

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

HOOFDREDACTIE

Dr. P.G.M. van der Valk, hoofdredacteur

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, dr. M.J. Korstanje, prof. dr. A.P. Oranje, dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. M. Seyger, dr. J. Toonstra, dr. M. Vermeer

RUBRIEK REFERAAT

Dr. W.P. Arnold, dr. A.Y. Goedkoop, dr. E.M. van der Snoek, dr. T.J. Stoof, dr. H.B. Thio,

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Telefoon: 024 3613724, fax: 024 3541184, e-mail: derma@dchg.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG medische communicatie
Laura Fritschy
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2010 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 187,- per jaar. Studenten € 84,- per jaar.
Buitenland € 285,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk wordt opgezegd. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

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 dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info
<http://portaal-ntdv.nl>

AFBEELDING OMSLAG

'Couperose' van Annemarie Busschers.
Particuliere Collectie, Groningen. Japans papier, potlood, soft pastel, olie pastel, acryl op doek, 50 x 80 cm, 2004.
www.annemariebusschers.com

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELN

De opkomst van Wond Expertise Centra in Nederland: patiëntvriendelijk, zorgvernieuwend en transmuraal 378
Contactallergie voor parfumgrondstoffen 382

QUIZ

388

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Gynaecomastie door methotrexaat bij psoriasis vulgaris 391
Groeïende huidafwijking op de handrug na het klussen 394
Een gevoelige huid 398
Impetigo herpetiformis 401
De vuurmiersteek: niet zo onschadelijk als hij lijkt 405

REFERAAT

Behandeling van bulleus pemfigoïd met doxycycline in combinatie met nicotinamide 408

QUIZ

413

VERENIGING

Medicatie niet beschikbaar? Raadpleeg Farmanco 414

DERMATOLOGIE IN BEELD

Reticulaire verkleuring op de onderrug 417

HUID, SEKS EN CURIOSA

Antichrist 419

ARTIKELLEN

De opkomst van Wond Expertise Centra in Nederland: patiënt-vriendelijk, zorgvernieuwend en transmuraal

M.A.M. Loots¹, M.C.G. van Praag¹, D.G.C.T.M. Snels¹, E.M. Herman², J.M. van Ochten² en G.R.R. Kuiters³

¹ Dermatoloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

² Huisarts, Huisartsen adviesraad Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

³ Dermatoloog, Dermatologisch Centrum, Isala Klinieken, Zwolle

Correspondentieadres:

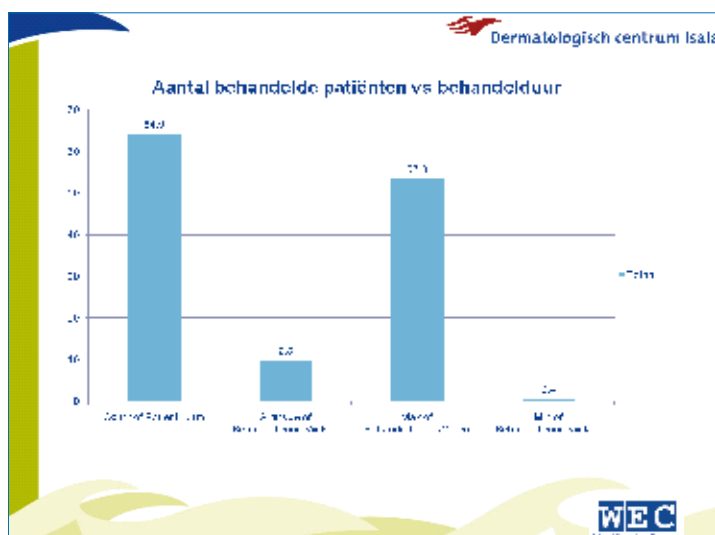
Dr. M.A.M. Loots, dermatoloog
Sint Franciscus Gasthuis Rotterdam
Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam
Telefoon: 010-4616127
E-mail: m.loots@sfg.nl

HET WOND EXPERTISE CENTRUM - TRANSMURALE AANPAK

Het Wond Expertise Centrum (WEC) Ulcus Cruris biedt transmurale zorg voor patiënten met chronisch

veneuze wonden, maar het concept kan gemakkelijk worden verruimd tot een algemeen wondcentrum. De kern van het expertisemodel is een gezamenlijk ontwikkeld en gedragen protocol van diagnostiek en behandeling van chronische wonden. De inbreng van kennis en kunde van alle betrokken partijen (thuiszorg, huisarts, medisch specialist) is essentieel om een gezamenlijk gedragen protocol tot daadwerkelijke standaard in de dagelijkse praktijk te verheffen. Eerstelijnszorgverleners kunnen op basis van dit standaardprotocol patiënten met ulcus cruris behandelen en patiënten vervolgens bij onvoldoende genezingstendens via een versnelde verwijzprocedure presenteren aan het Expertise Centrum Ulcus Cruris. Daar wordt de noodzakelijke en voorheen geprotocolleerde diagnostiek ingezet: allereerst wordt het klinisch aspect van de wond zelf onder de loep genomen, maar vervolgens wordt ook onderzoek gedaan naar onderliggend lijden (systeemziekten, vasculitis, immunosuppressieve medicatie, ondervoeding, et cetera). Er wordt doorgaans een arteriële (enkel-armindexmeting) en een veneuze (duplex) vaatstatus verricht, evenals aanvullend bloedonderzoek en zo nodig bacteriologisch en/of histologisch onderzoek. Ook lymfescintigrafie kan worden verricht op indicatie. Na het bevestigen van de eventueel bijgestelde diagnose wordt een concreet behandelplan opgesteld, waardoor de verdere behandeling in samenwerking met thuiszorg en/of huisartsverpleegkundigen kan worden voortgezet. De geprotocolleerde documentatie over behandeling en wijzigingen door verschillende behandelaars tijdens de behandelfase gaat met de patiënt mee tijdens zijn reis tussen de zorgverleners en zijn daarmee altijd beschikbaar.

De 2 pioniers van deze inmiddels 22 Wond Expertise Centra in Nederland laten een evidente verkorting van de doorlooptijd zien van 14 naar inmiddels 9,2 weken evenals kostenbesparing door een doelgericht inzet van wondmaterialen (figuur 1).



Figuur 1. Aantal behandelde patiënten versus behandelduur.

Laagdrempelig zorgconcept

De voordelen van een dergelijke aanpak zijn velerlei. Om te beginnen profiteren patiënten van laagdrempelige en gespecialiseerde centra. In plaats van opgenomen te worden in de grote stroom van poliklinische patiënten van de afdeling dermatologie van het algemeen ziekenhuis kunnen zij rechtstreeks terecht bij een van de WEC's. Hier wordt diagnostiek verricht en behandeling ingezet. Deze behandeling is opgenomen in een gezamenlijk door alle partijen gedragen behandelprotocol. Met dat behandeladvies gaat de patiënt – zodra het mogelijk is – terug naar zijn of haar eerstelijns hulpverlener, meestal de huisarts, in samenwerking met de verpleegkundige van de thuiszorg en soms de verpleeghuisarts en de verpleegkundige staf van het verpleeghuis. Wanneer expertise nodig is over een onderliggende aandoening, dan zijn de lijnen naar overige specialismen kort, wat de efficiëntie en de duur van de behandeling ten goede komt.

Een ander – in deze tijd zeer belangrijk – aspect van deze manier van organiseren vormt de kostenbeheersing. Door standaardiseren van behandeling, keuze en inkooprij van materialen, verwijfsprocedure, beperking van bewegingen (bijvoorbeeld taxikosten) en kort verblijf in de tweede lijn kan kostenreductie worden doorgevoerd. De WEC's voeren separaat en continu alle logistieke data in om de effecten van deze vorm van zorg vast te leggen. In het eerste jaar van de WEC's bleek de doorlooptijd van behandeling van patiënten met ulcus cruris reeds verkort te zijn naar minder dan tien weken (de standaardbehandelduur is veertien weken) en er was onmiddellijk een uniformiteit van inzet van materialen te zien. Tevens trad er tussen de verschillende echelons, door korte consultatie, een verschuiving op van behandeling naar de thuissituatie. Daarmee lijkt het model zich goed te bewijzen als kosteneffectief. De Wond Expertise Centra kunnen in de toekomst als gesprekspartner goed beslagen ten ijs komen bij de onderhandelingen over de inkoop van zorg voor patiënten met chronisch veneuze ulcera.

Nascholing in ulcus cruris zorg

Het aanbieden van continue scholing, het delen van kennis en informatie met de behandelaars uit de



Figuur 2. Wijkverpleegkundige in actie voor het TWMS.

regio zijn naast patiëntenzorg de belangrijkste taken van de WEC's. Via cursussen, praktijktrainingen en informatiebijeenkomsten houden de WEC's iedereen die betrokken is bij de behandeling van chronische wonden op de hoogte van nieuwe technieken, inzichten en resultaten. Zo zijn de WEC's verworpen tot een platform voor allen die betrokken zijn bij de behandeling van deze wonden, wat één van de doelstellingen van de WEC's is.

Adviesraad als klankbord

Om binnen het kader van de doelstellingen zo dicht mogelijk bij de betrokkenen te staan is er een adviesraad gevormd waarin vertegenwoordigers van alle betrokken groeperingen aanwezig zijn: van huisartsen en huisartsondersteuners tot (thuis)zorgspecialisten en verpleeghuisartsen, van patiëntenplatform tot zorgverzekeraar. Zij vormen het klankbord voor de Wond Expertise Centra, en helpen de behandeling van chronische wonden sneller en efficiënter te realiseren en de kwaliteit van leven van patiënten met deze aandoeningen te verbeteren.

TELEWOND MONITORING VAN PATIËNTEN MET ULCUS CRURIS

Binnen het Wond Expertise Centrum in het Sint Franciscus Gasthuis wordt sinds geruime tijd gebruik gemaakt van teleconsultatie.

TeleWond Monitoring (TWMS) is een initiatief van dermatoloog dr. Loots van het Ksyos TeleMedisch Centrum en de thuiszorgorganisaties Rotterdam en Laurens.

Het wordt als techniek ingezet om de kwaliteit van zorg verder te optimaliseren en de, vaak oudere, patiënt zo lang mogelijk in de thuissituatie te houden. Indien er sprake is van stagnerende wondgenezing, of andere onvoorziene problematiek, neemt de wijkverpleegkundige met een digitale camera een foto van het ulcus en stuurt deze samen met een digitale anamnese naar de dermatoloog (figuur 2 en 3). Een belangrijke voorwaarde voor deelname aan TWMS is dat de patiënt in het recente verleden (niet langer dan een jaar) reeds geanalyseerd is door de dermatoloog en er een diagnose is gesteld. Onder deze voorwaarde kan er een goed behandeladvies gegeven worden.

Deze zorgvernieuwend initiatieven leiden tot kwalitatief betere zorg bij gelijkblijvende of zelfs lagere kosten. In tegenstelling tot veel ketenproducten is hier geen zware infrastructuur nodig met procesmanagement met navenante kosten. Sterk is vooral het koppelen van bestaande expertise (tweede lijn), ervaring (thuiszorg en tweede lijn) en de behoefte van de eerste lijn (verpleeghuizen, patiënten in thuiszorg en huisartsen) om de zorg verantwoord en state of the art aan huis te kunnen aanbieden. Het project levert bovendien door harmonisering en uniformering verlaging van materiaalkosten op. De wachttijd voor de patiënt neemt af en het plezier dat alle betrokkenen in hun werk ervaren neemt toe. Een win-winsituatie voor alle partijen, maar bovenal voor de patiënt.



Figuur 3. Elektronisch patiëntendossier-TWMS.

Dankwoord:

Wij bedanken Kok van der Meij voor het verwerken

van data en het kritisch doorlezen van het manuscript.

SAMENVATTING

Het Wond Expertise Centrum (WEC) Ulcus Cruris in de Isala klinieken te Zwolle en in het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam bieden aantoonbaar succesvol transmuraal zorg voor patiënten met chronisch veneuze wonden en behoren tot de pioniers van Wond Expertise Centra in Nederland. Omdat de behandelaars gezamenlijk verantwoordelijk zijn voor het gevoerde beleid (eigenaar van protocol) is de betrokkenheid groot. Via cursussen, praktijktrainingen en informatiebijeenkomsten houden de WEC's de betrokken behandelaars van deze chronische wonden op de hoogte van nieuwe technieken, inzichten en resultaten.

De zorg van deze patiënt met een chronische ziekte schiet vaak tekort door traag op gang komen van adequate behandeling, gebrek aan goede diagnostiek in thuissituatie, gebrekkige communicatie en afstemming tussen behandelaars en verschillen van inzicht tussen die behandelaars.

Inmiddels is een aantoonbare verkorting van de doorlooptijd gerealiseerd van bijna vijf weken zonder extra kosten door bestaande expertise en ervaring te benutten om het logistieke proces goed af te stemmen en door scholing de kennis binnen de wondketen optimaal te maken.

Om de kwaliteit van zorg te optimaliseren en de, vaak oudere, patiënt zo lang mogelijk in de thuissituatie te houden zijn de dermatologen zeer positief over de toekomst van het gebruik van TeleWond Monitoring. Deze vernieuwende initiatieven leiden tot kwalitatief betere zorg bij lagere kosten en afname van toegangstijd.

TREFWOORDEN

ulcus cruris – transmuraal – Wond Expertise Centrum – TeleWond Monitoring

SUMMARY

At the 'Isala Clinics' in Zwolle and the 'Sint Franciscus Gasthuis' hospital in Rotterdam the Wound Centres of Excellence offer transmural care for patients with chronic wounds. These centres are the members of the Wound Excellence Centres (WEC) in The Netherlands. By means of courses, practical training and meetings the Centre of Excellence informs and updates the involved therapists of chronic wounds on new techniques, insight and results. Thus far, this new concept has already led to a reduction in treatment time to 5 weeks. New initiatives such as 'Tele Wound Monitoring' (TWMS) are used to optimize the quality of care. Furthermore TWMS aims at allowing patients, usually the elderly, to stay at home for as long as possible.

These new and innovative techniques lead to an improved quality of care and keep the costs and waiting time for patients to a minimum.

KEYWORDS

leg ulcer – transmural – Centre of Excellence for Leg Ulcers – Tele Wound Monitoring

GEMELDE FINANCIËLE BELANGENVERSTRENGELING

geen

Contactallergie voor parfumgrondstoffen

2. Recente ontwikkelingen*

A.C. de Groot

Correspondentieadres:
Dr. Anton C. de Groot
Schipslotweg 5
8351 HV Waperveen
Telefoon: 0521 320332
E-mail: antondegroot@planet.nl
www.patchtesting.info

INLEIDING

Dit is het tweede artikel in een drieluik over contactallergie voor parfumgrondstoffen. In deel 1 werd een algemeen overzicht van parfumallergie gegeven.¹ In deze bijdrage worden twee nieuwe ontwikkelingen besproken, die gevolgen hebben voor het diagnostisch handelen van de dermatoloog bij patiënten die verdacht worden van contacteczeem en van parfumallergie, en de adviezen die aan hen gegeven worden: 1. De introductie van de parfummix II in de Europese basisserie (tot voor kort Europese standaardreeks geheten) en 2. De recente wetgeving in de Europese Unie met betrekking tot etikettering van bepaalde parfumgrondstoffen op cosmetica en huishoudelijke producten.

DE PARFUMMIX II (FRAGRANCE MIX II)

Sinds dertig jaar berust de diagnostiek van allergie voor parfumgrondstoffen hoofdzakelijk op drie indicatoren voor parfumallergie in de Europese basisserie: *Myroxylon pereirae* (Perubalsem), colophonium en de parfummix I (tabel 1). De parfummix I (PM I), ofschoon zeer nuttig, is verre van ideaal. Hij veroorzaakt irritatiereacties, fout-positieve reacties (test op de mix positief, op de bestanddelen negatief), fout-negatieve reacties (positieve reactie op een of meer van de bestanddelen, maar een negatieve reactie op de mix) en spoort 20-50% van de parfumallergieën niet op. Ook komt het incidenteel voor dat patiënten door het testen met de mix allergisch worden (actieve sensibilisatie, *patch test sensitization*). Ten slotte kan de emulgator sorbitan sesquioleate in de mix een allergi-

Naam van de chemische stof(fen)	Concentratie (% g/g) & vehiculum
Colophonium (rosin)	20% pet.
Parfummix I (incl. 5% sorbitan sesquioleate)	8% pet.
Amyl cinnamal (α -amylcinnamic aldehyde) (1%)	
Cinnamal (cinnamic aldehyde) (1%)	
Cinnamyl alcohol (1%)	
Eugenol (1%)	
<i>Evernia prunastri</i> (oakmoss absolute) (1%)	
Geraniol (1%)	
Hydroxycitronellal (1%)	
Isoeugenol (1%)	
Parfummix II	14% pet.
Citral (1%)	
Citronellol (0,5%)	
Coumarin (2,5%)	
Farnesol (2,5%)	
Hexyl cinnamal (α -hexylcinnamic aldehyde) (5%)	
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyréal®) (2,5%)	
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyréal®)	5% pet.
<i>Myroxylon pereirae</i> (Perubalsem)	25% pet.

Tabel 1. Parfumgrondstoffen en indicatoren voor parfumallergie in de Europese basisserie.

sche reactie veroorzaken. Als deze stof niet als routine meegetest wordt (wat waarschijnlijk lang niet iedereen doet) bestaat het gevaar dat een positieve reactie op sorbitan sesquioleate in de mix ten onrechte als allergie voor parfumgrondstoffen wordt geïnterpreteerd. In verband met deze tekortkomingen is lang

* In dit artikel wordt – om aansluiting met de internationale literatuur te vergemakkelijken – voor de namen van parfumgrondstoffen gebruikgemaakt van INCI-nomenclatuur (International Nomenclature Cosmetic Ingredient)

Jaartal van studie	Landen	Aantal patiënten	Aantal positief (percentage)	Negatief op parfummix I	Ref.
2005-2006	Europa	5402	255 (4.7%) (1,8%-5,5%) ^a		6
2005	Duitsland	7014	329 (4.7%)	53%	5
2005	Belgie	335	7 (2,1%)		7
2002-2003	Duitsland, Denemarken, Zweden, Verenigd Koninkrijk, België	1701	50 (2,9%) (1,6%-5,0%) ^a	32%	2

Tabel 2. Frequentie van positieve reacties op de parfummix II en relatie met de parfummix I.
^a spreiding over deelnemende centra

gezocht naar een nieuw mengsel van parfumgrondstoffen, dat patiënten met parfumallergie detecteert die door de PM I gemist worden. Het resultaat daarvan, de PM II (*fragrance mix II*)² is in 2008 door de European Society of Contact Dermatitis officieel aan de Europese basisserie toegevoegd³.

De samenstelling van de PM II is gebaseerd op slechts één studie uitgevoerd onder patiënten in 6 centra in 5 Europese landen (Duitsland, Denemarken, het Verenigd Koninkrijk, Zweden en België). Hier werden in 1997 en 1998 14 veelgebruikte parfumgrondstoffen getest bij 1855 patiënten. De zes parfumgrondstoffen die de meeste reacties gaven (slechts 2 scoorden > 1% positieve reacties, de rest 0,3-0,5%) werden gebruikt om de PM II samen te stellen (tabel 1).⁴ Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall[®]) blijkt in de mix (verreweg) de meeste reacties te veroorzaken. Vanwege het belang van dit allergeen en omdat ongeveer 15% van de gevallen van contactallergie voor Lyrall[®] met de 2,5% concentratie in de mix gemist wordt⁵, werd besloten om Lyrall[®] ook nog apart op te nemen in de basisserie in de hogere concentratie van 5% pet.³

CONTACTALLERGIE VOOR DE PARFUMMIX II

In een aantal studies is de PM II routinematig getest bij patiënten met verdenking op contacteczeem (tabel 2). De frequenties van positieve reacties varieerden van 2,1 tot 4,7% (in enkele centra > 5%). In 32-53% was de reactie op de PM I negatief. Dat resulteerde in de betreffende studies in ongeveer 0,9-2,4% meer mensen met parfumallergie, die alleen met de PM II werden gedetecteerd.^{2,5}

Groningse onderzoekers zagen een positieve reactie op de PM II bij 21/227 patiënten, een ongewoon hoog percentage van 9,3. Dit zal deels verklaard kunnen worden doordat hun patiënten waren geselecteerd op basis van vermoeden op contactallergie voor parfumgrondstoffen of cosmetica.⁸

De PM II geeft niet zelden dubieus positieve (?+) reacties. Het is vaak onduidelijk of dit zwakke allergische reacties zijn of irritatiereacties.² Omgekeerd komen fout-negatieve reacties (positieve reactie op bestanddelen, negatieve reactie op de mix) zelden voor.⁹

TESTEN MET DE BESTANDDELEN

Frosch et al.⁹ testten 50 patiënten met een positieve reactie op de PM II met de bestanddelen daarvan.

18 (36%) reageerden op Lyrall[®], 6 op citral (12%), 4 op farnesol (8%), 2 op citronellol (4%) en 1 op hexyl cinnamal (2%); geen enkele patiënt had een positieve plakproef op coumarin. Opmerkelijk was dat slechts 24 (48%) van de 50 patiënten één of meer positieve reacties hadden op bestanddelen van de mix. Bij 13 (26%) waren er dubieus positieve (?+) reacties op individuele parfumgrondstoffen uit de mix en 13 patiënten (26%) hadden geen enkele reactie! Dit kan voor een deel verklaard worden door fout-positieve (irritatieve) reacties op de PM II. Men moet met deze mogelijkheid vooral rekening houden bij zwak-positieve (+) reacties: slechts 23% in deze groep reageerde ook op 1 of meer bestanddelen. In de ++ groep was dit 87% en in de groep met de sterkste reacties op de mix (+++) hadden allen positieve reacties op bestanddelen.

Als alternatieve verklaring werd gesuggereerd dat er in de mix 'additieve' of 'synergistische' effecten optreden. Er bestaat dan bijvoorbeeld een zwakke allergie voor twee bestanddelen, die gezamenlijk (in de mix) wel, maar apart getest niet een (zwak)positieve plakproef kunnen induceren. Het advies van deze auteurs was om de bestanddelen apart in tweemaal hogere concentraties te testen dan in de mix: Lyrall[®] 5% (zit in deze concentratie al in de basisserie), citral 2%, farnesol 5%, citronellol 1%, hexyl cinnamal 10% en coumarin 5% (alle commercieel verkrijgbaar).

Daarmee steeg in hun studie het percentage patiënten met positieve reacties op bestanddelen van 48 naar 72, wat het concept van additie of synergie lijkt te bevestigen.⁹ Citral kan in de concentratie van 2% overigens wel irritatieve reacties veroorzaken.

Geier et al.⁵ testten in een soortgelijk onderzoek 65 patiënten met een positieve plakproef op de PM II met de 6 bestanddelen: 25 (38%) reageerden op Lyrall[®], 11 (17%) op citral, 7 (11%) op farnesol en 3 (5%) op coumarin; de overige bestanddelen gaven geen positieve reacties.

Uit deze onderzoeken blijkt dat Lyrall[®] verreweg het belangrijkste allergeen is in de mix, dat ongeveer 55% van alle reacties op de bestanddelen voor zijn rekening neemt. Citral en farnesol geven met enige regelmaat een positieve reactie, maar de andere drie bestanddelen zijn relatief onbelangrijk.

HYDROXYISOHEXYL 3-CYCLOHEXENE CARBOXALDEHYDE (LYRALL[®])

Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall[®]) wordt ook apart getest in de basisserie in een concentratie van 5% pet. De ervaring met routi-

Jaartal van studie	Landen	Aantal patiënten	Aantal positief (percentage)	Negatief op PM I	Ref.
2003-2007	Denemarken	18.789	aantal? (2,1%-2,8%) ^b		10
2005-2006	Europa	11.790	222 (1,9%) (0,5%-2,7%) ^a		6
2005	Duitsland	8.046	205 (2,5%)		5
2004-2005 (?)	Spanje	1.077	14 (1,3%)	64%	11
2002-2005	België	2.901	62 (2,1%)	52%	7
2004 (?)	Duitsland, Denemarken, Zweden, België, Verenigd Koninkrijk	1.701	28 (1,6%)		9
2003-2004	Duitsland	21.325	502 (2,4%)	49%	12
2002 (?)	Verenigd Koninkrijk	766	16 (2,1%)	38%	13
2000-2001	Duitsland	3.245	62 (1,9%)	32%	14
1997-1998	Duitsland, Denemarken, Zweden, België, Verenigd Koninkrijk	1.855	50 (2,7%) (1,2%-17,2%) ^a	42%	4,15

Tabel 3. Frequentie van positieve reacties op Lyral® en relatie met de PM I.

^a spreiding over de deelnemende landen; ^b spreiding per jaar

nematig testen van deze testsubstantie in Europese landen is opgesomd in tabel 3. Er werden percentages positieve reacties gevonden van 1,3 tot 2,8, waarmee het een belangrijk allergeen is. In 32-64% van de gevallen viel de reactie op de PM I negatief uit, hetgeen de aanvullende diagnostische waarde van het testen met Lyral® bevestigt. Of het zinvol is om Lyral® zowel in de PM II als apart te testen (hoe vaak is de mix negatief bij een positieve reactie op Lyral® 5%?) is nog onvoldoende onderzocht.

In de Verenigde Staten reageert < 0,5% van de geteste patiënten op Lyral®, dat daar dus geen belangrijk allergeen is. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door het gebruik van hoge concentraties Lyral® in deodorantia in Europa maar niet in de Verenigde Staten.¹⁶ Positieve plakproeven met Lyral® zijn vaak geassocieerd met contactallergie voor deodorant. Het was aanwezig (volgens de labels) in 29% van 14 in het Verenigd Koninkrijk onderzochte deodorantia, in 55% van 44 parfums voor vrouwen, in 41% van 59 parfums voor mannen (waaronder aftershaves) en in 38% van 39 cosmetica.¹⁷ In een eerder onderzoek werd Lyral® aangetroffen in > 50% van alle 73 in Denemarken, Zweden, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk onderzochte deodorantia.¹⁸ De aangetroffen concentraties daarvan worden verderop besproken.

WETGEVING IN DE EU MET BETREKKING TOT ETIKETTERING

Sinds 2005 zijn fabrikanten van cosmetica en huishoudelijke (schoonmaak)producten verplicht om de aanwezigheid van 26 verschillende parfumgrondstoffen op hun producten te vermelden (etikettering), indien deze in een hoeveelheid van meer dan 100 ppm (*parts per million*, delen per miljoen, 0,01%) aanwezig zijn in producten die van de huid worden afgewassen (*rinse-off products*, *wash-off products*). Voor producten die bij normaal gebruik op de huid blijven (*stay-on products*) is de grenswaarde 10 ppm (0,001%) (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:066:0026:0035:en:PDF>).¹⁹ Deze parfumgrondstoffen, die

zijn gekozen op grond van hun bekende allergene activiteit en/of het zeer frequent voorkomen in parfums, zijn opgesomd in tabel 4. De bedoeling van de wetgeving is om allergische patiënten de gelegenheid te geven producten die bij hen mogelijk huiduitslag kunnen veroorzaken te vermijden en daarnaast parfums, cosmetica en huishoudelijke producten te kunnen uitzoeken die de stoffen, waar men allergisch voor is, niet bevatten (althans niet boven de drempelwaarden).

HOE VAAK KOMEN DE PARFUMGRONDSTOFFEN VOOR IN COSMETICA EN HUISHOUDELIJKE PRODUCTEN?

Buckley¹⁷ onderzocht de labels van 300 producten op de aanwezigheid van de 26 parfumgrondstoffen (tabel 4). Bij 266 producten (89%) werden de namen van een of meer daarvan aangetroffen. De top tien meest frequente waren linalool (63%), limonene (63%), citronellol (48%), geraniol (42%), butylphenyl methylpropional (Lilial®) (42%), hexyl cinnamal (42%), benzyl salicylate (38%), α -isomethyl ionone (35%), coumarin (30%) en hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (29%). Linalool was de meest frequente stof in 70 toiletartikelen (zeep, shampoo, douchegel) en linalool en limonene de meest frequente in 59 producten voor mannen zoals aftershave. Limonene overheerste in huishoudelijke producten (afwasmiddelen, schoonmaakmiddelen) en zowel limonene als linalool werden in bijna alle parfums voor vrouwen aangetroffen. Alfa-isomethyl ionone was de meest voorkomende stof in cosmetica zoals crèmes en lippenstift en citronellol was nummer één bij 17 deodorantia. Het gemiddelde aantal geëtiketteerde parfumgrondstoffen in de producten was 5,9; zoals te verwachten was hun aantal groter in parfums (N=12), deodorantia (N=7,8) en producten voor mannen (N=6,5), terwijl huishoudelijke producten gemiddeld slechts 3 van de parfumgrondstoffen bevatten.¹⁷

DE CONCENTRATIES VAN PARFUMGRONDSTOFFEN IN GEPARFUMEERDE PRODUCTEN

De concentraties van parfumgrondstoffen zijn

	Aanwezigheid in producten % ^a	Perc. Pos. Duitsland ^b	Plakproefreacties Nederland ^c
Amyl cinnamal (α -amylcinnamic aldehyde)	7%	0,2%	0,0%
Amylcinnamic alcohol	0%	0,4%	0,6%
Anisyl alcohol	0,3%	0,0%	0,0%
Benzyl alcohol	20%	0,3%	0,3%
Benzyl benzoate	23%	0,0%	0,0%
Benzyl cinnamate	3%	0,3%	0,0%
Benzyl salicylate	38%	0,1%	0,3%
Butylphenyl methylpropional (Lilial®)	42%	0,4%	0,6%
Cinnamal (cinnamic aldehyde, cinnamaldehyde)	6%	1,0%	1,6%
Cinnamyl alcohol (cinnamic alcohol)	8%	0,6%	2,5%
Citral	25%	0,6%	0,6%
Citronellol	48%	0,4%	0,3%
Coumarin	30%	0,4%	0,6%
Eugenol	27%	0,5%	1,3%
<i>Evernia furfuracea</i> (tree moss)	3%	2,7%	2,5%
<i>Evernia prunastri</i> (oak moss)	4%	2,2%	1,9%
Farnesol	8%	0,9%	0,9%
Geraniol	42%	0,5%	0,6%
Hexyl cinnamal (α -Hexylcinnamic aldehyde)	42%	0,1%	0,6%
Hydroxycitronellal	17%	1,3%	2,2%
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyréal®)	29%	2,4%	3,1%
Isoeugenol	9%	1,3%	1,3%
α -Isomethyl ionone (γ -methylionone)	35%	0,0%	0,6%
Limonene	63%	0,1%	0,0%
Linalool	63%	0,3%	0,6%
Methyl-2-octynoate (methyl heptene carbonate)	0%	0,2%	0,3%

Tabel 4. Parfumgrondstoffen die onder de EU-wetgeving vallen, aanwezigheid in cosmetica en huishoudelijke producten en frequentie van contactallergie.

^a Percentage van 300 parfums, cosmetica en huishoudelijke producten waarin de parfumgrondstoffen aanwezig waren, Verenigd Koninkrijk, januari 2006¹⁷

^b Studie onder 21.325 (Lyréal®) resp. 1658-4238 patiënten (overige 25 allergenen) verdacht van contacteczeem in Duitsland, 2003-2004¹²

^c Studie onder 320 patiënten verdacht van allergie voor parfums of cosmetica in Groningen, 2005-2007⁸

onderzocht in deodorantia¹⁸ en in huishoudelijke producten.²⁰ De hoogst gemeten concentraties waren 26.960 ppm voor benzyl acetate, 18.758 ppm voor benzyl salicylate en 17.587 ppm voor methylhydrojasmonate (Hedione®) (1% = 10.000 ppm). 13 van de 20 onderzochte stoffen hadden maximale concentraties tussen 0,1% en 0,56%.¹⁸ De maximale aangetroffen hoeveelheden van cinnamal en isoeugenol waren zodanig hoog, dat die allergisch contacteczeem kunnen opwekken bij iemand die voor die parfumgrondstoffen overgevoelig is.²¹ Datzelfde geldt voor hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyréal®). De concentratie van deze stof varieerde van 1-1874 ppm. Onlangs werd aangetoond dat 200 ppm van deze geurstof in een deodorant in een gebruikstest allergisch contacteczeem veroorzaakt bij verreweg de meeste voor Lyréal® gesensibiliseerde individuen.²² Zoals verwacht kan worden, waren de hoeveelheden parfumgrondstoffen in huishoudelijke producten lager met een hoogste concentratie van 9443 ppm (0,94%) voor limonene (welke stof aanwezig was in bijna 4/5 van alle producten) en 4060 ppm (0,41%) voor hexyl salicylate. De andere 17 stoffen waren aanwezig in hoeveelheden van 3-1758 ppm, meestal < 500 ppm (0,05%).²⁰

WELKE ZIJN DE BELANGRIJKSTE CONTACT-ALLERGENEN VAN DE 26 ONDER DE WET-GEVING VALLENDE PARFUMGRONDSTOFFEN?

In een Duitse studie zijn de 26 onder de EU-wetgeving vallende parfumgrondstoffen routinematig getest bij patiënten die verdacht werden van contacteczeem. Hun aantal varieerde per testallergeen van 1658 tot 21.325.¹² De resultaten zijn samengevat in tabel 4. De belangrijkste allergenen waren *Evernia furfuracea* (tree moss) (2,7%), hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (2,4%), *Evernia prunastri* (oak moss) (2,2%), hydroxycitronellal (1,3%), isoeugenol (1,3%), cinnamal (1,0%) en farnesol (0,9%). Tussen de 0,4-1% positieve plakproefreacties werden gezien bij cinnamyl alcohol, citral, citronellol, geraniol, eugenol, coumarin, butylphenyl methylpropional en amyl cinnamic alcohol. De overige 11 hadden scores van 0,3% of lager. Vergelijkbare resultaten werden gezien in een kleinere Nederlandse studie, waar wel wat meer positieve reacties waren op cinnamyl alcohol.⁸ Met uitzondering van *Evernia furfuracea* (tree moss) zijn de belangrijkste allergenen alle onderdeel van de PM I of de PM II. In de Duitse studie reageerde 2,7% van de patiënten positief op tree moss¹², in de

Nederlandse studie (geselecteerde patiënten) 2,5%⁸. Ongeveer 45% van hen reageert niet op de PM I, dat het verwante *Evernia prunastri* bevat (oak moss).¹² Dat houdt in dat het routinematig testen van *Evernia furfuracea* 1% (dat commercieel verkrijgbaar is) bij meer dan 1% van de geteste populatie allergie voor deze stof zal aantonen, dat niet met de PM I wordt ontdekt. Er waren heel weinig positieve reacties op linalool en limonene, ofschoon deze parfumgrondstoffen zeer frequent aanwezig zijn in parfums, cosmetica en huishoudelijke producten.¹⁷ De reden hiervan is waarschijnlijk dat deze stoffen (veel sterker) allergeen worden na auto-oxidatie.²³⁻²⁵ Dit betekent dat de plakproeven met de huidige testsubstanties veelal fout-negatief zullen zijn en dat het onderzoek verricht moet worden met geoxideerd materiaal van limonene en linalool (dat momenteel commercieel niet verkrijgbaar is).

CONSEQUENTIES VOOR DE PRAKTIJK

De hier beschreven ontwikkelingen hebben consequenties voor de dermato-allergologische praktijk. De PM II en Lyréal[®] dienen – voor zover dit nog niet gedaan is – aan de basisserie te worden toegevoegd. Belangrijk zijn de implicaties van de nieuwe wetgeving. Vóór de implementering daarvan was het doorgaans niet zinvol om bij een positieve reactie op de PM I (II was toen nog niet ontwikkeld) daarna de bestanddelen apart te gaan testen. Er waren immers geen gegevens over de aan- of afwezigheid van de individuele parfumgrondstoffen in parfums, cosmetica en huishoudelijke producten. De patiënt kon geen specifiek advies meekrijgen dan om geparfumeerde producten zoveel mogelijk te vermijden of om er (provocatieve) gebruikstesten mee te doen. Nu de aanwezigheid van *alle* in de PM I en de PM II aanwezige allergenen nagezocht kan worden op de producten of labels, is een dergelijk advies veel te ongedifferentieerd geworden. Bij een positieve reactie op de PM I of de PM II dient dan ook onderzocht te worden welke bestanddelen hiervoor verantwoordelijk zijn, zodat de patiënt gericht advies kan krijgen. Men zou natuurlijk alle 13 bestanddelen van de PM I en PM II (8+6 minus Lyréal[®], dat al in de basisserie aanwezig is) routinematig met de basisserie mee kunnen testen, maar de nadelen (kosten, tijd) hiervan zijn evident. Het ligt meer voor de hand om bij een positieve reactie op een of beide mixes hernieuwde plakproeven af te spreken en wel met de bestanddelen, waarbij overigens ook de positieve mixes opnieuw getest worden (om de geconstateerde allergie te bevestigen). Een derde mogelijkheid is om de 6 meest frequente allergenen aan de basisserie toe te voegen: *Evernia prunastri*, cinnamal, hydroxycitronellal en isoeugenol uit PM I en citral en farnesol uit de PM II. De bestanddelen uit de PM I kunnen – met uitzondering van cinnamal (1% pet) – het beste getest worden in een concentratie van 2% (in de mix zelf: 1%) in petrolatum, zoals verkrijgbaar van Chemotechnique. Ten slotte lijkt het, gelet op recent onderzoek^{8,12}, de moeite waard om gedurende een bepaalde periode *Evernia furfuracea* 1% pet als routine met de basisserie mee te testen.

LITERATUUR

- Groot AC de. Contactallergie voor parfumgrondstoffen 1. Een overzicht. *Ned Tijdschr Derm Venereol.* 2010;20(6):335-344.
- Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC, et al. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis.* 2005;52:207-215.
- Bruze M, Andersen KE, Goossens A, on behalf of the ESCD and EECDRG. Recommendation to include fragrance mix 2 and hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyréal[®]) in the European baseline patch test series. *Contact Dermatitis.* 2008;58:129-133.
- Frosch PJ, Johansen JD, Menné T, et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. I. Reactivity to 14 frequently used chemicals. *Contact Dermatitis.* 2002;47:78-85.
- Geier J, Lessmann H, Uter W, Schnuch A. Experiences with fragrance mix II – The German perspective. *Contact Dermatitis.* 2006;55 (suppl 1):12.
- Uter W, Rämisch C, Aberer W, et al. The European baseline series in 10 European Countries, 2005/2006; Results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis.* 2009;61:31-38.
- Nardelli A, Carbonez A, Ottoy W, et al. Frequency of and trends in fragrance allergy over a 15-year period. *Contact Dermatitis.* 2008;58:134-141.
- Oosten E van, Schuttelaar M-L, Coenraads PJ. Clinical relevance of positive patch test reactions to the 26 EU-labelled fragrances. *Contact Dermatitis.* 2009;61:217-223.
- Frosch PJ, Rastogi SC, Pirker C et al (2005) Patch testing with a new fragrance mix – reactivity to the individual constituents and chemical detection in relevant cosmetic products. *Contact Dermatitis.* 2005;52:216-225.
- Braendstrup P, Johansen JB. Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyréal[®]) is still a frequent allergen. *Contact Dermatitis.* 2008;59:187-188.
- Serra-Baldrich E, GEIDAC (Spanish Contact Dermatitis Research Group). Presence of positive patch tests to Lyréal in Spain. *Contact Dermatitis.* 2006;55 (suppl.1):55-56.
- Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ. Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. *Contact Dermatitis.* 2007;57:1-10.
- Baxter KF, Wilkinson SM, Kirk SJ. Hydroxymethyl pentylcyclohexenecarboxaldehyde (Lyréal[®]) as a fragrance allergen in the UK. *Contact Dermatitis.* 2003;48:117-118.
- Geier J, Brasch J, Schnuch A, et al. Lyréal[®] has been included in the patch test standard series in Germany. *Contact Dermatitis.* 2002;46:295-297.
- Frosch PJ, Johansen JD, Menné T, Rastogi SC, et al. Lyréal[®] is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br J Dermatol.* 1999;141:1076-1083.
- Belsito DV, Fowler JF Jr, Sasseville D, et al. Delayed-type hypersensitivity to fragrance materials in a select North American Population. *Contact Dermatitis.* 2006;17:23-28.

17. Buckley DA. Fragrance ingredient labelling in products on sale in the UK. *Br J Dermatol.* 2007;157:295-300.
18. Rastogi SC, Johansen JD, Frosch P, et al. Deodorants on the European market: quantitative chemical analysis of 21 fragrances. *Contact Dermatitis.* 1998;38:29-35.
19. EU (2003) Directive 2003/15/EC of the European Parliament and of the Council of 27 February 2003 amending Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. *Off J Eur Union.* L66:26-35.
20. Rastogi SC, Heydorn S, Johansen JD, Basketter DA. Fragrance chemicals in domestic and occupational products. *Contact Dermatitis.* 2001;45:221-225.
21. Bruze M, Johansen JD, Andersen KE et al. Deodorants: an experimental provocation study with cinnamic aldehyde. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:194-200.
22. Jørgensen PH, Jensen CD, Rastogi S, Andersen KE, Johansen JD. Experimental elicitation with hydroxyisohexyl-3-cyclohexene carboxaldehyde-containing deodorants. *Contact Dermatitis.* 2007;56:146-150.
23. Matura M, Sköld M, Börje A, et al. Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens. *Contact Dermatitis.* 2005;52:320328.
24. Matura M, Sköld M, Börje A, et al. Not only oxidized R-(+)- but also S-(-)-limonene is a common cause of contact allergy in dermatitis patients in Europe. *Contact Dermatitis.* 2006;55:274279.
25. Bråred Christensson J, Matura M, Gruvberger B, Bruze M, Karlberg A-T. Linalool – a significant contact sensitizer after air exposure. *Contact Dermatitis.* 2010;62:32-41.

SAMENVATTING

Dit artikel bespreekt recente ontwikkelingen op het gebied van de parfumallergie. In 2008 werden twee testsubstanties toegevoegd aan de Europese basisserie: hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®) (5% pet) en de parfummix (PM) II (14% pet), bestaande uit 1% citral, 0,5% citronellol, 2,5% coumarin, 2,5% farnesol, 5% hexyl cinnamal en 2,5% Lyrall®. Met deze testallergenen zal een aanzienlijk aantal voor parfum allergische patiënten, die niet reageren op de andere belangrijke indicator voor parfumallergie, de parfummix I, worden gedetecteerd. Lyrall® is het frequentste allergeen, dat geassocieerd is met contactallergie voor deodorant en dat aanwezig is in vele parfums, zowel voor mannen als voor vrouwen. Ook op citral en farnesol worden regelmatig reacties gezien. Nieuwe EU-wetgeving verplicht fabrikanten van cosmetica en huishoudelijke (schoonmaak)artikelen om de aanwezigheid van 26 verschillende parfumgrondstoffen op hun producten te vermelden (etikettering), indien deze in een hoeveelheid van meer dan 100 ppm (0,01%) aanwezig zijn in producten die van de huid worden afgewassen (*rinse-off products, wash-off products*), of meer dan 10 ppm (0,001%) in producten die bij normaal gebruik op de huid blijven (*stay-on products*). Alle bestanddelen van de PM I en de PM II behoren tot deze onder de wetgeving vallende parfumgrondstoffen. Derhalve dient een positieve plakproef op de PM I en/of de PM II gevolgd te worden door het testen van de bestanddelen daarvan, om de exacte allergenen te identificeren. Dit stelt de patiënt in staat om met behulp van de gegevens op de labels op zoek te gaan naar producten die zijn of haar allergenen niet bevatten. De parfumgrondstof *Evernia furfuracea* (tree moss) geeft veel positieve plakproefreacties die niet door de parfummix worden gedetecteerd. Routinematig testen daarvan kan resulteren in het diagnosticeren van meer individuen met parfumallergie.

TREFWOORDEN

parfum – parfumgrondstoffen – contactallergie – allergisch contacteczem – parfummix II - Lyrall® – hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde – citral – citronellol – coumarin – farnesol - hexyl cinnamal – *Evernia furfuracea* – tree moss - wetgeving – etikettering – cosmetica – huishoudelijke producten – etherische olie

SUMMARY

This article discusses new developments in fragrance contact allergy. In 2008, two patch test substances were added to the European baseline series: hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall®) (5% pet) and the fragrance mix II (14% pet), consisting of 1% citral, 0.5% citronellol, 2.5% coumarin, 2.5% farnesol, 5% hexyl cinnamal and 2.5% Lyrall®. With these allergens, a considerable number of individuals hypersensitive to fragrances, who do not react to the other indicator for fragrance allergy, the fragrance mix I, may be identified. Lyrall® is by far the most frequent allergen, which is strongly associated with dermatitis from deodorants and which may be found in many perfumes for both men and women. Recent EU legislation now requires that cosmetic products and detergents must be labeled for 26 individual named fragrances, when present at concentrations of >100 parts per million in leave-on (0.001%) and > 100 ppm (0.01%) in rinse-off products. This includes all constituents of the fragrance mixes I and II. As a consequence, the finding of a positive reaction to the fragrance mix I and/or II should be followed by testing their individual ingredients to identify the exact allergen(s). Information on the products will then enable the patients to search for products not containing the fragrances to which he or she is allergic. The fragrance *Evernia furfuracea* (tree moss) appears to induce many patch test reactions that are not detected by the fragrance mix. Routine testing of this allergen may result in identifying more patients suffering from fragrance allergy.

KEYWORDS

perfume – fragrance – contact allergy – allergic contact dermatitis – fragrance mix II - Lyrall® –hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde – citral – citronellol – coumarin – farnesol - hexyl cinnamal – *Evernia furfuracea* – tree moss - EU legislation – labelling – cosmetics – household products

GEMELDE FINANCIËLE BELANGENVERSTRENGELING

geen

QUIZ

Dermatoscopie

V.R. Basdew¹, W. Bergman², N. Kukutsch²

¹ Afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag

² Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N. Kukutsch,

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden

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

CASUS 1

Meisje, vijf jaar, huidtype III, met een sinds de leeftijd van zes maanden bestaande, asymptomatische, gepigmenteerde, streepvormige verkleuring van de nagel van de rechteringvinger, welke de afgelopen jaren donkerder is geworden. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. De bruine stipjes (zie pijl 1) duiden op hemorragiën.

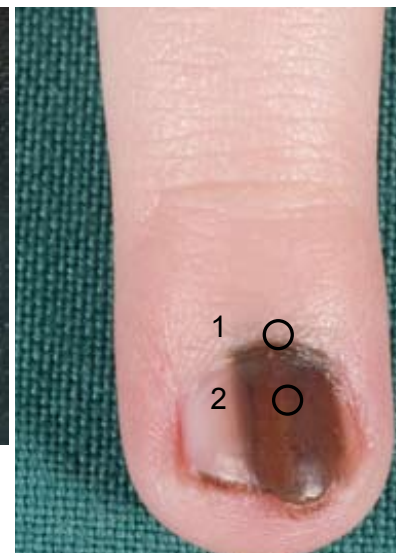
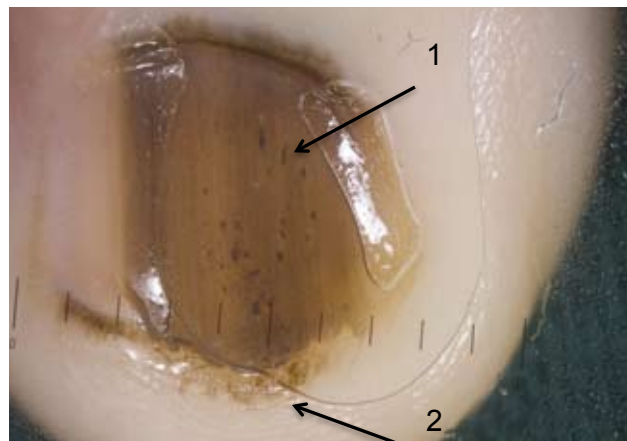
- a. juist
- b. onjuist

2. Er is hier sprake van een positief 'micro-Hutchinson sign'.

- a. juist
- b. onjuist

3. De in de huid gelegen distale, subunguale verkleuring (zie pijl 2) is een benigne kenmerk van de laesie.

- a. juist
- b. onjuist



INLEIDING

Aan de hand van een serie van tien maal twee casussen, verpakt in een quiz, hebben wij het afgelopen jaar geprobeerd de aandacht voor dermatoscopisch onderzoek levend te houden. Hierbij beginnen wij een nieuwe serie van tien maal twee casussen, waarbij we de dermatoscopie van bijzondere lokalisaties (onder andere nagels, handpalmen, voeten, gelaat, slijmvliezen) aan bod laten komen. De antwoorden op deze casus zijn in consensus gevonden.

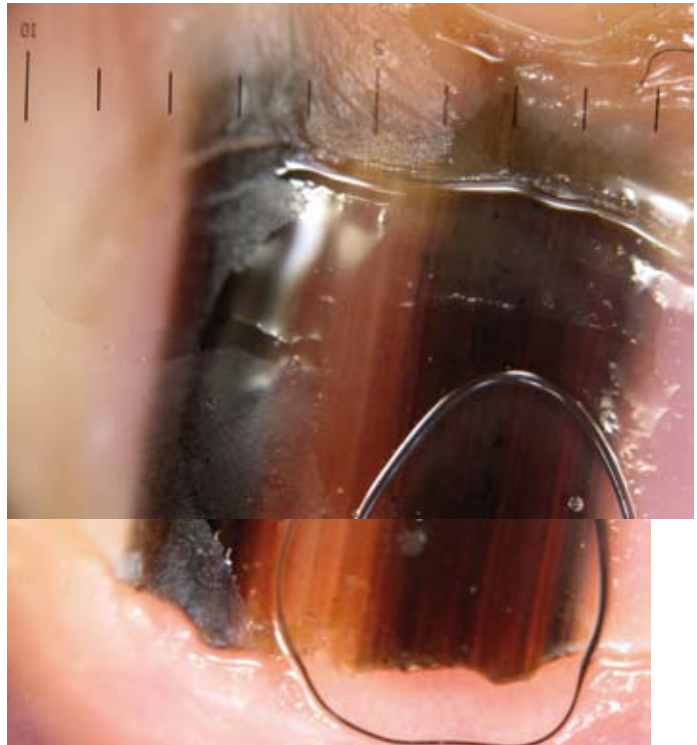
4. Indien aanvullend onderzoek middels biopsie wordt verricht, dient men te biopsieren van:

- a. locatie 1
- b. locatie 2

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. melanocytair naevus
- b. subunguale lentigo
- c. melanoom
- d. etnische hyperpigmentatie
- e. geneesmiddelengeïnduceerde hyperpigmentatie
- f. hemorragie/hematoom
- g. *Pseudomonas/Candida*/schimmel/bacteriële infectie

CASUS 2



Meisje, acht jaar, afkomstig uit Egypte, met een sinds tweejarige leeftijd bestaande, gepigmenteerde, streepvormige verkleuring van de nagel van de linkerduim. In het verleden werd in Egypte een nagelextractie verricht. In 2005 toonde een biopsie elders een grensvlaknaevus. De laesie neemt geleidelijk in de breedte toe. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. De regelmatige parallelle donkerbruine strepen zijn een *benigne kenmerk*.

- a. juist
- b. onjuist

2. Er is hier sprake van een positief 'micro-Hutchinson sign'.

- a. juist
- b. onjuist

3. Dergelijke donkerbruine verkleuring wordt vaak gezien bij aan *eticiteit gerelateerde hyperpigmentatie*.

- a. juist
- b. onjuist

4. Bij deze casus is aanvullend onderzoek middels *her-nieuwde biopsie niet geïndiceerd*.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. melanocytair naevus
- b. subunguale lentigo
- c. melanoom
- d. etnische hyperpigmentatie
- e. geneesmiddelengeïnduceerde hyperpigmentatie
- f. hemorragie/hematoom
- g. *Pseudomonas/Candida*/schimmel/bacteriële infectie

De antwoorden vindt u op pagina 418.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Gynaecomastie door methotrexaat bij psoriasis vulgaris

R. de Man¹, A. Erceg²

¹ Anios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Amphia ziekenhuis, Breda

² Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Amphia ziekenhuis, Breda

Correspondentieadres:

R. de Man

Afdeling Dermatologie

Amphia ziekenhuis

Postbus 90158

4800 RK Breda

E-mail: r.de.man@hotmail.com

INTRODUCTIE

Methotrexaat (MTX) heeft al vele jaren een belangrijke plaats in de behandeling van psoriasis waarbij lokale therapie en/of lichttherapie onvoldoende effectief blijken. MTX bezit immunosuppressieve en anti-inflammatoire eigenschappen. De behandeling met MTX wordt over het algemeen goed verdragen. Bijwerkingen bestaan uit misselijkheid, gastro-intestinale klachten, beenmergsuppressie, pneumo-

nitis en hepatotoxiciteit.¹ Gynaecomastie als gevolg van behandeling met MTX in lage dosering is een zeldzame bijwerking welke tot op heden slechts tien keer gerapporteerd is. Eenmaal bij behandeling van een patiënt met psoriasis pustulosa en in alle andere gevallen betrof het patiënten met reumatoïde artritis. Nooit eerder werd deze bijwerking in Nederland gerapporteerd.

CASUS

Een 36-jarige man met sinds enkele jaren bestaande klachten van psoriasis vulgaris presenteerde zich in januari 2008 op onze polikliniek. Behandeling had tot op het moment van presentatie plaatsgehad met lokale therapie bestaande uit corticosteroiden. Vanwege de uitgebreidheid van de klachten werd gestart met UVB-lichttherapie in combinatie met ditranol, dit leidde tot een aanzienlijke verbetering van het huidbeeld. Deze therapie werd echter door patiënt zelf gestaakt. Behandeling met fumaarzuur bleek onvoldoende effectief. Begin mei 2009 werd gestart met MTX oraal, 7,5 mg/week. Na drie weken werd de dosering verhoogd naar 15 mg/week, waarbij er een duidelijke respons optrad met een vermindering van de ernst en het aantal psoriasisplaques. Medio juni, zes weken na het starten van MTX klaagde patiënt erover dat beide borsten in omvang waren toegenomen, dit betrof een overigens pijnloze zwelling.

Bij lichamelijk onderzoek werd bilaterale, symmetrische vergroting van de borsten gezien (figuur 1), zonder palpabele afwijkingen. Er waren geen veranderingen in libido, lichaamsbeharing en testikelgrootte en er was geen sprake van erectiele disfunctie. Screenend labonderzoek toonde geen afwijkende waarden. Omdat het aannemelijk was dat de behandeling met MTX de oorzaak was van het ontstaan van de klachten werd deze gestaakt. Twee maanden na het staken van de behandeling waren de klachten niet duidelijk verminderd; hierop werd een behandeling gestart met suppletie van foliumzuur 5 mg/dag. Deze therapie was eerder succesvol gebleken in een casereport uit 2009.² Echter, bij controle twee



Figuur 1. Bilaterale gynaecomastie bij een patiënt onder behandeling met MTX in verband met psoriasis vulgaris.

maanden na het starten van de foliumzuursuppletie was er geen significante verbetering van de klachten opgetreden. Patiënt werd, mede gezien de psychische belasting van de gynaecomastie, verwezen naar de plastisch chirurg voor reductie van het teveel aan borstweefsel middels een mammaplastiek.

BESPREKING

Gynaecomastie is een goedaardige hyperplasie van het mamma-weefsel bij de man gekenmerkt door een proliferatie van het borstklierweefsel. Dit uit zich in zowel unilateraal als bilateraal voorkomende, soms pijnlijke, subareolaire zwelling. Gynaecomastie is een relatief frequent voorkomende afwijking bij mannen. Meestal betreft het een fysiologisch verschijnsel, maar in enkele pathologische gevallen is gynaecomastie een uiting van geassocieerde nier-, lever-, voedings-, of endocriene disfunctie, 10 tot 20% is medicatiegeïnduceerd.³

MTX wordt in de dermatologische praktijk onder andere gebruikt bij de behandeling van psoriasis, systemische sclerodermie, sarcoidose, mycosis fungoides en pemphigus vulgaris. MTX is een foliumzuur-antagonist waarvan het werkingsmechanisme berust op inhibitie van de reductie van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur, een essentiële stap bij de synthese van nucleïnezuren en bij de celdeling. Dit leidt tot verstoring van de DNA-synthese en het heeft daarmee een antagonistisch effect op weefsels met een hoge mitotische activiteit.

Het optreden van gynaecomastie bij MTX in lage dosering (5-30 mg/week) is een zeldzame bijwerking, welke tot op heden slechts bij tien patiënten beschreven is in de literatuur.^{2,4-9} Een inventarisatie van deze gevallen laat zien dat de symptomen optreden vanaf twee weken tot twee jaar na het starten van MTX, waarbij de gegeven doses varieerden van 2,5 tot 20 mg per week. Bij zes van de tien patiënten was sprake van een bilaterale zwelling. Bij zeven patiënten was er na het verlagen van de dosis respectievelijk het staken van de MTX sprake van een spontane regressie van de gynaecomastie binnen een week tot vier maanden. In twee gevallen werd besloten tot een chirurgische ingreep en bij één patiënt werd, met succes, gestart met foliumzuursuppletie in een dosering van 5 mg/dag. Na het suppleren van foliumzuur verbeterde de klachten bij deze ene patiënt geleidelijk, en na twee maanden was de gynaecomastie geheel verdwenen. Bij onze patiënt gaf zowel het staken van de behandeling met MTX als het suppleren van foliumzuur geen enkele verbetering van de tijdens de behandeling ontstane gynaecomastie.

Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het optreden van gynaecomastie bij MTX-gebruik is nog niet opgehelderd. Bij patiënten die in verband met maligniteiten behandeld worden met hoge doses MTX en in dierproeven, zijn gevallen van oligospermie, een verlaagd serumtestosteron en een verhoogd serum-FSH beschreven.^{6,10} De veronderstelling is dat MTX de oestrogeen-testosteronbalans zou verstoren. Deze disbalans ligt ten grondslag aan de meeste fysiologische gevallen van gynaecomastie.¹ Dit zou

het resultaat zijn van toegenomen aromatisering van androgenen, een verhoogde synthese van androgeenbindende carriereiwitten of een toegenomen biologische beschikbare hoeveelheid oestrogenen.⁷ In de eerder beschreven gevallen van gynaecomastie bij lage dosis MTX werden bij acht patiënten serumhormoonspiegels bepaald. Bij slechts twee patiënten werden afwijkende waarden gevonden. Eén patiënt had een verlaagde testosteronspiegel en één had een verhoogde oestrogeen-/androgenratio.^{4,6} Bij onze patiënt werden de serumhormoonspiegels tijdens MTX-gebruik helaas niet bepaald.

Hoewel gynaecomastie een hoofdzakelijk cosmetisch probleem betreft, kan het een aanzienlijke psychologische impact op de patiënt hebben. Het is belangrijk dat men zich bewust is van deze mogelijke bijwerking van MTX, een geneesmiddel dat in de dermatologische praktijk vooral gebruikt wordt bij de behandeling van inflammatoire dermatosen. Als andere mogelijke oorzaken voor het ontstaan van de gynaecomastie zijn uitgesloten is het raadzaam de behandeling met MTX te staken.

LITERATUUR

1. Callen JP, Kulp-Shorten CL, Wolverson SE. Methotrexate. In: Wolverson SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001:147-64.
2. Fukushi JI, Nakashima Y, Iwamoto Y. Gynecomastia associated with low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis ameliorated by folate supplement. *Rheumatol Int.* 2009 Jul 12. [Epub ahead of print]
3. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 1993;328:490-5.
4. Del Paine DW, Leek JC, Jakle C, Robbins DL. Gynecomastia associated with low dose methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1983;26:691-2.
5. Thomas E, Leroux JL, Blotman F. Gynecomastia in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol.* 1994;21:1777-8.
6. Finger DR, Kipple GL. Gynecomastia following low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:796-7.
7. Aguirre MA, Vélez A, Romero M, Collantes E. Gynecomastia and sexual impotence associated with methotrexate treatment. *J Rheumatol.* 2002; 29:1793-4.
8. Pandhi D, Gupta R, Singal A. Gynecomastia with oligospermia: an unusual complication of low-dose methotrexate for pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31:138-40.
9. Abe K, Mitsuka T, Kanamori S, Yamashita K, Yamaoka A. Gynecomastia associated with low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007;17:511-3.
10. Shamberger RC, Rosenberg SA, Seipp CA, Sherins RJ. Effects of high-dose methotrexate and vincristine on ovarian and testicular functions in patients undergoing postoperative adjuvant treatment of osteosarcoma. *Cancer Treat Rep.* 1981;65:739-46.

SAMENVATTING

Een 36-jarige man met al jaren bestaande psoriasis vulgaris ontwikkelt een gynaecomastie zes weken na starten met een lage dosis methotrexaat. Na staken treedt geen verbetering van de klachten op. Ook suppletie van foliumzuur geeft geen significante verbetering van de klachten. Het optreden van gynaecomastie bij lage dosering methotrexaat is een zeldzame bijwerking welke overwogen moet worden als er geen andere aanwijsbare oorzaken zijn.

TREFWOORDEN

gynaecomastie – methotrexaat – psoriasis – bijwerking

SUMMARY

This case report describes a 36-year-old male with a history of psoriasis developing gynecomastia 6 weeks after starting low-dose methotrexate therapy. Discontinuing therapy as well as folate supplementation did not have any beneficial effect. Although gynecomastia due to treatment with low-dose methotrexate occurs infrequent, it should be considered in male patients if all other causes are excluded.

KEYWORDS

gynecomastia – methotrexate – psoriasis – adverse effect

Groeiende huidafwijking op de handrug na het klussen

E. Lanjouw¹, S. Koljenović², F.B. de Waard-van der Spek³

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Esmée Lanjouw

Afdeling Dermatologie

Erasmus MC

Burgemeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: e.lanjouw@erasmusmc.nl

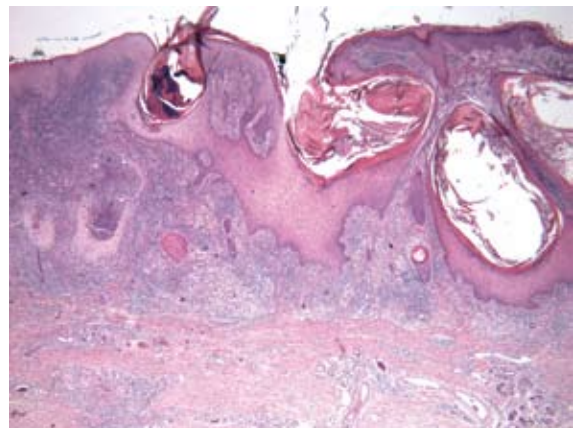
CASUS

Een 56-jarige man presenteerde zich in onze polikliniek in verband met een groeiende huidafwijking op zijn linkerhandrug. Ruim negen maanden eerder had hij zijn hand gestoten tegen een muur tijdens het klussen thuis. Het wondje dat destijds was ontstaan, genas niet en werd alsmaar groter. Bij manipulatie was een tijd sprake van 'vochtuitvloed'.

De huidafwijking was nog niet behandeld ten tijde van de klinische presentatie eind november 2009. Hij had in het verleden veel zonexpositie gehad en is frequent bezoeker van de zonnebank. Het betreft een homoseksuele man zonder hiv-positiviteit. Hij heeft een vaste partner en laat ieder halfjaar een screening op seksueel overdraagbare infecties uitvoeren. In oktober 2009 waren hier geen aanwijzingen



Figuur 1. Verruciforme huidafwijking op de linkerhand met erytheem en hyperkeratose.



Figuur 2. Overzicht histopathologisch onderzoek: goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom met irregulair verbrede epidermis, hoorn cysten, losse epitheelvelden in de dermis en uitgebreide ontsteking (HE-kleuring, originele vergroting x 25).

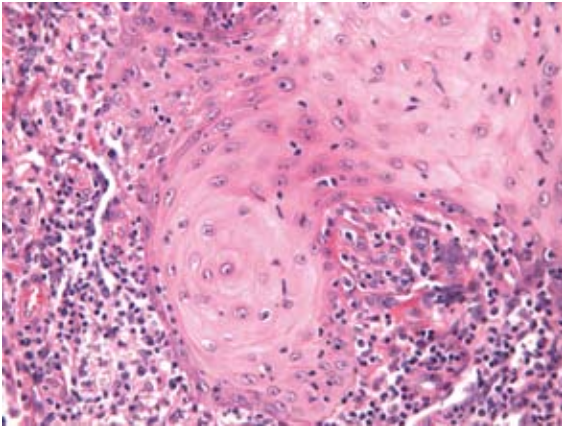
gen voor. Patiënt rookt 1,5 pakje sigaretten per dag. Overige voorgeschiedenis is blanco, hij gebruikt geen medicijnen.

Bij dermatologisch onderzoek bleek dorsaal op de linkerhand ter plaatse van het MCP-gewricht van digitus 2 een verheven, scherp begrensde laesie met erytheem en hyperkeratose te bestaan ter grootte van 2 bij 1,5 cm (figuur 1).

Onder de klinische differentiaaldiagnose plaveiselcelcarcinoom, verruca vulgaris of (diepe) mycose werd de laesie gebiopteerd. Bij histopathologisch onderzoek werd plaveiselcellige hyperplasie met geringe atypie en ontsteking gezien.

De laesie werd geëxideerd met een marge van 5 mm en gesloten met een *full-thickness skingraft*, donorsite binnenzijde linkerbovenarm.

Bij histopathologisch onderzoek van het excisiepreparaat bleek het te gaan om een radicaal geëxideerd goed gedifferentieerd verhoornd plaveiselcelcarcinoom met uitgebreide ontsteking, minimale marge naar het laterale snijvlak 3 mm (figuur 2 en 3). De tumordikte was 3 mm en er was geen sprake van angio-invasieve of perineurale groei. Vanwege het verruceuze aspect en de verdenking op een onco-geen humaan papillomavirus als oorzaak voor het ontstaan van het plaveiselcelcarcinoom, werd een HPV-test verricht. Gebruikmakend van de polyme-



Figuur 3. Detailopname histopathologisch onderzoek: invasieve groei met onregelmatige uitlopers van atypisch plaveiselepitheel in het dermale stroma en een uitgebreide ontstekingsreactie (HE-kleuring, originele vergroting $\times 250$).

raskettingreactie (PCR) werd getest op hoog- en laagrisico- α - en β -HPV-types. Deze bleek HPV-16-positief.

Diagnose

Plaveiselcelcarcinoom, HPV-16-positief.

BESPREKING

Humaan papillomavirus (HPV)-infecties zijn de meest voorkomende seksueel overdraagbare infecties wereldwijd. Tegenwoordig zijn infecties met HPV vooral bekend als causale factor in de ontwikkeling van baarmoederhalskanker.^{1,2} Naast genitale HPV-typen bestaan er tientallen HPV-typen die voornamelijk in de huid voorkomen. Een groot deel hiervan behoort tot de epidermodysplasia verruciformis (EV)-HPV-typen (β -papillomavirussen), die mogelijk betrokken zijn bij het ontstaan van huidkanker.³ Niet-gepigmenteerde huidmaligniteiten, met name cutane plaveiselcelcarcinomen, bevatten regelmatig HPV-DNA (30-60%).^{4,5} Bij langdurig immuungecompromitteerde orgaantransplantatiepatiënten loopt dit percentage op tot bijna 90%.⁶ Ook epidemiologisch onderzoek wijst op een statistisch significant verband tussen EV-HPV-infectie en plaveiselcelcarcinomen van de huid.⁷

Recent laboratoriumonderzoek toont aan dat sommige EV-HPV-typen celtransformerende eigenschappen hebben die vergelijkbaar zijn met genitale hoogrisico-HPV-typen. Het humaan papillomavirus behoort tot de virussen die oncogeen kunnen zijn bij de mens.^{8,9} Slechts een kleine minderheid van infecties met deze virussen ontaardt maligne. De oncogeniteit is te wijten aan de risicovolle replicatiestrategie van het virus. Hierbij wordt de gastheercel steeds aangezet tot replicatie van DNA, zowel viraal als cellulair, met als risico dat de celcyclus zo nu en dan ontspoot. Naast HPV zijn andere cofactoren nodig voor het ontstaan van een cutaan plaveiselcelcarcinoom. Ultraviolet (UV-)licht, dat genotoxische schade induceert, is hierbij de belangrijkste omgevingsrisicofactor. Het oncogeen vermogen van EV-HPV

wordt daarom minder groot geacht. EV-HPV wordt namelijk wel aangetroffen in onbeschenen huid, maar bewerkstelligt daar vrijwel nooit carcinogenese. Het is beter om te spreken over EV-HPV als oncogene cofactor naast UV-licht.¹⁰

In bovenbeschreven casus was sprake van een plaveiselcelcarcinoom op de handrug waarin HPV-16 werd aangetoond. Dit is een α -HPV-type. Ten aanzien van hun oncogene potentie kunnen α -HPV's worden onderverdeeld in hoogrisico-HPV (onder andere HPV-16 en -18, veroorzakers van onder andere cervixcarcinoom) en laagrisico-HPV (onder andere HPV-6 en -11, veroorzakers van onder andere genitale wratten). In tegenstelling tot de associatie van bepaalde anogenitale afwijkingen en het ontwikkelen van maligniteit is de associatie tussen een α -HPV-infectie en het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom in de aan zonlicht blootgestelde huid zeldzaam. Wel is er steeds meer bewijs dat digitale en periunguale plaveiselcarcinomen vaker geassocieerd zijn met hoogrisico- α -HPV-infecties, met name HPV-16.¹¹⁻¹⁵ Anogenitale-digitale verspreiding van HPV wordt in dit soort gevallen verondersteld te kunnen leiden tot carcinogenese op verscheidene locaties van de hand.¹⁶ De periunguale huid bijvoorbeeld is vooral gevoelig voor het ontstaan van HPV-infecties vanwege de nagelunit waar microtraumata en laesies frequent ontstaan.

Vanwege de hoge proliferatieactiviteit, het agressieve gedrag van plaveiselcelcarcinomen en de kans op recidief is ruime excisie de aangewezen therapie. Bij vulvaire en cervicale neoplasieën is beschreven dat bepaalde HPV-16-vaccins een gunstige invloed kunnen hebben op HPV-16-gerelateerd cervixcarcinoom en VIN₃-lesies. Een adequate HPV-specifieke immuunrespons kan leiden tot regressie en vermindering en mogelijk ook klaring van HPV-geïnduceerde laesies. Toepassing hiervan is met name zinvol bij HIV-positieve patiënten die behandeling met bijvoorbeeld HAART ontvangen.¹⁷ Er is geen literatuur over toepassing van vaccinatie bij HPV-geïnduceerd plaveiselcelcarcinoom.

Concluderend hebben wij hier te maken met een patiënt bij wie een plaveiselcelcarcinoom op de hand werd gediagnosticeerd dat mogelijk mede geïnduceerd is door een combinatie van roken (ook al betreft het geen risicolocatie zoals de lip), UV-schade en HPV-16-infectie in een getraumatiseerd gebied. Anogenitale-digitale verspreiding kan hierbij een rol hebben gespeeld. Er werden echter geen genitale wratten gezien bij dermatologisch onderzoek. Over de frequentie van dit soort virusgeïnduceerde huidtumoren is tot nu toe weinig bekend. In het algemeen wordt geen HPV-typering verricht bij veruca vulgaris aan de handen of elders. Het is niet bekend hoe frequent HPV-16 voorkomt bij verrucae die niet maligne ontaarden. Verder onderzoek naar de invloed van HPV-infectie op het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom van de huid is nuttig om hierover meer duidelijkheid te kunnen verkrijgen. De belangrijkste boodschap is dat een wratachtige

tumor op de huid een plaveiselcelcarcinoom kan betreffen. Nader onderzoek naar de invloed van HPV op maligne ontanding in de huid kan een eventuele relatie duidelijker maken.

LITERATUUR

- Hausen H zur. *Oncogenic DNA viruses*. *Oncogene*. 2001;20:7820-3.
- Morris JD, Eddleston AL, Crook T. *Viral infection and cancer*. *Lancet*. 1995;346:754-8.
- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Hausen H zur. *Classification of papillomaviruses*. *Virology*. 2004;324:17-27.
- Harwood CA, Proby CM. *Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer*. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:101-14.
- Pfister H, Schegget J ter. *Role of HPV in cutaneous premalignant and malignant tumors*. *Clin Dermatol*. 1997;15:335-47.
- Boxman IL, Berkhout RJ, Mulder LH, et al. *Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers*. *J Invest Dermatol*. 1997;108:712-5.
- Struijk L, Bouwes Bavinck JN, Wannigen P, et al. *Presence of human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hairs is associated with a history of cutaneous squamous cell carcinoma*. *J Invest Dermatol*. 2003;121:1531-5.
- Munoz N, Bosch FX, Sanjose S de, et al. *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
- Walboomers JM, Meijer CJ, Steenbergen RD, Duin M van, Helmerhorst TJ, Snijders PJ. *Human papillomavirus en het ontstaan van baarmoedershalkanker: concept van carcinogenese*. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144:1671-4.
- Struijk L, Schegget J ter, Bouwes Bavinck JN, Feltkamp MC. *Human papillomavirus in the aetiology of skin cancer*. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:518-22.
- Moy RL, Eliezri YD, Nuovo GJ, et al. *Human papillomavirus type 16 DNA in periungual squamous cell carcinomas*. *JAMA*. 1989;261:2669-73.
- Eliezri YD, Silverstein SJ, Nuovo GJ. *Occurrence of human papillomavirus type 16 DNA in cutaneous squamous and basal cell neoplasms*. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:836-42.
- Forslund O, Nordin P, Hansson BG. *Mucosal human papillomavirus types in squamous cell carcinomas of the uterine cervix and subsequently on fingers*. *Br J Dermatol*. 2000;142:1148-53.
- Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD. *Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: literature review and report of 21 new cases*. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:385-93.
- Kreuter A, Gambichler T, Pfister H, et al. *Diversity of human papillomavirus types in periungual squamous cell carcinoma*. *Br J Dermatol*. 2009;161:1262-9.
- Forslund O, Nordin P, Hansson BG. *Mucosal human papillomavirus types in squamous cell carcinomas of the uterine cervix and subsequently on fingers*. *Br J Dermatol*. 2000;142:1148-53.
- Burg SH van der, Palefsky JM. *Human immunodeficiency virus and human papilloma virus – why HPV-induced lesions do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful*. *J Transl med*. 2009;7:108.

SAMENVATTING

Een 56-jarige man presenteerde zich met een sinds negen maanden bestaande erythematuze, verruceuze, keratotische huidafwijking op zijn linkerhandrug. De klinisch atypische laesie werd geëxcideerd en histopathologisch onderzoek toonde een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. Een HPV-test liet positiviteit voor HPV-16 zien. Opgelopen UV-schade, trauma en roken zijn mogelijke verklaringen voor het ontstaan van dit plaveiselcelcarcinoom. Verder onderzoek naar de invloed van HPV-infectie op het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom van de huid is nuttig.

TREFWOORDEN

plaveiselcelcarcinoom – verruca – wrat – HPV – HPV-16

SUMMARY

A 56-year old man presented with a 9-month

history of an erythematous, verrucous, keratotic lesion on his left hand. The clinical atypical lesion was excised and histopathological examination showed a well-differentiated squamous cell carcinoma. HPV-testing demonstrated positivity for HPV-16. UV-damage, trauma and smoking are possible explanations for the development of a squamous cell carcinoma. Further research examining the influence of HPV-infection and the development of cutaneous squamous cell carcinoma is required.

KEYWORDS

spinocellular carcinoma – verruca – HPV – HPV-16

GEMELDE FINANCIËLE BELANGENVERSTRENGELING

geen

Een gevoelige huid

E. Hajdarbegovic¹, H.B. Thio²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Enes Hajdarbegovic

Afdeling Dermatologie

Erasmus MC

Burgemeester s'Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: e.hajdarbegovic@erasmusmc.nl

CASUS

Anamnese

Een 54-jarige vrouw presenteert zich in december 2009 op onze polikliniek in verband met blaren en een gevoelige huid.

Een jaar geleden al bemerkte ze met vocht gevulde blaren op haar vingers die spontaan kapotgingen en een langzaam genezend wondje achterlieten. Verder vertelt ze makkelijk wondjes op te lopen aan de handen en het gezicht. Een en ander zou erger zijn op

vakantie in Portugal waar patiënte regelmatig naartoe gaat om van de zon te genieten. Ze heeft geen pijn of branderig gevoel na zonexpositie. De patiënte is bekend met reumatoïde artritis, twee jaar eerder gediagnosticeerd, die goed onder controle is met infliximab en naproxen. De patiënte gebruikt geen andere medicijnen. De verdere tractusanamnese is niet-bijdragend en in de familie komen geen blaarziekten voor.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zien we een vrolijke patiënte met een zongebruinde huid passend bij Fitzpatrick huidtype 2. Op het dorsum van de rechterpink is een vijf millimeter grote, ovale erosie te zien. Op de linkerhand bevinden zich eveneens twee kleinere erosies. Er zijn geen milia, littekens of blaren te zien. De mucosa en de beharing zijn niet afwijkend. De werkdiagnose op dat moment is een niet-infectieuze, verkregen blaarziekte met waarschijnlijk een laag i.e. subepidermaal splijtingsniveau (vanwege de bullae uit de anamnese). De differentiële diagnose die daar bij hoort is vermeld in tabel 1 en werd eerder uitgebreid behandeld door Cotell et al.¹



Figuur 1 en 2. Enkele erosies op de dorsae van de handen zijn zichtbaar.

Differentiële diagnose verkregen (niet-infectieuze) blaarziekte			
Auto-immuun	Inflammatoir	Metabool	Onbekend
Pemfigoïdvarianten	Subcorneale pustulosis	Porphyria cutanea tarda	Pseudoporphyria
Bulleus SLE	Culicosis bullosa	Bullosis diabeticorum	
Lichen planus pemphigoides	Dermatitis herpetiformis		
Lineaire IgA bulleuze dermatitis	Erythema multiforme		
Pemfigusvarianten	Contactallergisch eczeem		
Epidermolysis bullosa acquisita			
Chronic bullous dermatosis of childhood			

Tabel 1. De differentiële diagnose van een verkregen, niet-infectieuze blaarziekte.

Aanvullend onderzoek

De work-up voor deze werkdiagnose wordt ingezet. Deze kan, afhankelijk van klinische verdenking, bestaan uit standaard histologie, directe en indirecte immunofluorescentie en onderzoek naar het voorkomen van autoantistoffen in het serum. Voor het aantonen danwel uitsluiten van metabole aandoeningen worden het bloed en urine ingestuurd voor onderzoek naar porfyrienen. In het bloed wordt gekeken naar totaalporfyrienen in plasma.

Histologisch onderzoek bij deze patiënte laat een subepidermale blaar zien zonder significant infiltraat of deposities. Er worden geen antistoffen tegen epidermale antigenen aangetroffen in het serum. Ook de porfyrienuitvoering is ongestoord.

Diagnose

De combinatie van bevindingen bij lichamelijk en immunohistologisch onderzoek, bij bloed- en urineonderzoek brengt ons tot de diagnose pseudoporfyrie.

Therapie en beloop

Naproxen werd vervangen door een andere NSAID en de patiënte kreeg het advies om een fysieke sunblocker te gebruiken. Dit beleid wordt gebaseerd op epidemiologisch bewijs dat een sterke associatie laat zien tussen pseudoporfyrie en zowel gebruik van naproxen als expositie aan UV-straling. Na twee maanden waren de afwijkingen verdwenen.

BESPREKING

Blaarziekten worden door niet-dermatologen vaak gezien als complexe en enigmatische ziektebeelden. In de meeste gevallen is echter het tegendeel waar; er zit een vaak rechtdoorzee etiopathogenese met tastbaar substraat achter. Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld psoriasis. Daarnaast zijn deze aandoeningen eenvoudig in te delen in majeure ziektecategorieën; infectieus, metabool, auto-immuun, inflammatoir, traumatisch en aangeboren. Bacteriële toxinen, metaboliëten, specifieke autoantilichamen tegen epidermale componenten, proteolytische enzymen, epidermolysis door frictie en defectief bindweefsel zijn de respectievelijke substraten. Infectieuze vormen zijn relatief eenvoudig te diagnosticeren op basis van het klinisch beeld. De non-infectieuze vormen zijn veel zeldzamer en vereisen immunohistopathologisch onderzoek, serologie en biochemische studies.

De problemen beginnen vaak wanneer het beeld niet als een blaarziekte wordt herkend door het ontbreken van blaren of blaasjes. Dit is vooral het geval bij blaarziekten met een hoog slijtingsniveau waardoor de blaren erg fragiel zijn en vroegtijdig ruptureren. Wanneer het slijtingsniveau laag is zullen de bullae dik en gespannen zijn en zullen ze vaker door een arts gezien worden. In deze gevallen treft men ook meer millia en littekens. Ook kan een blaarziekte zich eerst op de mucosa presenteren voordat het beeld generaliseert.² Wanneer bedekte lichaamsdelen worden gespaard zal men eerder een lichtgeïnduceerde dermatose overwegen.

Het correct diagnosticeren van een niet-traumatische, niet-infectieuze blaarziekte is daarom een kwestie van wegstrepen van entiteiten nadat ze met specifiek aanvullend onderzoek uitgesloten zijn.

Pseudoporfyrie is een zeldzame aandoening. De ziekte presenteert zich met blaren in 95% van de gevallen en bij 65% van de patiënten verergert de aandoening bij zonexpositie. Andere bevindingen zijn milia en littekens. Alle afwijkingen worden gevonden op zombeschene lichaamsdelen zoals de handruggen, het gezicht en de scalp. Het ziektebeeld lijkt sterk op porphyria cutanea tarda maar is niet aangeboren, gaat niet gepaard met branderig gevoel na zonexpositie en het porfyriëmetabolisme is ongestoord. De meest sensitieve test voor het uitsluiten van porphyria cutanea tarda, de belangrijkste differentiële diagnose in casu, is het meten van plasmaniveaus van porfyrienen. Bij pseudoporfyrie zijn deze niet verhoogd. Pseudoporfyrie is geassocieerd met nierfalen/dialyse, UV-expositie en medicatie.³ Er wordt gepostuleerd dat het gebruik van medicatie zoals naproxen de huid van de patiënten sensitiever maakt voor UV-straling. Niet alle gevallen van medicatiegeïnduceerde porfyrie reageren binnen een jaar op het stoppen van het medicament.⁴ Meest gerapporteerde klasse geneesmiddelen is de NSAIDs met naproxen bovenaan de lijst.³ Er wordt gedacht dat 10% van de kinderen met idiopathische juveniele arthritis pseudoporfyrie na naproxen zal krijgen.^{5,7} Ook in deze populatie kan dit leiden tot permanente littekens.^{7,9} Bij klinische bevindingen die passen bij porphyria cutanea tarda, zonder afwijkingen van de porfyriënen, moet gedacht worden aan pseudoporfyrie.

LITERATUUR

1. Cotell S, Robinson ND, Chan LS. Autoimmune blistering skin diseases. *Am J Emerg Med.* 2000;18:288-99.
2. Robinson JC, Lozada-Nur F, Frieden I. Oral pemphigus vulgaris: a review of the literature and a report on the management of 12 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84:349-55.
3. Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:100-8.
4. Schanbacher CF, Vanness ER, Daoud MS, Tefferi A, Su WP. Pseudoporphyria: a clinical and biochemical study of 20 patients. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:488-92.
5. De Silva B, Banney L, Uttley W, Luqmani R, Schofield O. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:480-3.
6. Wallace CA, Farrow D, Sherry DD. Increased risk of facial scars in children taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pediatr.* 1994;125:819-22.
7. Schad SG, Hamm H, Girschick HJ. [Bullae, erosions and scars in the face of 2 girls with idiopathic arthritis. Naproxen-induced pseudoporphyria]

Blasen, Erosionen und Narben im Gesicht bei 2 Mädchen mit idiopathischer Arthritis. Hautarzt. 2002;5:51-3.

9. Maerker JM, Harm A, Foeldvari I, Hoger

PH. [Naproxen-induced pseudoporphyria] Naproxeninduzierte Pseudoporphyrie. Hautarzt. 2001;52:1026-9.

SAMENVATTING

De ziektegeschiedenis van een naproxengeïnduceerde pseudoporfyriepatiënte wordt besproken samen met de globale benadering van patiënten met blaarziekten.

TREFWOORDEN

blaar – pseudoporfyrie – naproxen – subepidermaal

SUMMARY

A case of naproxen-induced pseudoporphyria is presented together with a global approach to patients with blistering skin diseases.

KEYWORDS

blister – pseudoporphyria – naproxen – subepidermal

GEMELDE FINANCIËLE BELANGENVERSTRENGELING

geen

Impetigo herpetiformis

J.L. Blok¹, J.R. Spoo², M.F. Castellanos Nuijts³, K.F. van Duinen⁴

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

³ Dermatoloog, Scheper Ziekenhuis, Emmen

⁴ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

UMCG

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001, 9700 RB Groningen

E-mail: k.f.van.duinen@derm.umcg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 28-jarige zwangere vrouw wordt bij een amenorroeduur van 24 weken opgenomen op de afdeling gynaecologie van een perifeer ziekenhuis in verband met algehele malaise en sinds enkele dagen bestaande erythemateuze plaques en pustels. Het huidbeeld is begonnen met een crusteuze laesie onder de neus, waarna verdere uitbreiding plaatsvond naar de armen, handen en de rest van het lichaam. Patiënte is een gravida 8, para 4. Drie eerdere zwangerschappen zijn in het eerste trimester beëindigd op wens van patiënte zelf. De voorgeschiedenis vermeldt tintelingen en krampen in de handen en voeten sinds zeven jaar, die geduid zijn als onderdeel van het hyperventilatiesyndroom. Tijdens al haar zwangerschappen verergerden deze krampen, in de huidige zijn ze echter heviger aanwezig dan voorheen. Patiënte is niet bekend met psoriasis en psoriasis komt ook niet in de familie voor. Eerdere huidkwaken toonden een infectie met

staphylococcus aureus waarvoor gestart werd met flucloxacilline. Ondanks deze behandeling breidde het huidbeeld zich snel verder uit. Patiënte ontwikkelt premature weeënactiviteit en koorts tot 40°C. Hierop wordt patiënte verwezen naar een academisch ziekenhuis en opgenomen op de afdeling gynaecologie.

Dermatologisch en lichamelijk onderzoek

Dermatologisch onderzoek toont xerosis cutis en erythemateuze plaques verspreid over het gehele lichaam, inclusief de liezen, met aan de randen multipole pustels, die centraal conflueren tot lakes of pus. Te midden van de plaques is crustaevorming zichtbaar (figuur 1 en 2). Op de ellebogen en aan de dorsale zijde van de vingers worden crusteuze tot hyperkeratotische plaques gezien. De huid is branderig en pijnlijk bij aanraken. Lymfklieren zijn niet palpabel. Er is sprake van algehele malaise en harde buiken. Er wordt een temperatuur van 38,8°C gemeten. Overig lichamelijk onderzoek laat aanwezigheid van het fenomeen van Trousseau zien, alsmede het fenomeen van Chvostek.

Histopathologisch onderzoek

Een huidbiopt van het bovenbeen toont subcorneaal, hoog in het stratum spinosum, een spongiforme pustel welke neutrofiële granulocyten en kernpuin bevat. In de epidermis wordt uitgebreide spongiose gezien en in de dermis wordt een gemengdcellig ontstekingsinfiltraat aangetroffen, welke voornamelijk neutrofiële granulocyten bevat en enkele eosinofiele granulocyten.

Laboratoriumonderzoek

Bloedbeeld toont een leucocytose (22,6), anemie (Hb 5,9), verhoogd CRP (165) en elektrolytstoornissen bestaande uit hypocalciëmie (0,88), hypomagnesiëmie (0,50), milde hyponatriëmie (130) en hypokaliëmie



Figuur 1. Op de bovenbenen erythemateuze plaques met aan de randen multipole pustels die centraal conflueren tot lakes of pus. Te midden van de laesies crustaevorming.



Figuur 2. Uitgebreide erythemateuze plaques met pustels en centraal crustae, en erosies op rug, billen en bovenbenen.

(2,7), normaal albumine (2,9) en fosfaat (1,13), verlaagd parathyreoïd hormoon (1,0) en geen vitamine D-deficiëntie.

Microbiologisch onderzoek

Grampreparaat pustel been: negatief.
Pustelkweek been: negatief.

Elektrocardiografie

Verlengd QT-interval.

Diagnose

Impetigo herpetiformis met ernstige hypocalciëmie op basis van primaire hypoparathyreoïdie (auto-immuun), tevens premature weeënactiviteit.

Therapie en beloop

Vanwege de complexe problematiek wordt besloten tot een multidisciplinaire samenwerking tussen de gynaecoloog, internist/endocrinoloog en de dermatoloog. Cardiocardiografie toont geen foetale nood. Er wordt gestart met nifedipine ter weeënremming, tevens wordt celestone toegediend om de longrijping van de foetus te bevorderen. Gedurende de opname neemt de weeënactiviteit af en blijft de foetale conditie stabiel. Calcium- en magnesiumsuppletie worden gestart, in eerste instantie onder cardiale bewaking, met langzame verbetering van de elektrolytstoornissen gedurende de opname en afname van de tetanie. Op basis van de werkdiagnose impetigo herpetiformis wordt flucloxaciline gestaakt en starten wij een behandeling met 60 mg prednisolon. Ter indroging van de pustels wordt zinkolie voorgeschreven, voor de xerosis cutis unguentum leniens FNA. Enkele dagen na het starten van de prednisolon is patiënte koortsvrij en verbetert het huidbeeld aanzienlijk. Na een initiële schub kan de prednisolon worden afgebouwd met 10 tot 20 mg per week en vier weken na opname wordt de prednisolon gestaakt, waarna er geen pustels en erytheem meer worden waargenomen. Tijdens het genezingsproces ontstaat er uitgebreide desquamatie aan met name de handpalmen en voetzolen. Er is geen weeënactiviteit en de foetale conditie blijft stabiel. De elektrolytstoornissen herstellen. De behandeling met calciumcarbonaat zal worden gecontinueerd onder toezicht van de internist. Patiënte wordt geadviseerd de partus in klinische setting te laten plaatsvinden.

BESPREKING

Impetigo herpetiformis (IH) is een zeldzame pustuleuze dermatose met systemische symptomen die meestal optreedt tijdens het derde trimester van de zwangerschap. Von Hebra is de eerste die in 1872 IH als een specifieke zwangerschapsdermatose beschrijft.¹

De etiologie van IH is vooralsnog onbekend. Er zijn twee stromingen in de literatuur te vinden waarbij IH enerzijds als aparte entiteit wordt beschouwd,^{2,3} en anderzijds als een variant van psoriasis pustulosa.^{4,5} Argumenten om IH als aparte entiteit te zien

zijn dat de aandoening vooral zwangere vrouwen treft zonder psoriasis in de voorgeschiedenis of positieve familieanamnese, het vaak spontane herstel na de bevalling en de tendentie om alleen te recidiveren in volgende zwangerschappen.^{2,6} In strijd met deze opvatting is dat IH beschreven is bij postmenopauzale vrouwen,⁷ tijdens de menstruatie⁸ en in stressvolle periodes.⁹ Op basis van deze bevindingen en de histologische gelijkenissen wordt IH door velen beschouwd als een variant van psoriasis pustulosa.^{4,10,11}

IH presenteert zich meestal in het laatste trimester van de zwangerschap. Evenals bij onze patiënt zijn er echter casus beschreven waarbij het vroeger in de zwangerschap optreedt.^{2,11,15,23} Kenmerkend voor het klinisch beeld is de ontwikkeling van erythemateuze plaques met annulair geconfigureerde steriele pustels, vaak beginnend in het genitale gebied. De laesies breiden zich vervolgens centrifugaal uit tot *lakes of pus*, waarbij in het centrum van de plaques erosies en crustae ontstaan.² De slijmvliezen, waaronder de tong en mond, kunnen zijn aangedaan in de vorm van erosies.⁶ Zonder behandeling persisteert de eruptie tot aan de bevalling, waarbij de laesies in sommige gevallen aanhouden tot in de eerste weken post partum. IH gaat gepaard met systemische symptomen als algehele malaise, koorts, misselijkheid en diarree. De belangrijkste obstetrische complicatie van de aandoening is placenta-insufficiëntie, leidend tot een verhoogd risico op intra-uteriene vruchtdood, neonatale sterfte en foetale afwijkingen.^{2,12}

In deze casus ging IH gepaard met ernstige hypocalciëmie. Maternale elektrolytstoornissen komen veel voor bij IH, voornamelijk hypocalciëmie en hypoalbuminemie. Tijdens de zwangerschap is hypocalciëmie een fysiologisch verschijnsel dat optreedt als gevolg van transplacentaal calciumtransport, maternale hypercalciurie en verlaagde concentraties albumine.¹³ Deze relatieve hypocalciëmie induceert normaliter een compensatiemechanisme met verhoogde maternale productie van parathyreoïd hormoon en actief vitamine D.¹³ Hieruit volgt dat vrouwen met een aandoening leidend tot hypocalciëmie, zoals hypoparathyreoïdie of chronische vitamine D-deficiëntie, een groter risico lopen op ernstige hypocalciëmie tijdens de zwangerschap.¹⁴ Hoewel er aanwijzingen zijn voor een mogelijke associatie tussen maternale hypocalciëmie en IH, blijft tot op heden echter controversieel of hypocalciëmie een causale rol speelt bij IH of juist secundair aan de aandoening optreedt. Een hypothese is dat hypocalciëmie bij IH ontstaat als gevolg van de extensieve cutane inflammatie door extravasatie van albumine en aan albumine gebonden calcium naar de interstitiële ruimte.¹⁵ In onze casus ontstond hypocalciëmie als gevolg van primaire hypoparathyreoïdie, waarschijnlijk op basis van auto-immuniteit, die mogelijk al lange tijd bestond. Als gevolg van hypocalciëmie was er in deze casus sprake van een verlengd QT-interval bij electrocardiografie en waren het fenomeen van Trousseau en van Chvostek beide present, duidend op verhoogde neuro-excitabiliteit.¹⁶ Het fenomeen van Trousseau kan worden opgewekt door

de a. brachialis gedurende drie minuten te occluderen met behulp van een bloeddrukmanchet. Het optreden van flexie in de pols en de metacarpofalangeale gewrichten met hyperextensie van de vingers en flexie van de duim op de handpalm, is specifiek voor hypocalciëmie. Het fenomeen van Chvostek is een ipsilaterale faciale zenuwtrekking die ontstaat bij hypocalciëmie door een tikje te geven op de n. facialis in het preauriculaire gebied.

Histologisch onderzoek bij IH toont doorgaans spongiforme pustels en een lymfocytair perivasculair infiltraat bestaande uit neutrofielen. Afwezigheid van parakeratose en psoriasisforme hyperplasie pleit tegen psoriasis pustulosa. De aanwezigheid van eosinofiele granulocyten, in het door ons afgenomen histologisch onderzoek, kan passen bij een acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Deze aandoening is vaak moeilijk te onderscheiden van IH.¹⁷ De korte tijd tussen het starten van flucloxacilline en het optreden van de uitgebreide pustuleuze dermatose met ernstige hypocalciëmie in deze casus pleit echter tegen AGEP.

Naast ondersteunende maatregelen als vocht en elektrolytensuppletie, zijn systemische corticosteroiden behandeling van eerste keus.³ Ciclosporine is een effectieve tweede optie.^{18,19} Andere adjuvante therapieën zoals orale PUVA, systemische retinoiden, retinoiden-PUVA 10 en lage dosis methotrexaat^{20,21} als monotherapie of in combinatie met systemische corticosteroiden,²² zijn effectief bij psoriasis pustulosa en zouden tevens werkzaam kunnen zijn bij IH. Tijdens de zwangerschap zijn deze middelen echter geen optie wegens de teratogene bijwerkingen. Hoewel van IH bekend is dat deze spontaan verbetert na de bevalling worden meerdere casus beschreven waarbij opvlamming van het huidbeeld wordt gezien na de partus. Recentelijk werd een persisterende IH post partum succesvol behandeld met infliximab.²³ In deze casus beschrijven wij een zwangere vrouw met impetigo herpetiformis en ernstige hypocalciëmie op basis van een primaire hypoparathyreoïdie waarvoor een multidisciplinaire behandeling is geïndiceerd in verband met uitgebreide cutane betrokkenheid, maternale elektrolytstoornissen en obstetrische complicaties.

LITERATUUR

1. Hebra F von. Ueber einzelne, während der Schwangerschaft am Wochenbette und bei Urinalkrankheiten der Frauen zu beobachtende Hautkrankheiten, Wien Med Wochenschr. 1872;22:1197-202.
2. Lotem M, Katzenelson V, Rotem A, Hod M, Sandbank M. Impetigo herpetiformis: a variant of pustular psoriasis or a separate entity? J Am Acad Dermatol. 1989;20:338-41.
3. Pierard G, Pierard-Franchimont C, Brassinne M dela. Impetigo herpetiformis and pustular psoriasis during pregnancy. Am J Dermatopathol. 1983;5:215-20.
4. Oosterling R, Nobrega R, Boeuff J du, Meer J van der. Impetigo herpetiformis or generalized pustular

- psoriasis? Arch Dermatol. 1978;114(10):1527-9.
5. Kerkhof P van de. Psoriasis. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. Dermatology. London: Mosby; 2003.p.131.
6. Oumeish O, Parish J. Impetigo herpetiformis. Clin Dermatol. 2006;24:1001-4.
7. Sardy M, Preisz K, Berecz M, Horvath C, Karpati S, Horvath A. Methotrexate treatment of recurrent impetigo herpetiformis with hypoparathyroidism. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(6):742-3.
8. Chaidemenos G, Lefake I, Tsakiri A, Mourellou O. Impetigo herpetiformis: menstrual exacerbations for 7 years postpartum. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19(4):466-9.
9. Sahin H, Sahin H, Metin A, Zeteroglu S, Ugras S. Recurrent impetigo herpetiformis in a pregnant adolescent: case report. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;101(2):201-3.
10. Breier-Maly J, Ortel B, Breier F, Schmidt J, Honigsmann H. Generalized pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis). Dermatology. 1999;198(1):61-4.
11. Chang S, Kim J, Choi J, Sung K, Moon K, Koh J. Impetigo herpetiformis followed by generalized pustular psoriasis: more evidence of same disease entity. Int J Dermatol. 2003;42(9):754-5.
12. Griffiths C, Camp R, Barker J. Generalized pustular psoriasis of pregnancy . In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. editors. Rook's textbook of dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell;2004.p.35-58-9.
13. Schnatz P, Curry S. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence based management. Obstet Gynecol Surv. 2002;57(6):365-76.
14. Holm A, Goldsmith L. Impetigo herpetiformis associated with hypocalcemia of congenital rickets. Arch Dermatol. 1991;127(1):91-5.
15. Thio H, Vermeer B. Hypocalcemia in impetigo herpetiformis: a secondary transient phenomenon? Arch Dermatol. 1991;127(10):1587-8.
16. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: Calcium. Lancet. 1998;352(9124):306-11.
17. Green M, Bragg J, Rosenman K, Pomeranz M. Pustular psoriasis of pregnancy in a patient whose dermatosis showed features of acute generalized exanthematous pustulosis. Int J Dermatol. 2009;48(3):299-303.
18. Kapoor R, Kapoor J. Cyclosporine resolves generalized pustular psoriasis of pregnancy. Arch Dermatol. 2006;142(10):1373-5.
19. Brightman L, Stefanato C, Bhawan J, Phillips T. Third-trimester impetigo herpetiformis treated with cyclosporine. J Am Acad Dermatol. 2007;56(2suppl):s62-3.
20. Cravo M, Vieira R, Tellechea O, Figueiredo A. Recurrent impetigo herpetiformis successfully treated with methotrexate. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:317-68.
21. Lim K, Tang M, Ng P. Impetigo herpetiformis – a rare dermatosis of pregnancy associated with prenatal complications. Ann Acad Med Singapore. 2005;34:565-8.
22. Roth M, Feier V, Cristodor P, Moguelet P. Impetigo

herpetiformis with postpartum flare-up: a case report. Acta Dermatoven APA. 2009;18(2):77-82.
23. Sheth N, Greenblatt D, Acland K, Barker J,

Teixeira F. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with infliximab. Clin Exp Dermatol. 2009;34(4):521-2.

SAMENVATTING

Een 28-jarige zwangere vrouw werd verwezen in verband met koorts, premature weeënactiviteit en een progressief uitbreidende cutane eruptie bestaande uit erythemateuze plaques en pustels. Op basis van de werkdiagnose impetigo herpetiformis (IH) met systemische betrokkenheid, werd besloten tot een multidisciplinaire behandeling van patiënte. Dankzij deze multidisciplinaire benadering konden ernstige maternale en foetale complicaties, die veelal geassocieerd zijn met IH, worden voorkomen.

TREFWOORDEN

impetigo herpetiformis – zwangerschap – hypoparathyreoïdie – hypocalciëmie

SUMMARY

A 28-year-old woman was admitted with fever, premature contractions and a progressively spreading cutaneous eruption, consisting of erythematous plaques and pustules. Based on the diagnosis impetigo herpetiformis (IH) with systemic involvement, it was decided that the patient should be treated in a multidisciplinary setting. Due to this multidisciplinary approach serious maternal and fetal complications, which are frequently associated with IH, could be prevented.

KEYWORDS

impetigo herpetiformis – pregnancy – hypoparathyroidism – hypocalcemia

GEMELDE FINANCIËLE BELANGENVERSTRENGELING

geen

De vuurmiersteek: niet zo onschadelijk als hij lijkt

A. Kroeskop

Anios dermatologie, SUNYdownstate medical center,
Brooklyn, New York, U.S.A.

Correspondentieadres:

A. Kroeskop
X322 West 14th Street apartment 3C
New York, New York, 10014
U.S.A.

Postadres Nederland:

Lijnbaansgracht 250-1
1017 RK Amsterdam
E-mail: annebethkroeskop@gmail.com

CASUS

Een 45-jarige man presenteert zich op het spoedspreekuur met een uitslag. De patiënt is de vorige dag tijdens het golfen op een vuurmierenest gestapt. Hierna werd hij door meerdere mieren tegelijk gestoken in de rechter mediale knie. Dit resulteerde in plotselinge brandende stekende pijn en jeukende roodheid. Na enkele uren ontstonden er paarsrode papels, waar zich in de loop van de dag vesikels met gele inhoud op ontwikkelden. Bij presentatie zagen wij een groep 'en bouquet' gerangschikte, 3 mm grote, ronde scherp begrensde paarsrode pustels op het mediale rechterbeen. Dit karakteristieke beeld past bij de vuurmierensteek.

DE VUURMIER: SOLENOPSIS INVICTA

Deze slechts twee tot zes millimeter grote roodbruine mier staat ook wel bekend als *Solenopsis invicta*, de brandmier of *red imported fire ant* (RIFA). Zijn naam dankt hij aan de brandende pijn die zijn steek teweegbrengt.¹ Hij komt oorspronkelijk uit Zuid-Amerika, maar heeft inmiddels al grote delen van de Verenigde Staten gekoloniseerd. Hij staat op de lijst van honderd meest beruchte invasieve exoten van de natuurbeschermingsorganisatie IUCN. Ondanks dat deze mier niet in Nederland voorkomt, is het wel mogelijk dat zich iemand met deze steek in Nederland presenteert. Mensen bezoeken regelmatig het buitenland en kunnen daar gestoken worden. Ook kunnen de mieren de terugreis in een koffer overleven.²

De vuurmier heeft een abdominale angel met een aanliggende gifzak. Dit gif bevat dialylpiperidine he-



Figuur 1. Mediale rechterknie van patiënt A, een dag na de steken.



Figuur 2. Close up van de laesies van patiënt A.



Figuur 3. Vuurmier (*Solenopsis invicta*) (bron: *global invasive species database*; www.issg.org).

molytische factoren, die het vrijkomen van histamine en andere vasoactieve amines stimuleren, en een steriele puist veroorzaken. Deze factoren zijn niet allergeen maar wel toxisch. Ook bevat dit gif enkele allergene proteïnen (soli 1-4) die IgE-reacties teweegbrengen. Er is antigene gelijkheid tussen deze proteïnen en die in bijen- en wespengif.³

VUURMIERENSTEEK

De vuurmier (zowel mannelijk als vrouwelijk) bijt zich vast in de prooi en steekt herhaaldelijk terwijl hij zijn lichaam in een boog rond de steek draait, en produceert zo een karakteristiek centrale beet gedeeltelijk omringd door een rode steeklijn. Een steek veroorzaakt onmiddellijke pijn, oedeem en urticaria, dat binnen 45 minuten verdwijnt. Er ontstaat een pustel die na 30 tot 70 uur openbreekt. Op de plaats van de steek treedt vaak infectie op. In sommige gevallen ontstaat geen blaar, maar een rode, gezwollen, jeukende vlek. Systemische reacties variëren van huidverschijnselen (bijvoorbeeld gegeneraliseerde urticaria, angio-oedeem, pruritus, erytheem) tot potentieel levensbedreigende bronchospasmen, larynxoedeem of hypotensie.

Een gemiddeld persoon kan veilig 20 steken per kilo lichaamsgewicht verdragen. Dit betekent dat de gemiddelde volwassene meer dan 1000 steken zou kunnen overleven, terwijl voor een kind 500 steken dodelijk kunnen zijn.⁴ In de USA zijn slechts 80 sterfgevallen door vuurmierensteken gedocumenteerd vanaf 2006.⁵

Bij iemand die voor dergelijke steken allergisch is, kan echter een enkele steek de dood tot gevolg hebben. Bij minder dan 1% van de slachtoffers treedt een anafylactische reactie op.

Allergische reacties kunnen zich onmiddellijk of uren na een steek ontwikkelen. Syncope, nefrotisch syndroom en verergering van reeds bestaande cardiopulmonale ziekte kunnen hierbij optreden. De reacties kunnen toenemen in ernst met opeenvolgende aanvallen.

Veel patiënten hebben gif-specifieke IgE-gemedieerde reacties die de ontwikkeling van jeukende oedemateuze, erythemateuze laesies veroorzaken, die aanhouden tot 72 uur. Deze laesies lijken histologisch late-fase mestcelafhankelijke reacties en tonen een infiltratie van eosinofielen, neutrofielen, en fibrinedepositie. Grote, lokale reacties kunnen compressie van oedemateus weefsel veroorzaken, wat leidt tot verminderde doorbloeding van een extremiteit.⁵

Patiënten met een hoog gif-specifiek IgE-gehalte lopen het meeste risico op anafylaxie. Er bestaat anti-gene gelijkenis tussen vuurmierengif en bijen-/wespengif. Daarom is het mogelijk dat iemand met een allergie voor bijen-/wespengif ook een anafylactische reactie ontwikkelt op een vuurmierensteek. Iemand hoeft dus niet eerder door een mier gestoken te zijn om anafylaxe te ontwikkelen.

Anamnese, aanvullend onderzoek, diagnose

Een voorgeschiedenis met overgevoeligheidsreacties op insectensteken is een alarmsymptoom. Vraag hiernaar in de anamnese.

Bovenste en onderste luchtwegen dienen te worden gecontroleerd op oedeem, en bloeddruk en pols dienen te worden gemeten.

Bij een patiënt met bewustzijnsverlies en andere symptomen van anafylaxe kan specifiek IgE worden bepaald om een anafylactische reactie op insecten te bevestigen.

BEHANDELING

Ijsskompresen en orale antihistaminica worden aanbevolen voor milde reacties.

Bij meerdere steken en/of hevigere reacties kan de combinatie van een oraal antihistaminicum, een NSAID en een corticosteroïd (lokaal of intrasiesionaal) gegeven worden. Systemisch gebruik van corticosteroïden is omstreden bij patiënten zonder systemische allergische reacties of gegeneraliseerde huidreacties.³

Patiënten die zich presenteren met symptomen van anafylaxie, of dit beeld ontwikkelen in uw behandelkamer dienen met veneuze clemastine- en epinefrine-injecties behandeld worden.

Mensen met een allergie voor insectensteken dienen altijd in het bezit te zijn van antihistaminetabletten en een injectiespuit met epinefrine (EpiPen[®]) om anafylactische of allergische reacties te voorkomen. Ook is er de mogelijkheid om een desensitisatiebehandeling te ondergaan. Hierbij wordt het lichaam herhaaldelijk blootgesteld aan hele kleine hoeveelheden van het gif. Patiënten die deze immunotherapie hebben ondergaan, hebben een significant lager risico van systemische reactie op steken tot 10 tot 20 jaar na de behandeling. Er is ook een versneld sensibilisatieprogramma beschreven, speciaal gericht op vuurmierensteken.⁶

Onze casuspatiënt had geen verschijnselen van anafylaxe. We hebben bloeddruk en pols opgemeten, in de mond- en keelholte gekeken. Omdat er geen aanwijzingen voor anafylaxe of overgevoeligheidsreacties waren, hebben we geen aanvullend onderzoek gedaan.

Hij werd behandeld met het antihistaminicum levocetirizine dihydrochloride (Xyzal[®]) (voornamelijk voor de hevige jeuk), de pijnstiller ibuprofen (Advil[®]) en het klasse-4-corticosteroid clobetasoldipropionaat (Dermovate[®]).

CONCLUSIE

Herken de steek en reageer adequaat

De vuurmierensteek: geeft karakteristieke brandende zeer hevige pijn, paarsrode laesies met een puskop, vaak 'en bouquet' gerangschikt.

Als men deze steek weet te herkennen, wees u dan bewust dat uw patiënt een anafylactische reactie kan ontwikkelen. Als hij/zij zich direct na de steek presenteert, kan dit zelfs in uw wacht-/behandelkamer gebeuren.

LITERATUUR

1. Global invasive species database: www.issg.org/database.
2. www.tijgermug.info/invasieve_exoten
3. Ralston JP, Rapini RP, eMedicine Specialties > Emergency Medicine > Environmental Fire Ant Bites. Updated: Nov 10, 2009.
4. Barish R, Merck manuals online library: 'Insect

- Stings', Last full review/revision February 2009, Content last modified February 2009.*
5. Cohen PR. Imported fire ant stings: clinical manifestations and treatment. *Pediatr Dermatol.* 1992;9:44-8.
 6. Dietrich JJ, Moore LM, Nguyen S, Hagan LL, Tankersley MS. Imported fire ant hypersensitivity: a 1-day rush immunotherapy schedule without pre-medication. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 Dec;103(6):535-6.

SAMENVATTING

Een 45-jarige patiënt presenteert zich met uitslag. De kliniek toont karakteristieke vuurmierensteken. Wetende dat de mieren voor sommige patiënten erg gevaarlijk kunnen zijn, wordt naast de ziektegeschiedenis ook achtergrondinformatie over de vuurmier, zijn steek en de lichamelijke reacties op het gif van de mier gegeven. Daarnaast worden de alarmsymptomen, de diagnose, de behandeling van de steken en de mogelijke anafylactische reactie beschreven.

TREFWOORDEN

vuurmier – steek – anafylaxe

SUMMARY

A 45-year-old patient presents himself with a rash. The physical examination shows the characteristic signs of the fire ant sting. Because the ant's sting can be very dangerous to some particular patients, background information on the fire ant, its sting and the physical reactions on its venom will be given.

Besides the case report we will additionally give some information on the diagnosis and treatment and possible anaphylactic reaction.

KEYWORDS

fire ant– sting – anafylaxis

GEMELDE FINANCIËLE BELANGENVERSTRENGELING

geen

REFERAAT

Behandeling van bulleus pemfigoïd met doxycycline in combinatie met nicotinamide

J. Serrarens¹, G. Kirtschig²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

J. Serrarens, afdeling Dermatologie

VU medisch centrum

De Boelelaan 1117

1007 MB Amsterdam

E-mail: j.serrarens@vumc.nl

Bulleus pemfigoïd is een subepidermale blaarziekte die wordt gekenmerkt door een auto-immuun respons gericht tegen voornamelijk twee hemidesmosomale eiwitten binnen het dermale-epidermale verankeringsproces in de basaalmembraan, namelijk BP180 en BP230.

De pemfigoïdgroep omvat met name de ziektebeelden bulleus pemfigoïd, slijmvlies pemfigoïd en pemfigoïd gestationis. Bulleus pemfigoïd is de meest voorkomende binnen deze groep en is tevens de meest voorkomende blaarziekte in Europa met een incidentie in West-Europa variërend van twee tot dertig gevallen per miljoen inwoners per jaar.¹ Bulleus pemfigoïd wordt klinisch gekenmerkt door gespannen blaren, die soms hemorragisch zijn. In het verloop ontstaan erosies en vervolgens crustae, en de genezing is zonder littekenvorming. Patiënten hebben vaak ernstige jeuk. Bulleus pemfigoïd komt voornamelijk voor bij ouderen boven de zeventig en is geassocieerd met een mortaliteit tussen de 6% en 40% binnen een jaar.² De mortaliteit is met name afhankelijk van de algehele gezondheidstoestand van de patiënt.^{2,4} De ziekte geneest meestal spontaan binnen vijf jaar.⁵

De behandeling van bulleus pemfigoïd bestaat momenteel op de eerste plaats uit corticosteroiden per os.⁶ Omdat corticosteroiden gepaard gaan met potentieel serieuze bijwerkingen, met name bij deze oudere populatie en bij chronisch gebruik, worden

verschillende, mogelijk corticosteroidsparende medicijnen vaak aan de behandeling met corticosteroiden toegevoegd. Voorbeelden hiervan zijn azathioprine, mycofenolaat mofetil, dapsone, methotrexate, cyclosporine, cyclofosfamide, en plasmaferese. Er bestaat tot nu toe weinig duidelijkheid over of deze medicijnen daadwerkelijk steroidsparend zijn.⁷ Er zijn weinig goed opgezette studies naar de behandeling van bulleus pemfigoïd gedaan; het is dus onduidelijk wat de meest optimale behandeling van bulleus pemfigoïd is, dat wil zeggen een effectieve behandeling met minimale bijwerkingen.

In de *Cochrane Database of Systemic Reviews* (2005)⁷ wordt geconcludeerd dat een startdoserings van meer dan 0,75 mg/kg/dag corticosteroiden geen betere uitkomst geeft dan hogere dosis corticosteroiden en misschien is zelfs een lagere dosis prednisolon (0,5 mg/kg/dag) voldoende voor de controle van de ziekte bij meer patiënten dan aanvankelijk gedacht werd.⁸ Hierdoor is de verwachting dat de incidentie en ernst van bijwerkingen, die geassocieerd zijn met corticosteroidbehandeling, gereduceerd kunnen worden. Daarnaast wordt geconcludeerd dat toevoeging van azathioprine of plasmaferese aan al eerder ingestelde behandeling met corticosteroiden niet bewezen effectief is.⁹⁻¹¹ Ten derde wordt de conclusie getrokken dat sterke lokale steroiden (bijvoorbeeld clobetasolpropionaat) een effectieve behandeling zijn voor bulleus pemfigoïd. Echter, bij uitgebreide huidafwijkingen wordt deze behandeling beperkt door praktische bezwaren (zoals het feit dat patiënt, of iemand in de omgeving, in staat moet zijn de crème of zalf aan te brengen) en het feit dat bij uitgebreide huidafwijkingen grote hoeveelheden steroiden lokaal gebruikt worden, met als gevolg systemische absorptie en bijwerkingen.^{12,13} Ten slotte wordt geconcludeerd dat een combinatiebehandeling met tetracycline en nicotinamide mogelijk effectief is. Een goede studie die dit aantoont ontbreekt echter. Een kleine randomized controlled trial beschrijft tetracycline viermaal daags 500 mg in combinatie met nicotinamide driemaal daags 500 mg vergeleken met prednisolon 40-80 mg per dag.¹⁴ De behandeling met tetracycline gecombi-

neerd met nicotinamide was effectief, er overleden geen patiënten. In de met prednison behandelde groep overleed één van de zes patiënten. De resultaten zijn echter niet statistisch significant. Er is momenteel een grote gerandomiseerde studie gaande om de behandeling van bulleus pemfigoïd met doxycycline 200 mg per dag te vergelijken met prednison 0,5 mg/kg/dag. Deze studie gaat de vraag beantwoorden of doxycycline effectief is bij de behandeling van bulleus pemfigoïd.

HOE IS DE WERKING VAN TETRACYCLINES BIJ DE BEHANDELING VAN BULLEUS PEMFIGOÏD TE VERKLAREN?

Tetracyclines zijn breedspectrumantibiotica die tevens niet-antibiotische eigenschappen bezitten. Bij bulleus pemfigoïd is de gedachte dat de werking van tetracyclines gebaseerd is op verlaging van de complement gemedieerde inflammatoire respons, op de plaats van de basaalmembraan, door onderdrukking van de neutrofiële chemotaxis en mediators van de inflammatoire respons. De meeste studies waarin een antimicrobieel middel met anti-inflammatoir effect bij bulleus pemfigoïd wordt gebruikt, zijn gedaan met (oxy)tetracycline, maar andere tetracyclines lijken vergelijkbaar effectief. Op grond van bijwerkingenprofiel, interacties en farmacokinetische parameters gaat de voorkeur echter uit naar doxycycline.¹⁵

Het werkingsmechanisme van nicotinamide (vitamine B3) is niet geheel opgehelderd. Nicotinamide is een belangrijke cofactor voor de cellulaire oxidatie-/reductiereactie. Het heeft tevens een aantal immunologische effecten zoals inhibitie van lymfocytenproliferatie, preventie van neutrofiële en eosinofiele chemotaxis en inhibitie van mestcelhistaminerelease.¹⁶

Gezien het gunstige bijwerkingenprofiel en de veelbelovende resultaten van de behandeling van bulleus pemfigoïd met doxycycline, mogelijk in combinatie met nicotinamide, pleiten wij voor een meer prominente plaats van doxycycline, eventueel gecombineerd met nicotinamide, bij de behandeling van bulleus pemfigoïd. Hierbij willen wij wel opmerken dat indien het bulleus pemfigoïd gelokaliseerd is, behandeling met corticosteroiden lokaal de eerste keus is.

Een behandelvoorstel zou kunnen zijn:

Start met eenmaal daags 100 mg doxycycline gedurende twee weken. Indien geen bijwerkingen ontstaan en het therapeutische effect na drie à vier weken niet voldoende is, de dosering ophogen naar eenmaal daags 200 mg. Als er sprake van verbetering is, maar nog steeds (te veel) blaren/erosies ontstaan, voeg dan nicotinamide toe. Start bij voorkeur de nicotinamide circa twee à vier weken na doxycycline in verband met mogelijk overlappende gastrointestinale bijwerkingen. Begin met eenmaal daags 500 mg nicotinamide gedurende twee weken. Indien geen bijwerkingen ontstaan en het therapeu-

tisch effect niet voldoende is, verhogen naar tweemaal daags 500 mg tot maximaal 2500 mg/dag. Bij een succesvolle behandeling wordt de dosering, elke vier tot twaalf weken dat er geen of zeer weinig nieuwe laesies optreden, van één van de medicijnen verminderd. Aangezien er meer ervaring is met doxycycline, adviseren wij om eerst de nicotinamide af te bouwen; maar het mag ook andersom gedaan worden. Bij een recidief wordt de dosering weer op dezelfde manier verhoogd.

In principe kunnen beide medicijnen ook gecombineerd worden met systemische of lokale corticosteroiden; men verwacht een steroidsparend effect. Bij aanvang, elke zes maanden, of op indicatie adviseren wij het bloedbeeld, nierfunctie, leverfunctie en urine (sediment, eiwit, glucose) te controleren. Bij gebruik van orale anticoagulantia is het advies om tevens de protrombinetijd te controleren. Men dient te letten op aanwijzingen voor een overgevoeligheidsreactie of een exacerbatie van lupus erythematosus. Deze bijwerking wordt met name bij minocycline beschreven, maar zou theoretisch ook bij doxycycline op kunnen treden; het medicijn dient dan onmiddellijk gestaakt te worden.

LITERATUUR

1. Kirtschig G, Khumalo NP, Venning V, Wojnarowska F. Acquired subepidermal bullous disease. In: Evidence-based dermatology, editors: Williams H et al. Second Edition 2008, hoofdstuk 57, p. 573-575.
2. Parker SR, Dyson S, Brisman S, et al. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:582-8.
3. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol.* 2005;153:424-427.
4. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1091-5.
5. Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NP; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2002;147:214-21.
6. Guidelines for the management of bullous pemphigoid www.bad.org.uk.
7. Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, Hollis S, Wojnarowska F, Murrell D. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD002292.
8. Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments. Kirtschig G, Khumalo NP. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:319-26.
9. Burton JL, Harman RR, Peachey RD, Warin RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J.* 1978;2:1190-1.
10. Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to predni-

- solone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1993;129:49-53.
11. Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, Crickx B, Dalle E, Doutre MS, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet.* 1984;2:486-8.
 12. Joly P, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: A multicenter randomized study. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1681-7.
 13. Joly P, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;346:321-7.
 14. Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1994;130:753-8.
 15. Smith K, Leyden JJ. Safety of Doxycycline and Minocycline: A Systemic Review. *Clin Ther.* 2005;27:1329-42.
 16. Van Loo WJ, Dean D, Wojnarowska F. A severe persistent case of recurrent pemphigoid gestationes successfully treated with minocycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:726-7.

SAMENVATTING

Bulleus pemfigoid is een auto-immuun subepidermale blaarziekte die voornamelijk voorkomt bij ouderen en wordt geassocieerd met een hoge mortaliteit en morbiditeit. Dit heeft te maken met de gezondheidstoestand van de patiënt, maar tevens met de keuze van behandeling. Momenteel bestaat de behandeling in de eerste plaats uit corticosteroiden per os. Omdat corticosteroiden gepaard gaan met potentieel serieuze bijwerkingen, met name bij deze oudere populatie en bij chronisch gebruik, worden verschillende, mogelijk corticosteroidsparende medicijnen, vaak aan de behandeling met corticosteroiden toegevoegd. In dit artikel beschrijven wij de veelbelovende behandeling van bulleus pemfigoid met doxycycline in combinatie met nicotinamide.

TREFWOORDEN

bulleus pemfigoid – corticosteroiden – doxycycline - nicotinamide

SUMMARY

Bullous pemphigoid is an autoimmune subepidermal bullous disease mainly seen in the elderly population and it is associated with high mortality and morbidity rates. These rates are associated with the state of health of a patient, and furthermore with the kind of therapy. At present the first choice of treatment is systemic corticosteroids. Because treatment with corticosteroids involves potentially serious side-effects, especially in this elderly population and because of chronic usage, several possibly corticosteroid saving medications, are added to therapy with corticosteroids. In this article we describe doxycycline in combination with nicotinamide as a promising option in the treatment of bullous pemphigoid.

KEYWORDS

bullous pemphigoid – corticosteroids – doxycycline – nicotinamide

GEMELDE FINANCIËLE BELANGENVERSTRENGELING

geen

QUIZ

J. Toonstra

*Afdeling Dermatologie, UMC Utrecht
Meander Medisch Centrum Baarn, Amersfoort*

*Correspondentieadres:
Dr. J. Toonstra,
Universitair Medisch Centrum Utrecht,
Heidelberglaan 100,
3584 CX Utrecht
E-mail: johan.toonstra@gmail.com*

Een 23-jarige vrouw bezoekt uw spreekuur met een laesie aan het onderbeen sinds ruim een dag. De plek voelt wat pijnlijk branderig aan.

Wat is de meest waarschijnlijke diagnose?

Het antwoord vindt u op pagina 418.



VERENIGING

Medicatie niet beschikbaar?

Raadpleeg Farmanco

D.J. Postma,¹ E.L. Swart,² R.I.F. van der Waal³

¹ *Laboratorium der Nederlandse Apothekers, KNMP, Den Haag*

² *VU medisch centrum, Amsterdam*

³ *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht*

Correspondentieadres:

Dr. R.I.F. van der Waal

Afdeling Dermatologie

St. Antonius ziekenhuis

Postbus 2500

3430 EM Nieuwegein

In de dermatologische praktijk hebben we soms te maken met medicatie die - al dan niet tijdelijk - niet (meer) beschikbaar is. Dit bericht bereikt de medisch specialist veelal pas nadat het recept is uitgeschreven en de apotheker vervolgens belt met de mededeling dat een bepaald medicament niet geleverd kan worden. De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) onderhoudt een website met de actuele stand van zaken omtrent medicamenten en geeft indien van toepassing alternatieven hierbij aan.

Geneesmiddelen, grondstoffen en verpakkingsmaterialen zijn soms niet beschikbaar. Dit kan verschillende oorzaken hebben en ook de duur kan nog wel eens variëren. Door de KNMP is de website Farmanco (www.farmanco.knmp.nl) opgezet om informatie te geven over:

- de reden van niet-beschikbaarheid
- de verwachte datum van beschikbaarheid
- de farmaceutische substitutie: preparaten met hetzelfde werkzame bestanddeel en toedieningsvorm

Definitief uit de handel: 340 producten.

- Oorzaak:
- economische redenen (70%)
 - productieproblemen (6%)
 - kwaliteitsaspect (5%)

Tijdelijk niet leverbaar: 270 producten

- Oorzaak:
- productieproblemen (50%)
 - plotseling verhoogde vraag (16%)

Tabel 1. Getallen Farmanco (2004 t/m 2008).

Werkzaam bestanddeel	Productomschrijving
Ureum met pomp	Calmurid® creme
Calcipotriol	Daivonex® water-emulgerende zalf 50 mcg/g Calcipotriol Sandoz zalf 50 mcg/g
Fibrinolysine/dornase	Elase® oleogel
Erytromycine	Eryderm® lotion 20 mg/ml Akne mycin applicatievloeistof 20 mg/ml
Dimethylfumaraat_ethylwaterstoffumaraat	Fumaderm® initial tablet MGA 30 mg Fumaderm® forte tablet MGA 120 mg
Nitrofuraf	Furacine® 2 mg/g oplossing Furacine® 2 mg/ml soluble dressing
Jodium	Solutio iodi spirituosa 20 mg/ml
Mupirocine	Mupirocine PCH hydrofiele zalf 20 mg/g
Nystatine	Nystatine creme 100.000E/g Nystatine zalf 100.000E/g
Bufexamac	Parfenac® creme 50 mg/g
Econazol	Pevaryl® huidspray 10 mg/g Pevaryl® creme 10 mg/g
Hydrocortison/cinchocaine/framycetine	Proctosedyl® zetpillen
Chloorhexidine	Sterilon® hydrofiele creme 10 mg/g

Tabel 2. Farmancomeldingen omtrent middelen bij huidaandoeningen. bron: <http://farmanco.knmp.nl/tekortgeneesmiddelen/huidaandoeningen>

- de farmacotherapeutische alternatieven: geneesmiddelen die als alternatief voor deze aandoening kunnen gelden

De site wordt beheerd door het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers van de KNMP om bij te dragen aan een efficiëntere farmaceutische patiëntenzorg. Farmanco is momenteel vrij toe-

gankelijk. In de loop van 2010 is een abonnement nodig om de informatie te kunnen raadplegen.

Een product kan tijdelijk of definitief niet beschikbaar zijn (tabel 1+2). Productieproblemen of bedrijfseconomische redenen zijn hiervan vaak de oorzaak. Farmanco probeert de informatie over problemen met beschikbaarheid zo goed mogelijk te stroomlijnen en te actualiseren. Wanneer een onmisbaar geneesmiddel uit de handel dreigt te raken, probeert Farmanco met andere partijen in het veld dit product beschikbaar te houden. Voorwaarde hiervoor is dat de toepassing evidence based en rationeel moet zijn.

In de praktijk is het bijzonder vervelend wanneer arts en patiënt geconfronteerd worden met beschikbaarheidsproblemen. Zeker wanneer de patiënt deze informatie naar de medisch specialist – in casu de dermatoloog – terugrapporteert, omdat daarbij de indruk kan ontstaan dat deze niet actueel geïnformeerd is. Met de (ziekenhuis)apotheker kan uiteindelijk een keuze gemaakt worden voor een praktische oplossing. Farmanco geeft voorstellen



voor substitutie of een alternatief waarbij kwaliteit voorrang heeft boven vergoeding of logistiek. De overwegingen per geneesmiddel zijn op de website te raadplegen.

Farmanco is voor het actueel houden van alle informatie afhankelijk van de medewerking van fabrikanen, apothekers, artsen en patiënten. Allen wordt op de site gevraagd melding te maken van eventuele problemen met beschikbaarheid van medicatie. Problemen kunnen op de website dan ook direct via een meldingsformulier worden gemeld.

Stelara verkorte productinformatie	Productinformatie bij advertentie elders in dit blad
<p>Samenstelling: STELARA oplossing voor injectie. Elke flacon voor eenmalig gebruik bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml. Gehel human IgG1κ-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23. Indicaties: Matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA. Dosering en wijze van toediening: Aanvangsdosis van 45 mg subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 45 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Voor patiënten met een lichaamsgeewicht > 100 kg is de dosis 90 mg, subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 90 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Bij deze patiënten is 45 mg ook effectief gebleken, maar resulteerde 90 mg in grotere werkzaamheid. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Klinisch belangrijke, actieve infectie. Waarschuwingen en voorzorgen: Infecties STELARA kan mogelijk het infectiesrisico vergroten en latente infecties reactiveren. In klinische studies zijn bij patiënten die STELARA kregen ernstige bacteriële, schimmel- en virusinfecties waargenomen. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen indien het gebruik van STELARA wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie. Alvorens een behandeling met STELARA te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. STELARA mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer STELARA wordt toegediend. Tuberculostaticebehandeling dient ook te worden overwogen alvorens STELARA te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Patiënten die STELARA krijgen dienen tijdens en na de behandeling nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van actieve tuberculose. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om medische hulp te vragen als er verschijnselen of symptomen optreden die wijzen op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de patiënt nauwgezet te worden gecontroleerd en STELARA dient niet toegediend te worden totdat de infectie is verdwenen. Maligniteiten: Immunosuppressiva zoals STELARA kunnen mogelijk de kans op maligniteiten vergroten. Sommige patiënten die STELARA in klinische studies kregen, ontwikkelden cutane en niet-cutane maligniteiten. Er zijn geen studies uitgevoerd met patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis of waarin de behandeling werd voortgezet bij patiënten die een maligniteit ontwikkelden terwijl ze STELARA kregen. Derhalve dient men voorzichtig te zijn wanneer men het gebruik van STELARA bij deze patiënten overweegt. Overgevoeligheidsreacties: Als er een anafylactische reactie of een andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van STELARA onmiddellijk te worden beëindigd en dient een passende therapie te worden ingesteld. Vaccinatie: Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins (zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG)) niet tegelijk toe te dienen met STELARA. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten die recentelijk levende virale of levende bacteriële vaccins hadden ontvangen. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met STELARA na de laatste dosis ten minste 15 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Artsen dienen de Samenvatting van de productkenmerken voor het specifieke vaccin te raadplegen voor aanvullende informatie en advies over het bijkomend gebruik van immunosuppressiva na de vaccinatie. Patiënten die STELARA krijgen toegediend, mogen wel tegelijkertijd geïnactiveerde of niet-levende vaccinales krijgen. Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva: De veiligheid en werkzaamheid van STELARA in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, zijn niet onderzocht. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en STELARA wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen. Speciale populaties Ouderen (> 65 jaar) Er zijn over het algemeen geen verschillen waargenomen in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar en ouder die STELARA ontvingen ten opzichte van jongere patiënten. Omdat er bij de oudere populatie in het algemeen een hogere incidentie van infecties is, dient men voorzichtig te zijn bij het behandelen van ouderen. Bijwerkingen: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen ($\approx 1/10$) met STELARA bij psoriasis waren nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen. De meeste werden beschouwd als mild en waren geen reden om de onderzoeksbehandeling te stoppen. Vaak voorkomende bijwerkingen waren ($\approx 1/100$ tot $< 1/10$): Ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), virusinfectie van de bovenste luchtwegen, depressie, duizeligheid, hoofdpijn, keelpijn, verstopte neus, diarree, pruritus, rugpijn, spierpijn, vermoeidheid, erythem op de injectieplaats. Soms ($\approx 1/1.000$ tot $< 1/100$): reacties op de injectieplaats. Infecties: In gecontroleerde studies bij psoriasispatiënten waren de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met STELARA en degenen behandeld met placebo vergelijkbaar. De gemelde ernstige infecties waren ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), diverticulitis, osteomyelitis, virusinfecties, gastro-enteritis, pneumonie en urineweginfecties. In klinische studies ontwikkelden patiënten met latente tuberculose die tegelijkertijd werden behandeld met isoniazide geen tuberculose. Maligniteiten In de klinische studies bij psoriasis was de incidentie van maligniteiten gemeld bij patiënten behandeld met STELARA vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene populatie (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,68 [95% betrouwbaarheidsinterval: 0,29, 1,34]). Overgevoeligheidsreacties: In klinische studies met STELARA zijn rash en urticaria elk waargenomen bij $< 2\%$ van de patiënten. Registratiehouder: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse België. Afleveringsstatus: I.R. Datum: Maart 2010.</p>	
<p>Voor volledige productinformatie verwijzen we naar de SPC tekst van 11 maart 2010.</p>	
<p>REFERENTIES: <i>Advertentie:</i> 1. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). <i>Lancet</i>. 2008;371:1675-84. 2. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). <i>Lancet</i>. 2008;371:1665-74. 3. Griffiths et al. <i>N Engl J Med</i> 2010;362:118-28 4. Stelara® SPC. zie www.janssen-cilag.nl</p>	
<p>JANSSEN-CILAG Internet: www.janssen-cilag.nl E-mail: janssen-cilag@jacnl.jnj.com Telefoon: 0800-2424242</p>	

DERMATOLOGIE IN BEELD

Reticulaire verkleuring op de onderrug

R.I.F. van der Waal¹, M.C.J. Willemen²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht

² Huisarts, Huisartsenpraktijk Zwanenkamp, Maarssen

Correspondentieadres:
Dr. R.I.F. van der Waal
St. Antonius Ziekenhuis
Afd. Dermatologie
Postbus 2500
3430 EM Nieuwegein

Onlangs zagen we op het spreekuur een 72-jarige man met een asymptomatische verkleuring op de onderrug. Patiënt was deze verkleuring recent toevallig opgevallen. Anamnestic bleek patiënt drie weken voor het consult een warme kruik tegen zijn onderrug te hebben geplaatst wegens klachten van lumbago. Bij onderzoek was lumbaal een reticulair, roodbruine, maculaire verkleuringen in een huidgebied van circa 9 x 24 cm zichtbaar. Opvallend was dat de bruine verkleuring centraal donkerder was dan die perifeer. De huidafwijkingen bevonden zich ter plaatse van de rugklachten die patiënt had. De herhaald tegen de pijnklachten toegepaste kruik bleek de oorzaak van deze huidafwijking te zijn.

De diagnose werd gesteld op erythema ab igne (letterlijk: roodheid door vuur) en wordt veroorzaakt door chronische blootstelling van een deel van de huid aan warmte. Hierdoor ontstaat een initieel erythemateuze – veelal nog transiënte – later bruin gehyperpigmenteerde – en dan veelal permanente – reticulair huidafwijking.

De verkleuringen zijn veelal asymptomatisch en worden in de erythemateuze fase histologisch verklaard door epidermale atrofie alsook vasodilatatie en toename van pigmentatie door zowel hemosiderine als melanine in de dermis. In de latere, meer bruine fase is de atrofie veelal duidelijker aanwezig en kan naast depositie van hemosiderine ook een toegenomen melanocytair activiteit optreden.

Tegenwoordig zijn bekende warmtebronnen die erythema ab igne veroorzaken niet alleen kachels en verwarmingen, maar ook kruiken en hete pads, elektrische dekens, (auto)stoelverwarming en laptops. Als beroepsdermatose is erythema ab igne beschreven bij zilversmeden, bakkers en koks met respectievelijk lokalisatie van de huidafwijkingen in het gelaat of op de armen.

Er bestaat geen andere behandeling dan mijden van de betreffende warmtebron. Desondanks kan de opgetreden pigmentatieveranderingen blijvend zijn en kan huidatrofie ontstaan.

Diagnose
Erythema ab igne.



Figuur 1. Reticulaire, roodbruine, maculaire verkleuringen op de onderrug.



Figuur 2. Detail.

QUIZ

ANTWOORDEN

Casus 1

Antwoorden: 1B, 2A, 3B, 4A, 5A

Melanocyttaire naevus

Bij het beoordelen van pigmentveranderingen van de nagel zijn zowel de anamnestiche gegevens als de klinische en dermatoscopische kenmerken van belang. Anamnestiche en klinisch benigne kenmerken zijn: begin op jonge leeftijd, stabiele laesie, donkerder huidtype (incidentie hoger), afwezigheid nageldystrofie en homogene kleur. Dermatoscopisch benigne kenmerken zijn: éénkleurige, homogene, parallelle strepen en een negatief *Hutchinson sign*. Kenmerken in deze casus die pleiten voor een benigne melanocyttaire naevus zijn de jonge leeftijd van ontstaan en de regelmatige homogene donkerbruine verkleuring. De anamnestiche verandering van de laesie, het positieve micro-*Hutchinson sign* (pigmentatie van de cuticula) en de subunguale pigmentatie (pijl 2) zijn kenmerken van de laesie die met name gezien worden bij melanomen, maar die ook bij melanocyttaire naevi voor kunnen komen. De bruine stipjes zijn onregelmatige pigmentaties. Hemorragieën geven een meer rode tot roodbruine of roodzwarte verkleuring met een scherpe begrenzing en aanwezigheid van satellieten. Een biopt voor aanvullend onderzoek dient te worden genomen van de nagelmatrix (op locatie 1), welke zich proximaal van de cuticula bevindt. Histologisch onderzoek in deze casus toonde het beeld van een melanocyttaire naevus.

Casus 2

Antwoorden: 1A, 2B, 3B, 4B, 5A

Melanocyttaire naevus

Dermatoscopie toont benigne kenmerken in de vorm van regelmatige parallelle donkerbruine strepen, met centraal een lichtere verkleuring, welke het gevolg is van de eerder verricht biopt. In deze casus wordt geen verkleuring van de cuticula zelf gezien (negatief micro-*Hutchinson sign*). De jonge leeftijd van ontstaan van de laesie, de regelmatige pigmentopbouw, het negatieve micro-*Hutchinson sign* pleiten tegen de diagnose unguaal melanoom. Etnische hyperpigmentatie toont bij dermatoscopie dunne grijze of lichtbruine lijntjes op een vrij homogene grijze tot lichtbruine achtergrond en kenmerkt zich verder vaak door familiair voorkomen en polydactylische distributie van de pigmentbanden.

Gezien het anamnestiche gegeven van het steeds breder worden van de laesie is ons inziens aanvullend histologisch onderzoek geïndiceerd, welke een lentigineuze grensvlaknaevus toonde.

Quiz pagina 413

De foto werd gemaakt in de junimaand na een zonnige dag. Het klinische beeld is uitermate suggestief voor een fytofotodermatitis. Bij navragen bleek patiënte de dag tevoren in de vrije natuur een wandeling te hebben gemaakt met ontblote benen.

Voorbeelden van planten die fototoxische reacties kunnen veroorzaken.

Familie van de Apiaceae (Umbelliferae)	Familie van de Rutaceae
Berenklauw (<i>Heracleum sphondylium</i>)	Bergamot (<i>Citrus bergamia</i>)
Fluitenkruid (<i>Arthriscus sylvestris</i>)	Citroen (<i>Citrus limon</i>)
Gewone engelwortel (<i>Angelica sylvestris</i>)	Grapefruit (<i>Citrus paradisi</i>)
Grote engelwortel (<i>Angelica archangelica</i>)	Limoen (<i>Citrus aurantiifolia</i>)
Pastinaak (<i>Pastinaca sativa</i>)	Sinaasappel (<i>Citrus sinensis</i>)
Peterselie (<i>Petroselinum crispum</i>)	Vuurwerkplant (<i>Dictamnus albus</i>)
Reuzenberenklauw (<i>Heracleum mantegazzianum</i>)	Wijnruit (<i>Ruta graveolens</i>)
Selderij (<i>Apium graveolens</i>)	
Venkel (<i>Foeniculum vulgare</i>)	
Wilde peen (<i>Daucus carota</i>)	

HUD, SEKS EN CURIOSA

Antichrist

J.J.E. van Everdingen¹, F. Meulenberg²

¹ Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad Kwaliteit van Zorg.

² Publicist en in deeltijd als onderzoeker 'ethiek en fictie' verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentieadres:

E-mail: jannesev@planet.nl

Dit is de tweede aflevering, uit een reeks van twee, over nagels, heksen, bijgeloof en de film 'Antichrist', als sublimering van de heksengeschiedenis. De eerste aflevering verscheen in het NTvDV nr. 6, juni 2010, pagina 371-374.



Geboorte van de antichrist, uit: *De revelatione S. Methodio ab angelo facta*, 1516.

Niets is te bar voor de film *Antichrist*. Lars von Trier weigert de genitale horror in zijn speelfilm uit te leggen, laat staan te rechtvaardigen. Het is hardcore horrorporno. Een penis die bloed ejaculeert. Een vrouwenbesnijdenis met een schaar. Grenzen accepteert hij niet als filmmaker. Alles wat een mens zich kan inbeelden, mag hij ook in een film tonen, vindt Von Trier. Het resultaat? Een film over onversneden vrouwenhaat bij mannen. Na de première in Cannes in 2009 werd Von Trier dan ook meteen beticht van vrouwenhaat. Elke vrouw is een irrationele, onbeheersbare natuurkracht, een heks. Waar komt die

angst vandaan die Lars von Trier vertolkt en die hij deelt met een onbekend aantal mannenbroeders?

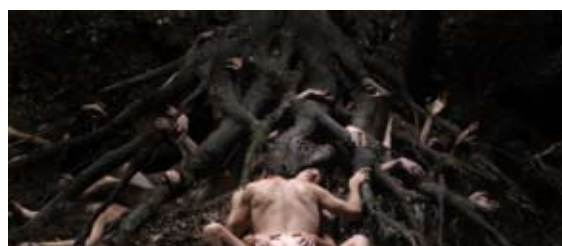
Is het de vagina dentata of de penis captivus die de man een oerangst inboezemt?

SLUIPEND EN SLOPEND

Antichrist is een getormenteerde film vol schuld en seksuele paniek. Een echtpaar (Willem Dafoe en Charlotte Gainsbourg) woont in een appartement waar iets te nadrukkelijk niets op aan te merken valt. De sfeer is beklemmend: de twee verlaten nooit het appartement, het schemert er altijd, niemand anders dan het echtpaar komt in beeld. Willem is in alles de goed bedoelende, begrijpende man. Een parodie bijna op de softe man die alles in het werk stelt om het zijn vrouw naar de zin te maken.

Zij verliezen een zontje dat uit het raam kruipt en te pletter valt terwijl zij de liefde bedrijven in een nabije kamer. Bij de uitvaart loopt de man drie passen voor de vrouw uit. Hij huilt. Hard. De vrouw is niet tot huilen in staat. Dit maakt de man gezonder dan de vrouw. Hij komt er wel weer bovenop. Voor de vrouw is haar verdriet een sluipende en slopende ziekte. Verdriet en wroeging drijven de vrouw in een katabone toestand. De zelfgenoegzame man wil haar genezen door haar naar de plek te brengen die zij het meest vreest: hun huisje in het bos. Hij is cognitief therapeut. Hij herinnert Charlotte aan een belangrijke regel uit de psychotherapie, namelijk dat de therapeut niet intiem mag zijn met zijn patiënt. Charlotte accepteert het schoorvoetend. Terwijl duidelijk is dat ze, na het verlies van haar kind, juist liefde en troost nodig heeft, trekt Willem een notitieblok uit zijn zak om te noteren hoe Charlotte reageert op zijn afwijzingen. Trauma's genees je door ongunstige denk- en gedragspatronen los te masseren. In alle redelijkheid. Maar Freud blijkt nog niet dood.

In het bos blijken de rollen omgekeerd, en is plotse-ling de hulpeloosheid van Willem zichtbaar. Zijn vrouw ontpopt zich meer en meer als een razende



Scène uit de film *Antichrist*.



Antichrist door Albrecht Dürer, 1498.

feeks: vals, bloeddorstig, pervers. Ze wordt de vleesgeworden belichaming van alle angsten die mannen voor vrouwen kunnen hebben. Als ze vreest dat Willem haar verlaten zal, drijft ze een bout door zijn been en ramt zijn kruis tot moes met een blok hout.

ARCHETYPISCHE NACHTMERRIE

Charlotte sluit in haar rol naadloos aan bij de - door demonen gekweld - ziel die ze gestalte geeft. Demonen die zij ervaart als Het Kwaad. Charlotte lijkt niet helemaal thuis in haar eigen lichaam. Als door de duivel, de antichrist, is zij bezeten. Dat de man en vrouw geen namen hebben - ze heten Hij en Zij - suggereert dat het een soort archetypes zijn. Eden, zoals hun huisje in het bos heet, wordt het toneel van een freudiaanse, of eigenlijk jungiaanse nachtmerrie, een oorlog tussen de seksen zonder krijgsgevangenen. Animus versus anima, waarbij Hij de futiele redelijkheid en controle belichaamt die Zij meedogenloos verwoest. De vrouw als oerkracht, nihilistisch en destructief als de natuur.

EEN KIP OVER KIPPENSOEP

De fobieën van Von Trier zijn fameus: treinen, vliegtuigen, boten, bloed, ziekenhuizen en massa's. Om er maar een paar te noemen. In 2007 ging hij gebukt onder een zware depressie, en in die periode werkte hij aan het script. Hij beleefde weinig plezier aan het maken van de film en dwong zichzelf tot het schrijven van tien pagina's script per dag: "The only way to get out of bed was to make this decision and stick to it. When it came to filming, I was not mentally

capable to hold the camera and shoot. I was helpless like an old man in a wheelchair. It was a humiliating way to work." Maar de demonische beelden grijpen nog verder terug: Het zijn beelden die al heel lang door zijn hoofd spoken, die hij als jongen al in zijn 8mm-filmpjes probeerde te vangen. Intuïtief, onberekenend. "Omdat ik geestelijk zo totaal was ingestort, kreeg ik gemakkelijker toegang tot die beelden." Het filmen was een martelgang, de afronding ervan een bevrijding, zo verklaart hij.

Voor zijn angsten, paniekaanvallen en depressies kreeg hij therapie. Onder ander cognitieve therapie. "Truc is jezelf wijs te maken dat het werkt. Tot je merkt dat het niet zo is." Uiteindelijk blijkt alleen medicatie te helpen "Ik heb een hekel aan mensen die pillen tegen depressie afwijzen omdat het 'diepere oorzaken' niet blootlegt. Het is overmoed te denken dat je die ooit vindt. Alprazolam gaf me goede jaren, een depressie maakt een mens zo miserabel." En die vermeende vrouwenhaat? Actrice Charlotte Gainsbourg acht die beschuldiging onjuist, want ze vertrouwde hem juist zeer. "I really have the impression that I was playing him, that he was the woman, that he was going through that misery, the physical condition, the panic attacks."

Iedereen die de film zag, inclusief de critici, maken zich zorgen om de geestelijke gesteldheid van Von Trier. Dat hoeft niet, aldus Von Trier, want je zorgen maken over iets waar je geen greep op hebt is nutteloos. Zijn enige 'verdediging' voor de film luidt: "Forgive me, for I know not what I do." Verklaren en analyseren van de film blijft hij weigeren: "I am really the wrong person to ask what the film means or why it is as it is. It is a bit like asking the chicken about the chicken soup."

Is hij, althans, op sommige momenten gelukkig? "I would not go that far," antwoordt hij grijnzend.

Charlotte bestudeerde in het verleden het fenomeen hekserij. In de gangbare opvatting waren dat onschuldige vrouwen die door godsdienstfanaten op de brandstapel terecht kwamen. In de ogen van Charlotte is dat een misverstand. Want het waren wel degelijk heksen die Het Kwaad belichaamden. Hoe grondig haar studie was, kan de filmkijker niet weten. Maar als ze die studie doorwrocht heeft aangepakt, moet ze weet hebben gehad van haar eigen, uiteindelijke lot. De dood. Door wurging. Door het zwakke mannetje...

LITERATUUR

1. Zwoel, C van. *Alle remmen los; sardonicus Lars von Trier over vrouwen, religie, depressies en sprekende dieren*. NRC Handelsblad, 23-10-2009.
2. Starik F. *Hoe verdriet eruitziet; rouwen is een eenzame bezigheid*. NRC Handelsblad, 23-10-2009.
3. Barnas M. *Geen ontsnappen aan; Charlotte Gainsbourg is een meesterzet*. NRC Handelsblad, 23-10-2009.
4. O'Hagan, S. *Interview: Lars von Trier*. The Observer, 12-07-2009.