? Hun conclusie: de toon, de strekking én de boodschap.

HERZIENE VERSIE

De toon wijzigde van beschuldigend naar een handreiking: de Commissie PR en Media en de Domeingroep Oncologie wilden absoluut voorkomen dat er onbedoelde polarisatie zou ontstaan. De boodschap verlegden ze naar het werkelijke probleem: de geringe aandacht voor dermatologie in de basisopleiding tot arts, en in de huisartsopleiding. Maar tevens dat de huisartsen juist de goedaardige afwijkingen beter gaan herkennen, en bij twijfel doorverwijzen naar de dermatoloog. Ook de titel onderging een cosmetische ingreep: niet langer ‘Huidkankerzorg ondermaats’ maar nu ‘Huidkankerzorg kan beter’. Opnieuw ging het aangepaste conceptpersbericht op tournee langs alle samenwerkingspartners. Plotseling viel alles op zijn plek: de reacties van de diverse partijen kwamen heel snel, en waren zonder

uitzondering positief. Ook onze woordvoerder die zich eerst terugtrok, zegde opnieuw haar medewerking toe. Het kostte wel nog veel mails en telefoontjes vooraleer het persbericht de bestandsnaam ‘definitief’ kreeg, maar uiteindelijk kwam er groen licht van alle partijen. Alleen het PR-bureau plaatste nog een kanttekening: “Het persbericht is zo wel een stuk genuanceerder geworden. Dat verkleint naar ik verwacht wel de kansen, zeker bij tv/actualiteiten. Maar we gaan ons best doen!”

Samenvatting van het persbericht

HUISARTSEN EN DERMATOLOGEN SLAAN HANDEN INEEN

HUIDKANKERZORG NEDERLAND KAN BETER

Utrecht, 29 april 2016 – De kwaliteit van de huidkankerzorg in Nederland moet beter. De eerste beoordeling van huidklachten vindt plaats bij de huisarts, maar de herkenning van huidkanker blijkt lastig. Dit schrijft Margit van Rijsingen in een proefschrift waarop zij vandaag promoveert aan het Radboudumc in Nijmegen. Huidkanker is de meest voorkomende vorm van kanker en het aantal patiënten neemt nog steeds toe. De Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie (NVDV) deelt die zorgen over de kwaliteit van huidkankerzorg, zeker nu deze uit kostenoverwegingen deels verschuift naar de huisartsenpraktijk. De NVDV steunt het initiatief van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) voor de ontwikkeling van een richtlijn over verdachte huidafwijkingen om de kwaliteit te verbeteren. Beide organisaties pleiten ook voor meer scholing op het gebied van huidkanker.

Op het moment dat ik dit schrijf, kijk ik naar het *RTL Nieuws* van 30 april om 19.30 uur en zie ik Ellen de Haas, voorzitter Domeingroep Oncologie NVDV het nieuws openen, samen met bestuursvoorzitter Rob Dijkstra namens het NHG. Eendrachtig, eensluidend, met een heldere en belangrijke boodschap: de dermatologen en de huisartsen slaan de handen ineen om dit bestaande probleem op te lossen. Ik zat, als bestuurslid, tevreden op de bank te kijken. Jazeker, de huisarts kreeg kritische vragen, en de dermatoloog werd meermaals als expert van huidkanker benoemd. Maar van polarisatie was geen sprake.

Wat leerde deze casus ons? In ieder geval dat samenwerking met onze belangrijkste partner, de huisarts, belangrijker is dan het scherp neerzetten van het profiel van een dermatoloog. Dit persbericht heeft de dermatoloog desondanks neergezet als ‘de behandelaar van huidkanker’. Daarnaast leverden de vele discussies dieper inzicht in elkaars handelen, en verrijkte het onze kennis. Ook zijn we vooral blij dat het wordingsproces zo zorgvuldig is gegaan. Dat was ook één van de commentaren: wie zo zorgvuldig te werk gaat, doet goede zaken, ook voor de eigen achterban. Maar bovenal, we moeten ons realiseren dat PR een extra domein is in ons vak, dat niet iedereen beheerst, maar wel iedereen kan leren. Goede ‘samenwerk’-PR is de beste PR!