

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

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

HOOFDREDACTIE

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

ARTIKEL

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 DERMATOCHIRURGIE

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

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

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 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>

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

678

ARTIKEL

- Orale retinoïden bij chronisch handeczeem:
de effectiviteit van alitretinoïne 680
- Sternocostoclaviculaire hyperostose: een zeldzaam
ziektebeeld met een combinatie van bot- en huidafwijkingen
en het belang van vroegtijdige diagnose 687

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

- Atypische, ulceratieve presentatie syfilis 689
- Een tropische verrassing uit Curaçao 695
- Lichttherapie zet pemphigus foliaceus in de schijnwerpers 699
- Fototoxische reactie op efavirenz tijdens UVB-lichttherapie 704

DERMATOCHIRURGIE

- Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect? 707

QUIZ

709

REFERAAT

- De behandeling van oppervlakkige kleine hemangiomen
met timolol oogdruppels 0,5% of 0,1% 711

VERENIGING

- Relatie NVDV-farmaceutische industrie 715
- Vidi-beurs uitgereikt aan dr. Tamar Nijsten 717
- Psoriasis, Comorbidity and Treatment 718
- Keratinocyte gene expression in psoriasis and
eczematous diseases 719
- Domeingroep Kinderdermatologie 721

QUIZ

723

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

- Stoomablatie: een nieuwe endoveneuze
thermische behandeling van varices 724

DERMATOLOGIE IN BEELD

- Lentekriebels op de oorschelpranden 727

HUID, SEKS EN CURIOSA

- Kamagurka in komkommertijd 730

AFBEELDING OMSLAG

'Birthmarks and chest hair' van Annemarie Busschers

Potlood, acryl op katoen,
240 x 170 cm, 2008

www.annemariebusschers.com

VOORWOORD

Beste collega's,

Het laatste jaar heeft u ons van veel kopij voorzien. De kwaliteit kan vanzelfsprekend altijd beter, maar ik ben blij met uw enthousiasme en het niveau van het gebodene. Mocht u ideeën hebben om de kwaliteit van ons tijdschrift verder te verbeteren, dan hoor ik dat graag.

Het toegenomen aanbod brengt wel met zich mee dat er een klein stuwmeer aan kopij is ontstaan. Het duurt langer voordat uw artikel geplaatst wordt. Wij proberen de wachttijd zo kort mogelijk te houden, onder andere door dit jaar een extra (dit) nummer te laten verschijnen.

Graag informeer ik u ook over enkele wijzigingen van de rubrieken in het tijdschrift.

Johan Toonstra heeft ons de laatste jaren deelgenoot gemaakt van zijn uitgebreide klinische kennis door middel van het aanbieden van materiaal voor de rubriek 'quiz', waarvoor veel dank. Na het verschijnen van de laatste bijdragen uit de reeks, zal deze rubriek door Ton de Groot en Johan Toonstra worden voortgezet onder een andere rubrieksnaam: 'Test uw kennis'. Deze naam doet meer recht aan de inhoud: een speelse vorm van onderwijs. De rubriek zal ook wat uitgebreider dan tot nu toe uw kennis toetsen.

De inserts met eponiemen (Nikolski, Tzanck, Mohs, enzovoorts) in de dermatologie mogen zich in een toenemende belangstelling verheugen. Jannes van Everdingen en Henk Menke coördineren de serie. Inzendingen zijn welkom. Wij denken aan bijdragen van 500-600 woorden. Wel graag van tevoren afstemmen, opdat niet twee personen aan het zelfde eponiem werken.

Verder wil ik u informeren over de wens van het bestuur om op regelmatige basis een bijdrage te leveren voor het tijdschrift om u kennis te laten nemen met belangrijke bestuurlijke aangelegenheden. Deze zullen worden opgenomen in de rubriek 'Verenigingsnieuws'. In dit nummer vindt u de eerste bijdrage van de hand van Dick van Gerwen over de (gewenste) relatie van de NVDV met de farmaceutische industrie.

Als laatste noem ik het initiatief van Annik van Rengen, Jurgen Smit en Rutger van der Waal om aandacht te schenken aan de dermatochirurgie. Zij hebben een reeks van artikelen gemaakt over dit onderwerp en hopen deze serie met uw hulp uit te breiden. In dit nummer ziet u hun eerste bijdrage, met een voorwoord.

Veel leesplezier,

Pieter van der Valk
Hoofdredacteur

ARTIKEL

Orale retinoïden bij chronisch handeczeem: de effectiviteit van alitretinoïne

J.L. Blok¹, P.J. Coenraads²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

J.L. Blok

UMCG

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: j.blok@derm.umcg.nl

CHRONISCH HANDECZEEM

Met een 1-jaarsprevalentie binnen de algemene populatie van vijf tot tien procent¹, inclusief milde gevallen, en een incidentie van 5,5 tot 8,8 per 1000 persoonsjaren,^{2,3} is handeczeem een veel voorkomende aandoening in de dermatologische praktijk. Handeczeem heeft vaak een chronisch recidiverend beloop, waarbij klachten jaren kunnen aanhouden.^{4,5} Hoewel er tot op heden geen universeel geaccepteerde classificatie van handeczeem bestaat, kunnen op basis van het klinisch beeld de volgende subtypen onderscheiden worden: allergisch contacteczeem, pompholyx (dyshidrotisch eczeem), ortho-ergisch, vesiculair, endogeen, atopisch,

nummulair en hyperkeratotisch eczeem.⁶ In circa vijf procent van de gevallen kan gesproken worden van ernstig chronisch handeczeem (CHE),⁶ wat klinisch met name wordt gekenmerkt door hyperkeratose die aanleiding kan geven tot de ontwikkeling van pijnlijke fissuren. De kwaliteit van leven wordt in belangrijke mate negatief beïnvloed door CHE.⁷ Naast de functionele beperkingen die veroorzaakt worden door handeczeem, gaat de aandoening in veel gevallen namelijk ook gepaard met aanzienlijke psychosociale problematiek.^{5,8} Handeczeem kan eveneens een ernstige belemmering vormen voor de uitvoering van manuele arbeid waardoor, naast de patiënten zelf, ook de maatschappij wordt getroffen door de negatieve economische gevolgen van de aandoening.^{6,9}

Zowel exogene als endogene factoren spelen een rol in de pathogenese van handeczeem. Irriterende stoffen en contactallergenen zijn exogene factoren die, al dan niet in combinatie, respectievelijk ortho-ergisch en contactallergisch handeczeem veroorzaken. Tot de endogene factoren behoort onder meer een 'atopische' aanleg; constitutioneel eczeem is niet alleen een belangrijke predisponerende factor voor de ontwikkeling van handeczeem,^{2,10,11} maar wordt tevens geassocieerd met een langdurig beloop ervan.¹² Bij de meerderheid van de patiënten is het echter een combinatie van meerdere factoren die ten grondslag ligt aan de ontwikkeling van handeczeem. De multifacto-

Bescherming van de huid	Patiënteneducatie: • Dragen van handschoenen • Vermijden van causale exogene factoren
Lokale therapie	Emolliëntia Corticosteroïden Teerzalen Calcineurineremmers Lichttherapie (PUVA)
Systemische therapie	Ciclosporine Orale retinoiden Orale corticosteroïden Azathioprine Methotrexaat Mycofenolaat

Tabel 1. Therapeutisch stappenplan bij handeczeem.

Topicale retinoïden	
Bexarotene	Dubieus effectief ²¹
Tazarotene	Geen data
Orale retinoïden	
Etretinate	Mogelijk effectief ^{22,23}
Acitretine	Deels effectief ²⁴⁻²⁶
Bexarotene	Geen data
Alitretinoïne	Effectief ²⁶⁻²⁸
Isotretinoïne	Niet effectief ²⁶

Tabel 2. Effectiviteit van retinoïden bij chronisch handeczeem.

riële pathogenese van handeczeem zou een verklaring kunnen zijn voor de chroniciteit van de aandoening enerzijds en de doorgaans matige respons op therapie anderzijds.

THERAPEUTISCHE OPTIES

Gezien de hoge prevalentie van handeczeem binnen de algemene populatie, is het op zijn minst opmerkelijk te noemen dat er te weinig studies van voldoende kwaliteit zijn uitgevoerd die artsen evidente ondersteuning kunnen bieden voor behandeling van de aandoening.¹³ Hoewel de specifieke therapiekeuze voornamelijk afhangt van persoonlijke ervaring en voorkeur van zowel de arts als de patiënt, is de behandeling over het algemeen opgebouwd volgens een stappenplan (tabel 1). Naast preventieve maatregelen als vermijding van en bescherming tegen irriterende en allergene stoffen, wordt bij de behandeling van handeczeem in eerste instantie gestart met de toepassing van lokale middelen. De lokale therapeutische opties variëren van emolliëntia, corticosteroiden en teerzalven tot calcineurineremmers en lichttherapie (doorgaans PUVA),⁶ waarbij corticosteroiden de belangrijkste plaats innemen. Naar schatting is het eczeem in twee tot vier procent van de gevallen dermate hardnekkig dat lokale therapie niet toereikend is.⁶ Systemische preparaten kunnen dan uitkomst bieden. Doorgaans wordt een keuze gemaakt tussen ciclosporine en acitretine (een oraal retinoïd). Orale corticosteroiden worden met name toegepast ter crisisinterventie. In tegenstelling tot Groot-Brittannië is de toepassing van azathioprine bij CHE ongebruikelijk in Nederland, en methotrexaat wordt eveneens zelden voorgeschreven bij CHE. Het effect van deze systemische therapieën is vaak tijdelijk doordat de meeste middelen wegens hun bijwerkingenprofiel niet geschikt zijn voor langdurig gebruik. Daarnaast is er het nadeel dat beëindiging van dergelijke behandelingen, met name ciclosporine, aanleiding kan geven tot ernstige recidieven.¹⁴ Een nieuwe effectieve therapeutische optie voor ernstig therapieresistent handeczeem zou daarom een zeer waardevolle aanvulling zijn op het huidige arsenaal aan behandelingsmogelijkheden.

DE TOEPASSING VAN ORALE RETINOÏDEN BINNEN DE DERMATOLOGIE

Retinoïden, een groep van endogene en synthetische vitamine A-derivaten, worden voor verscheidene

doeleinden toegepast binnen de dermatologie. De verschillende retinoïden hebben een agonistische werking op twee subfamilies van nucleaire receptoren: *retinoic acid receptors* (RARs) en *retinoic X receptors* (RXRs).^{15,16} Zowel RARs als RXRs bestaan uit drie subtypen, te weten α , β en γ . Deze nucleaire receptoren hebben het vermogen dimeren te vormen met andere nucleaire receptoren, waarbij RARs alleen in staat zijn tot heterodimerisatie met de subtypen van RXRs.¹⁵ RXRs kunnen daarentegen verbindingen aangaan met verscheidene soorten nucleaire receptoren en zijn tevens in staat tot de vorming van homodimeren door binding aan de eigen subtypen.¹⁶ De heterodimeer RAR- γ /RXR- α is de meest voorkomende retinoïdreceptor in de huid.¹⁷ Na binding van een retinoïd functioneren de intracellulaire retinoïdreceptoren als transcriptiefactoren die de genexpressie reguleren.¹⁸ Via dit mechanisme beïnvloeden de retinoïden diverse metabolische processen, waaronder remming van de celproliferatie en bevordering van de celdifferentiatie als gevolg van RARs-activatie.¹⁵ Retinoïden kunnen worden geclassificeerd op basis van hun affiniteit met een van de nucleaire receptoren. Acitretine (Neotigason®), adapalene (Differin®), isotretinoïne (Roaccutane®) en tazarotene zijn de meest gebruikte retinoïden binnen de dermatologie en oefenen hun werking uit via RARs. Bexarotene (Targretin®) is daarentegen een voorbeeld van een retinoïd dat enkel een agonistische werking heeft op RXRs, waarmee het tot de zogenaamde retinoïden behoort. Bexarotene wordt onder meer toegepast bij het cutaan T-cellymfoom en het gebruik gaat frequent gepaard met reversibele hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie en centrale hypothyreoïdie.¹⁹ Centrale hypothyreoïdie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de selectieve binding van bexarotene aan RXRs, wat leidt tot suppressie van thyrotropinesecretie door de hypothalamus.²⁰

ALITRETINOÏNE

In tabel 2 wordt de effectiviteit van verschillende retinoïden bij CHE weergegeven. Tot op heden zijn er echter slechts weinig publicaties over verschenen. In Nederland is acitretine het enige retinoïd dat in aanmerking komt bij de behandeling van CHE, met name voor de hyperkeratotische variant. De toepassing van acitretine is echter *off-label* omdat het middel door gebrek aan wetenschappelijk bewijs ten aanzien van de effectiviteit niet geregistreerd is voor de behandeling van CHE. Acitretine gaat frequent

gepaard met mucocutane bijwerkingen en met een reversibele verhoging van triglyceriden en cholesterol. Wegens het ongunstige bijwerkingenprofiel, alsmede de teratogeniciteit, is terughoudendheid met het voorschrijven van acitretine bij CHE geboden.

Uit tabel 2 blijkt dat alitretinoïne (9-cis-retinoic acid) het enige orale retinoïd is met bewezen effectiviteit bij CHE. Interessant is dat het een endogeen retinoïd betreft dat in kleine hoeveelheden in het lichaam wordt aangetroffen. In tegenstelling tot de eerder genoemde retinoiden, heeft alitretinoïne een hoge affiniteit voor alle subtypen van zowel RARs als RXRs.¹⁶ Na binding van een retinoïd kunnen RXRs heterodimeren met verscheidene nucleaire receptoren vormen, waaronder RARs, thyroïdreceptoren (TR), vitamine D-receptoren (VDR) en *peroxisome proliferator activator receptors* (PPAR). Door de antagonistische werking van alitretinoïne heeft het middel in aanvulling op de eerder genoemde metabole effecten die berusten op RAR-activatie, te weten remming van de cellulaire proliferatie en inductie van de differentiatie, tevens invloed op een verscheidenheid aan andere biologische functies ten gevolge van RXR-activatie. Alitretinoïne stimuleert onder andere de cellulaire apoptose, wat over het algemeen wordt gereguleerd door RXRs.¹⁸ De anti-inflammatoire werking van alitretinoïne komt mogelijk voort uit het vermogen van het middel tot remming van de van keratinocyten afkomstige cytokines die betrokken zijn bij inflammatie (onder andere TNF- α , IL-1 β en IL-12p40).²⁹ Hoewel het exacte werkingsmechanisme van alitretinoïne bij CHE vooralsnog niet bekend is, berust dit waarschijnlijk op een combinatie van bovengenoemde eigenschappen alsmede op het immunomodulerende effect van het middel. Gezien eczeem beschouwd wordt als een Th1-celgemedeerde aandoening, is het mogelijk dat de effectiviteit van alitretinoïne bij CHE deels het gevolg is van een remmende werking op de Th1-celactiviteit.²⁶

EFFECTIVITEIT VAN ALITRETINOÏNE BIJ CHRONISCH HANDECZEEM

In 1999 werd aan de hand van een relatief kleine studie voor het eerst beschreven dat orale toediening van alitretinoïne effectief zou kunnen zijn bij de behandeling van CHE.²⁶ Met een gemiddelde behandelingsduur van 2,3 maanden vertoonde 89% van de 38 geïnccludeerde patiënten met therapieresistent CHE een goede tot zeer goede respons op dagelijks 20 mg of 40 mg alitretinoïne. Naar aanleiding van deze resultaten werd een multicentrisch dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde studie opgezet.²⁷ Er werden 319 patiënten met matig tot ernstig CHE geïnccludeerd met resistentie voor diverse therapieën. Hoewel het merendeel van de patiënten (>80%) aan hyperkeratotisch handeczeem leed, werden alle varianten handeczeem opgenomen in de studie. Na een behandelingsduur van 12 weken werd aan de hand van de *Physician's Global Assessment* (PGA) het verschil bepaald tussen de therapeutische effectiviteit van placebo en alitretinoïne in een dosering van 10 mg, 20 mg of 40 mg per dag. Van een therapeutische

respons werd gesproken indien na beëindiging van de behandeling het handeczeem volgens de PGA als *clear* of *almost clear* kon worden beschouwd. Een dergelijke therapeutische respons werd bij 53% van de patiënten met een dagelijkse dosering van 40 mg alitretinoïne waargenomen. Hetzelfde effect werd bereikt bij respectievelijk 41% en 39% van de patiënten met 20 mg en 10 mg alitretinoïne per dag, tegenover 27% in de placebogroep. Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat de effectiviteit van alitretinoïne afhankelijk is van de dosering.

In 2008 volgde de fase III-BACH-studie (*Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Eczema*),²⁸ waarbij 1032 patiënten met ernstig CHE werden gerandomiseerd voor ofwel behandeling met alitretinoïne in een dagelijkse dosering van 10 mg of 30 mg, ofwel voor behandeling met placebo. Ook hier betrof het merendeel van de inclusies hyperkeratotisch handeczeem (85%), gevolgd door fingertipeczeem (46%) en pompholyx (27%); veel patiënten behoorden echter tot meer dan één subcategorie van handeczeem. Evenals in de voorgaande studie²⁷ werd de PGA als primair eindpunt genomen. De behandelingsduur bedroeg in principe 24 weken maar werd eerder gestaakt indien een therapeutische respons werd waargenomen (*clear* of *almost clear*) na reeds 12 weken. In de behandelingsgroep met een dagelijkse dosering van 30 mg alitretinoïne werd bij 48% van de patiënten een therapeutische respons geobserveerd, tegenover 28% van de patiënten in de behandelingsgroep met dagelijks 10 mg alitretinoïne en 17% in de placebogroep. De dosisafhankelijke effectiviteit van alitretinoïne werd aan de hand van deze resultaten wederom bevestigd. Recidieven werden geobserveerd bij 37% van de patiënten met dagelijks 30 mg alitretinoïne, bij 30% van de patiënten met 10 mg alitretinoïne per dag en bij 44% in de placebogroep na een mediane periode van respectievelijk 5,5; 6,2 en 5,4 maanden. De responstijd bij dagelijks 30 mg alitretinoïne bleek significant korter te zijn dan bij een dagelijkse dosering van 10 mg.

Aanvankelijk leek de effectiviteit van alitretinoïne op alle varianten handeczeem van toepassing te zijn.²⁶ Hoewel het geen significant verschil betreft, bleek echter uit de studie van Ruzicka et al.²⁸ dat alitretinoïne bij hyperkeratotisch en fingertipeczeem vaker tot een therapeutische respons leidt dan bij het acrovesiculoeuze/pompholyx-type eczeem (respectievelijk 48%, 44% en 33%).

ALITRETINOÏNE: VEILIGHEID EN BIJWERKINGEN

Over het algemeen werd alitretinoïne goed getolereerd door patiënten. Bijwerkingen, waarbij de incidentie van hoofdpijn het hoogst was, bleken dosisafhankelijk op te treden. Hoofdpijn werd gerapporteerd door 27% van de patiënten met 40 mg alitretinoïne per dag, door 5% tot 11% van de patiënten met 10 mg alitretinoïne per dag en door 6% tot 9% van de patiënten in de placebogroep.^{27,28} De overige bijwerkingen kwamen overeen met de bijwerkingen die over het algemeen verwacht kunnen worden bij de toepassing van orale retinoiden, waaronder mucocutane

problemen, anemie, hyperlipidemie en verlaging van de concentraties thyroïdstimulerend hormoon (TSH) en thyroxine. De laboratoriumwaarden waren echter niet dermate afwijkend dat medicamenteus ingrijpen nodig was. Mucocutane problemen als xerosis cutis, droge lippen en cheilitis bleken minder vaak op te treden tijdens het gebruik van alitretinoïne dan met de overige retinoiden. Deze bevinding kan worden verklaard op basis van het minimale remmende effect dat alitretinoïne heeft op de talgproductie.³⁰ Een bekend probleem met alle orale retinoiden zijn de teratogene bijwerkingen en derhalve is behandeling met alitretinoïne absoluut gecontraïndiceerd bij zwangere vrouwen.¹⁷

PLAATS VAN ALITRETINOÏNE IN DE DERMATOLOGISCHE PRAKTIJK

Op basis van deze resultaten is alitretinoïne reeds in een aantal Europese landen geregistreerd ter behandeling van ernstig chronisch handeczeem dat onvoldoende reageert op potente lokale corticosteroïden. De aanbevolen dagelijkse dosering bij aanvang van de behandeling met alitretinoïne bedraagt 30 mg.³¹ Eventueel kan de dosering worden verlaagd naar 10 mg indien er sprake is van onacceptabele bijwerkingen. Voor patiënten met cardiovasculaire risicofactoren, obesitas, diabetes of een stoornis in het vetmetabolisme is het raadzaam te starten met een dosering van 10 mg en eventueel de dosering op een later tijdstip te verhogen naar maximaal 30 mg. De geadviseerde behandelingsduur bedraagt afhankelijk van de respons 12 tot 24 weken. Laboratoriumcontroles zijn met name geïndiceerd bij patiënten die in een risicogroep vallen wat betreft hyperlipidemie, hypothyreoïdie of leverfunctiestoornissen. Voor vrouwen in de vruchtbare levensfase geldt dat ze vanaf een maand voor aanvang van de behandeling tot en met een maand na beëindiging van de behandeling betrouwbare anticonceptie dienen te gebruiken. Overige contra-indicaties voor alitretinoïne naast zwangerschap zijn ernstige hypercholesterolemie, hypertriglyceridenemie of hypothyreoïdie, leverfalen, ernstig nierfalen en hypervitaminatose A. Alitretinoïne heeft van de European Medicines Agency (EMA) een registratie verkregen. In Nederland is echter door de commissie farmaceutische hulp van CVZ nog geen besluit genomen over vergoeding door de ziektekostenverzekeraars. Op basis van de in dit artikel besproken gepubliceerde resultaten betreffende de effectiviteit en het milde bijwerkingenprofiel van alitretinoïne, zal voor een deel van de patiënten met therapieresistent CHE een orale behandeling met alitretinoïne uitkomst kunnen bieden.

LITERATUUR

- Meding B, Jarvholm B. Hand eczema in Swedish adults - changes in prevalence between 1983 and 1996. *J Invest Dermatol.* 2002;118:719-23.
- Meding B, Jarvholm B. Incidence of hand eczema - a population-based retrospective study. *J Invest Dermatol.* 2004;122:873-7.
- Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H, Menne T, Agner T. Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: genetic and environmental risk factors. *Br J Dermatol.* 2007;157:552-7.
- Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Hand eczema: causes, course, and prognosis II. *Contact Dermatitis.* 2008;58:335-9.
- Meding B, Wrangsjö K, Jarvholm B. Fifteen-year follow-up of hand eczema: persistence and consequences. *Br J Dermatol.* 2005;152:975-80.
- Diepgen TL, Agner T, Aberer W, et al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis.* 2007;57:203-10.
- Agner T, Andersen KE, Brandao FM, et al. Hand eczema severity and quality of life: a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients. *Contact Dermatitis.* 2008;59:43-7.
- Diepgen TL, Svensson A, Coenraads PJ. [Therapy of hand eczema. What can we learn from the published clinical studies?]. *Hautarzt.* 2005;56:224-31.
- Meding B, Lantto R, Lindahl G, Wrangsjö K, Bengtsson B. Occupational skin disease in Sweden - a 12-year follow-up. *Contact Dermatitis.* 2005;53:308-13.
- Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO, Agner T, Menne T. Risk factors influencing the development of hand eczema in a population-based twin sample. *Br J Dermatol.* 2003;149:1214-20.
- Meding B, Swanbeck G. Predictive factors for hand eczema. *Contact Dermatitis.* 1990;23:154-61.
- Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Hand eczema: causes, course, and prognosis I. *Contact Dermatitis.* 2008;58:330-4.
- Van Coevorden AM, Coenraads PJ, Svensson A, et al. Overview of studies of treatments for hand eczema - the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol.* 2004;151:446-51.
- Molin S, Ruzicka T. [Alitretinoin: a new treatment option for chronic refractory hand eczema]. *Hautarzt.* 2008;59:703-9.
- Germain P, Chambon P, Eichele G, et al. International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. *Pharmacol Rev.* 2006;58:712-25.
- Germain P, Chambon P, Eichele G, et al. International Union of Pharmacology. LXIII. Retinoid X receptors. *Pharmacol Rev.* 2006;58:760-72.
- Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs.* 1997;53:358-88.
- Cheng C, Michaels J, Scheinfeld N. Alitretinoin: a comprehensive review. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:437-43.
- Apisarnthanarax N, Talpur R, Duvic M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma: current status and future directions. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:193-215.
- Sherman SI, Gopal J, Haugen BR et al. Central hypothyroidism associated with retinoid x receptor-selective ligands. *N Engl J Med.* 1999;340:1075-9.
- Hanifin JM, Stevens V, Sheth P, Breneman D. Novel treatment of chronic severe hand dermatitis with bexarotene gel. *Br J Dermatol.* 2004;150:545-53.
- Reymann F. Two years' experience with Tigason treatment of pustulosis palmo-plantaris and eczema keratoticum manuum. *Dermatologica.* 1982;164:209-16.

23. Deschamps P, Leroy D, Pedailles S, Mandard JC. Keratoderma climacterium (Haxthausen's disease): clinical signs, laboratory findings and etretinate treatment in 10 patients. *Dermatologica*. 1986;172:258-62.
24. Thestrup-Pedersen K, Andersen KE, Menne T, Veien NK. Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo-controlled study. *Acta Derm Venerol*. 2001;81:353-55.
25. Capella GL, Fracchiolla C, Frigerio E, Altomare G. A controlled study of comparative efficacy of oral retinoids and topical betamethasone/salicylic acid for chronic hyperkeratotic palmoplantar dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:88-93.
26. Bollag W, Ott F. Successful treatment of chronic hand eczema with oral 9-cis-retinoic acid. *Dermatology*. 1999;199:308-12.
27. Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, et al. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol*. 2004;140:1453-9.
28. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2008;158:808-17.
29. Xu J, Drew PD. 9-Cis-retinoic acid suppresses inflammatory responses of microglia and astrocytes. *J Neuroimmunol*. 2006;171:135-44.
30. Geiger JM, Hommel L, Harms M, Saurat JH. Oral 13-cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:513-5.
31. Basilea Pharmaceutica. Tocrino® (alitretinoin): UK summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://emc.medicines.org.uk/printfriendly-document.aspx?dpcumentid=21177&companyid=2359> [Accessed 2009 Feb 19].

SAMENVATTING

Chronisch handeczeem (CHE) is een veel voorkomende aandoening met een complexe pathogenese. De negatieve gevolgen die gepaard gaan met CHE treffen niet alleen patiënten, maar ook de maatschappij. Hoewel lokale corticosteroïden de hoeksteen van de behandeling vormen, zijn deze bij veel patiënten met ernstig CHE niet voldoende effectief. In dergelijke gevallen is er, naast PUVA, nog een beperkt aantal systemische therapeutische opties beschikbaar, waaronder acitretine. Acitretine is een oraal retinoïd dat in wisselende mate van effectiviteit off-label wordt toegepast bij met name de hyperkeratotische variant van CHE. Als gevolg van het bijwerkingenprofiel zijn de systemische middelen minder geschikt voor langdurig gebruik. Een nieuw oraal middel ten aanzien van de behandeling van CHE is alitretinoïne. Alitretinoïne is een endogene verbinding die in minimale hoeveelheden in het lichaam aanwezig is. Het receptorprofiel van alitretinoïne is uniek onder de orale retinoiden aangezien het een hoge affiniteit vertoont voor zowel *retinoic acid receptors* (RARs) als *retinoic X receptors* (RXRs). Een tweetal grote multicentrische studies toonde aan dat alitretinoïne effectief is bij de behandeling van ernstig therapieresistent CHE. Tevens bleek het over een relatief gunstiger bijwerkingenprofiel te beschikken dan de overige orale retinoiden. Naar aanleiding van deze resultaten is alitretinoïne in een aantal Europese landen inmiddels geregistreerd voor de behandeling van ernstig CHE. Nederland is echter nog in afwachting van de registratie en derhalve is alitretinoïne hier nog niet te verkrijgen.

TREFWOORDEN

chronisch handeczeem – retinoiden – oraal alitretinoïne – 9-cis-retinoic acid

SUMMARY

Chronic hand eczema (CHE) is a common and difficult to treat disease with a complex pathogenesis. The negative economic consequences of CHE are significant for both, patients and society. Topical corticosteroids are the principal agents in CHE treatment, however in many patients these agents are ineffective. In addition to PUVA there are a few systemic therapeutic options available, including acitretin. Acitretin is an oral retinoid which is prescribed off-label in mainly hyperkeratotic CHE, with varying therapeutic responses. However, systemic treatments are often not suitable for long-term use since these agents are frequently associated with adverse events. A new therapeutic option in the treatment of CHE is oral alitretinoin. Alitretinoin is an endogenous retinoid of which very small amounts can be detected in the human body. The receptor profile of alitretinoin is unique among the oral retinoids by having high affinity for both, retinoic acid receptors (RARs) and retinoic X receptors (RXRs). In two conducted RCT's alitretinoin has shown to be effective in the treatment of severe refractory CHE, in addition to having a favorably safety profile compared to other oral retinoids. Based on these results, alitretinoin has been approved for severe CHE in several European countries. The Netherlands however, are still in expectation of the approval and consequently alitretinoin is not yet available there.

KEYWORDS

chronic hand eczema – retinoids – oral alitretinoin – 9-cis-retinoic acid

GENOEMDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

P.J. Coenraads was een van de investigators van multicentrische internationale trials met alitretinoïne, en ontving een unrestricted educational grant van Basilea Pharmaceutica.

Sternocostoclaviculaire hyperostose: een zeldzaam ziektebeeld met een combinatie van bot- en huidafwijkingen en het belang van vroegtijdige diagnose

W.A. van der Kloot¹, S.A. Chotkan², A.A. Kaptein³, N.A.T. Hamdy⁴

¹ Psycholoog, sectie Methoden en Technieken, Instituut Psychologie, Universiteit Leiden

² Arts-assistent interne geneeskunde, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda

³ Psycholoog, sectie Medische Psychologie, Leids Universitair Medisch Centrum

⁴ Internist, endocrinoloog, afdeling Endocrinologie en Stofwisselingsziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Dr. W.A. van der Kloot

Prinsengracht 361A

1016 HK Amsterdam

E-mail: w.a.van.der.kloot@umail.leidenuniv.nl

In 1994 verscheen in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (NTvG) een artikel van Pais et al. getiteld *Osteitis bij psoriasis*.¹ In deze casuïstische mededeling bespraken de auteurs het samengaan van een aantal dermatologische en reumatologische aandoeningen naar aanleiding van een patiënt met psoriasis en hyperostosis van het manubrium sterni. De auteurs spraken bij deze patiënt van het *acquired hyperostosis syndrome*, een andere benaming voor sternocostoclaviculaire hyperostose (SCCH). SCCH is een zeldzame, chronische ontstekingsziekte van het bot, gekenmerkt door een chronische steriele osteomyelitis van het mediale uiteinde van de sleutelbeenderen, het borstbeen en de bovenste ribben. De botontsteking leidt tot versnelde botafbraak, waarna overmatige botaanmaak volgt: hyperostose, op den duur gevolgd door sclerose. Botafwijkingen kunnen zich ook voordoen in de wervels en gepaard gaan met rugklachten, of kunnen optreden in de kaak. De klinische kenmerken van SCCH zijn: zwellingen

en/of roodheid in het sternocostoclaviculaire gebied, pijn en beperkte beweeglijkheid van de schouder(s). Bij een deel van de patiënten komen naast de botgerelateerde klachten huidafwijkingen voor, meestal in de vorm van pustels op de handpalmen en voetzolen (pustulosis palmoplantaris, PPP), een speciale vorm psoriasis, ook wel de ziekte van Andrews-Barber genoemd. Zie figuur 1.

Volgens de gangbare opvatting maakt SCCH – al of niet met PPP – deel uit van het SAPHO-syndroom.



Figuur 1. Pustulosis palmoplantaris: een voorbeeld van pustels op de voetzolen (gereproduceerd uit *Arthritis Care & Research*, Vol. 62, No. 2, p. 252 met toestemming van John Wiley & Sons, Inc.).

SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, otitis) is de in 1987 voorgestelde gemeenschappelijke noemer voor een verzameling van bot- en huidziekten die in wisselende combinaties, maar ook afzonderlijk, kunnen voorkomen.^{2,3} De eerste Nederlandse publicatie over SAPHO verscheen in 1997 eveneens in het *NTvG*.⁴

Waar bij geïsoleerde SCCH soms PPP voorkomt, kunnen bij SAPHO de huidafwijkingen niet alleen uit PPP bestaan maar ook uit acne (vulgaris, conglobata, fulminans), hidradenitis suppurativa, en psoriasis (vulgaris, pustulosa).^{5,6} Volgens verschillende auteurs komen ook pyoderma gangrenosum, het sweetsyndroom, en de ziekte van Sneddon-Wilkinson bij SAPHO voor.⁵ Een complicerende factor is dat zowel bij geïsoleerde SCCH als SAPHO de huidafwijkingen niet tegelijkertijd met de botafwijkingen hoeven op te treden. Bij een aantal patiënten manifesteren de huidklachten zich vele jaren vóór die van de botziekte, in andere gevallen doen zij zich pas (veel) later voor.

SCCH en SAPHO zijn relatief onbekend maar komen vermoedelijk vaker voor dan ze gediagnosticeerd worden. Ook worden zij vaak pas laat en soms slechts bij toeval herkend. In ons recente onderzoek onder 52 patiënten met SCCH^{7,8} (voor zover wij weten de meerderheid van de bekende patiënten in Nederland) bleek de periode tussen presentatie met eerste klachten en vaststelling van de diagnose SCCH gemiddeld 5,6 jaar te duren (SD 5,9; kwartielwaarden 1,00, 3,50, en 8,75 jaar).

De patiëntengroep bestond uit 46 vrouwen (88,5%) en 6 mannen (11,5%), in leeftijd variërend van 24 tot 79 jaar (mediaan 56 jaar). De klachten waarmee de patiënten zich presenteerden waren (a) pijn aan het sternum en/of de claviculae (13; 25%), (b) zwelling op sternum of claviculae al of niet met pijn (15; 28,8%), (c) pijn in de borst(kas) (7; 13,5%), (d) pijn in de schouder(s) (10; 19,2%), (e) huidklachten aan handen en voeten (1; 1,9%), (f) rugpijn (2; 3,8%), of (g) andere klachten (4; 7,7%). De leeftijd waarop de eerste klachten zich manifesteerden varieerde van 15 tot 72 jaar (mediaan 41,5 jaar). Achtentwintig patiënten (53,9%) vermeldde dat zij nu of vroeger huidklachten hadden, waaronder vijftien keer PPP en twee keer acne. Acht patiënten hadden PPP naast de botgerelateerde klachten waarmee zij zich presenteerden, maar noch zichzelf, noch de artsen hebben bij presentatie de twee soorten afwijkingen met elkaar in verband gebracht.

SCCH-patiënten bleken de typische problemen te ondervinden van het lijden aan een zeldzame ziekte. 40% kreeg oorspronkelijk een verkeerde diagnose, 4% kreeg te horen dat hun klachten psychisch waren, 35% voelde zich in de steek gelaten door dokters en/of verpleegkundigen, en bij 23% werd de correcte diagnose pas gevonden via externe informatie.

Een belangrijk resultaat van ons onderzoek was dat langduriger uitstel van de diagnose tot vermindering van kwaliteit van leven kan leiden en tot minder sociale participatie, waaronder werk. Het is denkbaar dat bij een vroegtijdige diagnose de hyperostose geremd had kunnen worden die nu bij een aantal patiënten geleid heeft tot chronische belemmeringen in de beweeglijkheid van borst, nek, en schouders en tot chronische, soms ernstige pijnklachten die de levensstijl van de patiënt belangrijk beperken.

Op grond van onze bevindingen pleiten wij voor meer alertheid voor SCCH en SAPHO onder verleners van medische zorg. Omdat bij een aantal patiënten huidklachten de eerste of gelijktijdige manifestaties van deze aandoeningen zijn, zouden dermatologen een belangrijke rol kunnen spelen bij de diagnose, door bij hun patiënten te exploreren of er naast symptomen van een huidziekte ook die van een botziekte aanwezig zijn.⁶

LITERATUUR

1. Pais M, Macfarlane JD, Kroon HM. Osteitis bij psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1994;138:1331-3.
2. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite (SAPHO): Résultats d'une enquête nationale, 85 observations. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1987;54:187-96.
3. Magrey M, Khan MA. New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome. *Curr Rheum Rep.* 2009;11:329-33.
4. Jahangier ZN, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ. SAPHO-syndroom: gemeenschappelijke noemer voor enkele bot- en huidziekten. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141:764-9.
5. Tloughan BE, Podjasek JO, O'Haver J, Cordova KB, Nguyen XH, Tee R, Pinckard-Hansen KC, Hansen RC. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPH) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: A report of seven cases and review of the literature. *Pediatric Dermatol.* 2009;26:497-505.
6. Chua SL, Angus JE, Ravenscroft J, Perkins W. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis, (SAPHO) syndrome and acne fulminans: are they part of the same disease spectrum? *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e241-3.
7. Kloot WA van der, Chotkan SA, Kaptein AA, Hamdy NAT. Diagnostic delay in sternocostoclavicular hyperostosis: Impact on various aspects of quality of life. *Arthritis Care & Research.* 2010;62:251-7.
8. Kloot WA van der, Chotkan SA, Kaptein AA, Hamdy NAT. Sternocostoclaviculaire hyperostose: Nadelige gevolgen van late diagnose op kwaliteit van leven. *Ned Tijdschr Reumatol.* 2010;2:48-52.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Atypische, ulceratieve presentatie syfilis

N.M. van der Haar¹, H.M. Götz², W.H.F. Goessens³, E.M. van der Snoek⁴

¹ Arts, cluster Infectieziektebestrijding, sectie SOA HIV, GGD Rotterdam-Rijnmond, Rotterdam

² Arts Infectieziektebestrijding, cluster Infectieziektebestrijding, sectie SOA HIV, GGD Rotterdam-Rijnmond, Rotterdam

³ Medisch microbioloog, afdeling Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam.

⁴ Dermatoloog, cluster Infectieziektebestrijding, sectie SOA HIV, GGD Rotterdam-Rijnmond, Rotterdam

Correspondentieadres:

N.M. van der Haar

GGD Rotterdam-Rijnmond

Cluster Infectieziektebestrijding

Sectie SOA HIV

Postbus 70032

3000 LP Rotterdam

Telefoon: 010-4339293; fax: 010-4339747

E-mail: vanderhaarn@ggd.rotterdam.nl

Syfilis bij hiv-positieve patiënten veroorzaakt frequenter een atypischer klinisch beloop in vergelijking met hiv-negatieven. Ook kunnen bij gelijktijdige aanwezigheid van hiv de uitslagen van luesserologie tot verwarring leiden vanwege vooral

fout-negatieve uitslagen. Deze ziektegeschiedenis maakt duidelijk dat bij sterke klinische verdenking herhaling van de luesserologie en in sommige gevallen behandeling op het klinisch beeld geïndiceerd is.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 38-jarige hiv-positieve homoman verscheen in de soa-polikliniek van de GGD Rotterdam-Rijnmond met sinds drie weken bestaande, pijnlijke zweren op zijn penis, eikel en balzak. De plekken waren begonnen als rode, verheven plekken op de eikel die zich hadden uitgebreid en open waren gegaan. Pijnklachten waren zeer hevig tijdens nachtelijke erecties en patiënt gaf aan koorts (temperatuur boven 38,5 °C) te hebben gehad. De mictie verliep zonder problemen; patiënt ontkende dysurie en ecoulement. Hij had geen seksueel contact gehad met een persoon met vergelijkbare klachten en kende geen personen in zijn omgeving met een koortslip. De vaste partner van patiënt had geen klachten. Zowel orale als anale sekscontacten vonden veelal onbeschermd plaats met meerdere hiv-positieve partners; het zogenaamde serosorting. De venereologische voorgeschiedenis vermeldde urethrale gonorroe (1999, 2006), lues latens tarda (2005) en hepatitis C sinds drie maanden. Patiënt was sinds begin 2006 hiv-type-I-positief. Drie maanden voor het bezoek aan de soa-polikliniek toonde bloedonderzoek bij de internist een CD4+-lymfocytenaantal van 620 x 10⁹ copies/ml bij een hiv viral load van 362/ml. Sinds oktober 2006 gebruikte hij antiretrovirale medicatie (lamivudine, tenofovir, efavirenz). Hij was begin 2009 gevaccineerd tegen hepatitis B. De overige voorgeschiedenis vermeldde herpes zoster op de rechter nates en buitenzijde van het bovenbeen (dermatoom S1).

Lichamelijk onderzoek

De gehele penis was fors gezwollen. Lymfklieren in de lies waren gezwollen en niet pijnlijk bij palpatie. Op penisschacht en glans werden in totaal drie enkele centimeters grote ulcera gezien met geel beslag en opgeworpen, grillige randen. Op de balzak werd een necrotisch wondbeslag gezien.



Figuur 1. Ulcus op glans ter hoogte van corona met gering gelig beslag en licht erythemateuze randen.



Figuur 2. Ulcus aan binnenzijde preputium van meerdere centimeters met gelig beslag en verheven wondranden goed zichtbaar in verlengde frenulum.

Aanvullend onderzoek

Sneldiagnostiek bestaande uit een RPR (*Rapid Plasma Reagin card test*) was negatief. Er kon geen donkerveldmicroscopie worden gedaan in de polikliniek vanwege het (nog) ontbreken van deze faciliteit. De PCR-uitslag van materiaal, afgenomen uit een van de ulcera, op herpes simplexvirus was negatief. De luesserologie had de volgende uitslagen: TSA positief (*treponemal screening assay*) waarbij treponemale antistoffen (IgG, IgM) in het serum van de patiënt worden aangetoond. De gevoeligheid van deze test is vergelijkbaar met de TPHA/TPPA), FTA-abs. positief, VDRL: negatief, passend bij een oude, doorgemaakte infectie.

Herhaling van dit onderzoek vijf dagen na zijn eerste bezoek vanwege het ongewijzigd zijn van de klachten en het klinisch beeld gaf de volgende uitslagen: TSA positief, FTA-abs. positief, VDRL: 1:16 en een RPR van 1+ wijzend op een recente infectie. Overig onderzoek toonde een positieve PCR op rectale *Neisseria gonorrhoeae* en *Chlamydia trachomatis*. Met aanvullende serovartyping kon een lymphogranuloma venereum (LGV) worden uitgesloten.

THERAPIE EN BELOOP

Onder de initiële klinische verdenking van een atypische presentatie van herpes genitalis op grond van de pijnklachten kreeg patiënt een initiële behandeling met valaciclovir 500 mg, tweemaal daags, gedurende tien dagen. Na vijf dagen vond evaluatie plaats vanwege het ongewoon heftige klinische beeld bij de eerste presentatie in de soa-polikliniek. Mede op grond van de persisterende pijnklachten bij afwezigheid van klinische verbetering werd gedacht aan een atypische syfilis of atypische LGV. Hierop werd patiënt behandeld met eenmalig Penidural 2,4 mE verdeeld over beide nates en tweemaal daags doxycycline 100 mg gedurende 21 dagen. Voor lokale behandeling ontving patiënt fusidinezuurcrème. Dezelfde avond ontwikkelde hij kortdurend een toename van pijnklachten en koortsachtig gevoel. Vanaf de volgende dag voelde patiënt zich minder ziek, verminderde zijn pijn opvallend en verdwenen zijn huidklachten langzaam. Toen alle uitslagen

bekend waren, vond aansluitend behandeling plaats met eenmalig ceftriaxon 500 mg intramusculair.

Het duurde nog drie weken voordat alle huidafwijkingen verdwenen waren. Patiënt werd geadviseerd om een lumbaalpunctie te laten doen over ongeveer een jaar, ter uitsluiting van een persisterende asymptomatische neurolues.

Diagnose

Atypische ulceratieve lues, overgangsstadium I en II.

BESPREKING

De meeste hiv-positieve patiënten ontwikkelen een klinisch beeld bij recente syfilis dat vergelijkbaar is met niet-hiv-geïnfecteerden. Een meestal pijnloos, niet-purulent ulcus met geïndureerde rand bij lues I en een niet-jeukend exantheem, roseolen en vooral periaanaal gelokaliseerde condylomata lata met generaliseerde lymfadenopathie bij lues II. Bij hiv-geïnfecteerden is het klinisch beeld echter vaak wel uitgebreider, dieper en met meerdere laesies tegelijk. Bovendien duurt het langer voordat (spontane) genezing optreedt.

Een overlap van stadium I en II komt bij hiv-geïnfecteerden in driekwart van de gevallen voor vergeleken met 30% bij niet-hiv-geïnfecteerden.⁷



Figuur 3. Genezend ulcus op glans ter hoogte van corona.



Figuur 4. Genezend ulcus aan binnenzijde preputium.

De serologische diagnostiek bij hiv-geïnfekteerden is niet anders dan bij niet-hiv-geïnfekteerden. In geval van een primaire syfilis kan de luesserologie negatief zijn.⁸ Bij een gegeneraliseerde lues-II-infectie is de serologie vrijwel altijd positief. Fout-negatieve uitslagen van non-treponemale testen als RPR en VDRL werden eerder gerapporteerd bij hiv-geïnfekteerden.⁹ Dit staat bekend als het prozonefenomeen. Dit fenomeen verklaart fout-negatieve non-treponemale testuitslagen bij zwangeren, hiv-geïnfekteerden en patiënten met secundaire syfilis. De hoeveelheid antilichamen tegen *Treponema pallidum* is zo hoog dat er geen antilichaam-antigeencomplex gevormd wordt. Dit voorkomt de visualisatie van de vlokvorming of flocculatiereactie. De test wordt nu als niet-reactief, dus negatief afgegeven. Bij 0,3 tot 2% van alle syfilisgevallen blijkt het prozonefenomeen voor te komen.¹⁰⁻¹² Herhaling van het onderzoek met verdunning van het serum voorkomt het optreden van het prozonefenomeen.

Bij deze patiënt is het onwaarschijnlijk dat het prozonefenomeen een rol heeft gespeeld. In het laboratorium worden alle sera standaard bij meerdere verdunningen getest (max 1:8) om het prozonefenomeen te voorkomen. Een meer voor de hand liggende verklaring is dat deze patiënt zich initieel presenteerde in de windowperiode tussen herbesmetting en antilichamvorming.

Onder hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM) neemt sinds eind jaren negentig van de vorige eeuw het aantal gevallen van recente lues toe na een duidelijke afname in de jaren tachtig. Sinds 1998 is er in Nederland een forse stijging van het aantal gevallen van recente syfilis in de drempelvrije soa-poliklinieken. Deze trend wordt in heel West-Europa gezien.

In 2001 werden bij de drempelvrije soa-poliklinieken in totaal 274 gevallen van infectieuze syfilis gezien: een stijging van 47,1% sinds 1994. Ondanks een lichte daling sinds 2004 blijft het aantal personen met een nieuw gediagnosticeerde syfilis hoog. In het jaar 2007 betrof het 559 mensen. Het hoogste percentage positieve testuitslagen van 4,3% wordt gevonden onder MSM.¹

Ook in de Verenigde Staten is sinds jaren een toename te zien van recente syfilis onder MSM. Momenteel wordt hier meer dan 65% van alle gevallen van primaire en secundaire syfilis gediagnosticeerd in deze groep mannen. Van deze mannen is 20 tot 70% hiv-positief.²

Lues wordt vaker geacquireerd via orale sekscontacten dan veel patiënten denken. Geschat wordt dat tussen 20 en 46% van alle MSM met lues hun besmetting oplopen via orale seks.³

De toename van lues heeft volgens onderzoekers te maken met preventiemoeheid, HAART-optimisme, een verbeterde (lichamelijke) gezondheidstoestand dankzij HAART, toegenomen mogelijkheden tot (vluchtige) internetseks en het frequenter gebruik van partydrugs.³

De combinatie hiv en recente syfilis geeft redenen tot zorg. Allereerst vergroten genitale ulcera de kans op hiv-acquisitie en transmissie. Geschat

wordt dat in aanwezigheid van syfilis de kans op hiv-transmissie met een factor 2 tot 9 toeneemt. De kans op hiv-acquisitie stijgt met een geschatte twee- tot viermaal.⁴ Daarnaast verlaagt het doormaken van een luesinfectie bij een hiv-coïnfectie het aantal CD4+-lymfocyten en verhoogt het de hiv *viral load*. In hoeverre dit het ziekteproces versnelt, is nog onduidelijk.⁵

In de Amerikaanse steden met grotere *gay-communities* is, ondanks de toename van vroege lues bij MSM, geen opvallende stijging waargenomen van het aantal nieuwe hiv-besmettingen. Dit wordt verklaard uit de vaker gepraktiseerde serosorting, waarbij sekspartners worden gezocht met dezelfde hiv- (en soms hepatitis C-) serostatus om onbeschermd seks te kunnen hebben.⁶

De behandeling van eerste keus bij een recente lues bij hiv-geïnfekteerden is dezelfde als bij niet-hiv-geïnfekteerden: eenmalig Penidural 2,4 miljoen eenheden, opgelost in totaal 4 milliliter lidocaïne 20 mg/ml-oplossing en 3,2 ml water voor infecties, verdeeld over beide nates. De kans op jarisch-herxheimerreactie binnen 2 tot 24 uur na behandeling is verhoogd bij hiv-geïnfekteerden (22 versus 12% bij hiv-negatieven). Hiervoor waarschuwen is dus zeker noodzakelijk.

Het wordt aangeraden om drie en zes maanden na behandeling van lues de serologie te controleren om een viervoudige titerdaling van de VDRL waar te kunnen nemen. Hierbij moet rekening worden gehouden met het feit dat de VDRL-titers bij hiv-positieven minder snel dalen dan bij hiv-negatieven. Ongeveer 5% van de hiv-positieven heeft geen viervoudige titerdaling binnen zes maanden na adequate behandeling. Deze patiënten worden wel 'serofast' genoemd.⁸ Een coïnfectie met hiv geeft een verhoogde kans op ontwikkeling van neurolues. Bij hiv-positieven wordt daarom één jaar na adequate therapie een lumbaalpunctie aangeraden ter uitsluiting van een persisterende asymptomatische neurolues.¹³

MSM met wisselende contacten wordt geadviseerd, ook bij afwezigheid van klachten, zich jaarlijks of tweemaal per jaar te laten screenen op soa. Afhankelijk van het gediagnosticeerde stadium wordt patiënten met lues geadviseerd sekspartners van de afgelopen drie tot zes maanden te waarschuwen en te verwijzen naar hun huisarts of de soa-polikliniek voor screening en eventuele behandeling.

LITERATUUR

1. Thermometer SOA en HIV. Stand van zaken, maart 2008. RIVM/Clb.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Primary and secondary syphilis--United States, 2003-2004. *MMWR* 2006;55:269-73.
3. Peterman TA, Furness BW. The resurgence of syphilis among men who have sex with men. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:54-9.
4. Chesson HW, Dee TS, Aral SO. AIDS mortality may have contributed to the decline in syphilis rates

- in the United States in the 1990s. *Sex Transm Dis.* 2003;30:419-24.
5. Cohen Stuart JW, Wensing AM, Kovacs C, Righart M, Jong D de, Kaye S, et al. Transient relapses ("blips") of plasma HIV RNA levels during HAART are associated with drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;28:105-13.
 6. Truong HM, Kellogg T, Klausner JD, Katz MH, Dilley J, Knapper K, et al. Increases in sexually transmitted infections and sexual risk behaviour without a concurrent increase in HIV incidence among men who have sex with men in San Francisco: a suggestion of HIV serosorting? *Sex Transm Infect.* 2006;82:461-6.
 7. Zetola NM, Engelman J, Jensen TP, Klausner JD. Syphilis in the united states: An Update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1091-102.
 8. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV; a dangerous combination. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:456-66.
 9. Geusau A, Kittler H, Hein U, Dangl-Erlach E, Stingl G, Tschachler E. Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300,000 sera. *Int J STD AIDS.* 2005;16:722-6.
 10. Battistella M, Le Cleach L, Lacert A, Perrin P. Extensive nodular secondary syphilis with prozone phenomenon. *Arch Dermatol.* 2008;144:1078-9.
 11. Smith G, Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J.* 2004;97:379-82.
 12. Geisler WM. The prozone phenomenon in syphilis testing. *South Med J.* 2004;97:327-8.
 13. Vleuten CJM van der, Vries HJC de. Syfilis, een oude soa in een nieuwe tijd. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2009;19:97-8.

DANKBETUIGING

Deze publicatie is afkomstig uit het Huisman Onderzoekscentrum, het samenwerkingsverband tussen het Erasmus MC Rotterdam en de GGD Rotterdam-Rijnmond voor onderzoek op het gebied van infectieziekten en publieke gezondheid.

SAMENVATTING

Een 38-jarige hiv-positieve man die seks heeft met mannen (MSM) had sinds drie weken pijnlijke zweren op penis, eikel en balzak. Hij voelde zich ziek en vertelde koorts te hebben gehad. In het verleden werd hij behandeld vanwege lues latens tarda.

Bij zijn eerste bezoek aan de soa-polikliniek bleken zowel de non-treponemale testen *rapid plasma reagin* (RPR) als *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) beide negatief en passend bij een in het verleden doorgemaakte infectie, maar niet bij de klinische verschijnselen van een recente lues. Bij herhaling van het bloedonderzoek vijf dagen later blijkt er sprake van een VDRL-titer van 1:16 en een RPR van 1+, passend bij een recente infectie.

Onder de klinische diagnose atypische ulceratieve lues, overgangsstadium I en II, werd patiënt behandeld met Penidural (benzathinebenzylpenicilline). Hierop verdwenen zijn klachten. Hij kreeg het advies een lumbaalpunctie te ondergaan ongeveer een jaar na de behandeling ter uitsluiting van een persisterende, asymptomatische neurolues.

TREFWOORDEN

syfilis – ulcera – penis – behandeling

SUMMARY

A 38-year-old HIV-positive man who has sex with men (MSM) reported painful penile and scrotal ulcers for three weeks. He felt unwell and was pyrexial for several days. He had been treated for late latent syphilis several years ago.

The initial non-treponemal tests rapid plasma reagin (RPR) and Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) were both negative and consistent with the earlier diagnosis of late latent syphilis. After repeated serologic testing five days later both RPR and VDRL were positive and in concordance with active syphilis. Clinical symptoms pointed to a diagnosis of syphilis, overlap of stage I and II.

The patient was treated with benzathine penicillin (Penidural) and the ulcers healed. He was advised to undergo a lumbar puncture one year after treatment in order to exclude a persistent, asymptomatic neurosyphilis.

KEYWORDS

syphilis – ulceration – penis – treatment

Een tropische verrassing uit Curaçao

M.F. Engel¹, R.T.A. van den Bosch², J. Toonstra³

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Interne Geneeskunde en Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

² Aios cardiologie, afdeling Hart en Longen, Universitair Medisch Centrum Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Interne Geneeskunde en Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht en afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Correspondentieadres:

M.F. Engel

E-mail: mf_engel@live.nl

INTRODUCTIE

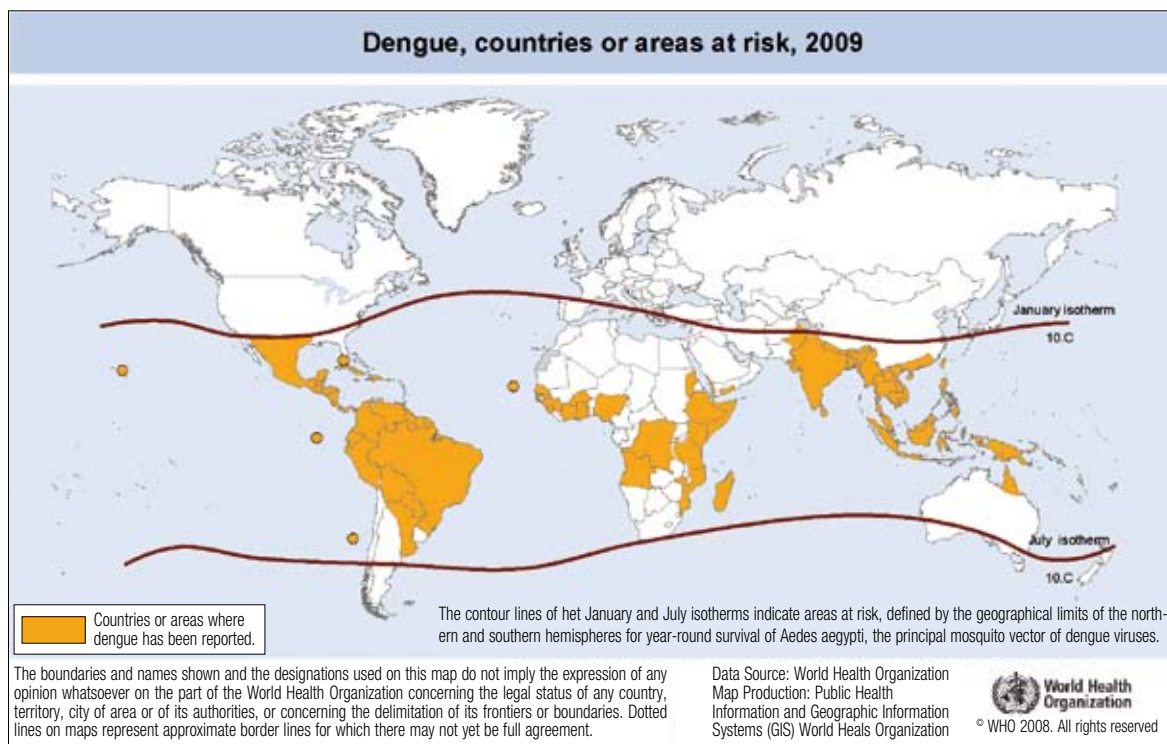
Dengue (knokkelkoorts) is een van de meest voorkomende arbovirale aandoeningen en wordt vooral gezien bij reizigers die terugkeren uit de (sub-) tropen (figuur 1).¹ Uit een grote studie in 2006 (n = 17.353) bleek dat dengue de meest voorkomende oorzaak van koorts is bij reizigers die recent zijn

teruggekeerd uit Zuidoost- en Zuidcentraal-Azië, de Cariben en Zuid-Amerika. In andere gebieden in de (sub-)tropen staat dengue op de tweede plaats, na malaria.² Het merendeel van de patiënten met dengue ontwikkelt naast aspecifieke symptomen ook huidafwijkingen, wat dit een voor dermatologen relevante aandoening maakt.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een man van 39 jaar met een blanco voorgeschiedenis presenteert zich via zijn huisarts op de polikliniek interne geneeskunde met aanhoudende koorts. Recent is hij twee weken in Curaçao geweest, waar hij in het verleden twee jaar heeft gewoond. Hij kan zich geen tekenbeet herinneren, maar is wel gestoken door muggen en is kort in het regenwoud geweest. Hij is gevaccineerd tegen gele koorts en hepatitis A. Sinds een paar dagen heeft hij koorts tot 40 °C, is vermoeid, heeft hoofdpijn, een droge hoest en is dyspnoïsch. Hij heeft geringe spierpijn, geen



Figuur 1. Een overzicht van de globale verspreiding van dengue op de wereld anno 2009.



Figuur 2. Foto behorende bij de beschreven casus, genomen drie dagen na opname. Morbilliform exantheem met fijne purpura (petechial rash), met name distaal op beide benen.

gewrichtsklachten, moet braken en heeft diarree zonder bloed of slijm. Verdere tractusanamnese is niet bijdragend.

Lichamelijk onderzoek

Er wordt een dyspnoïsche, matig zieke man gezien die niet nekstijf is. Zijn bloeddruk is 118/54 mmHg en zijn pols 85/min bij een temperatuur van 38,8 °C (gemeten in het oor) en een saturatie van 100% zonder toediening van zuurstof. Bij oriënterend onderzoek van hart, longen en abdomen worden geen afwijkingen gevonden. Er zijn geen lymfeklieren palpabel of dermatologische afwijkingen zichtbaar bij opname.

Laboratoriumonderzoek

Uit hematologisch onderzoek (BSE, Hb, leukocyten, leukocytendifferentiatie en trombocyten) blijkt een milde trombocytopenie. Arterieel bloedgas toont een metabole alkalose. Nierfuncties zijn niet afwijkend, maar de leverfuncties zijn gestoord (ASAT 94 IU/l, LD 1039 IU/l). Er is een iets toegenomen stollings-tijd.

Serologisch onderzoek toont dat genoemde patiënt eerder een EBV- en CMV-infectie doormaakte en tegen hepatitis A is gevaccineerd. Testen op *Borrelia*, hiv, hepatitis B en C zijn negatief. De uitslagen van bloed- en feceskweken en aanvullende serologie volgen.

Beeldvormend onderzoek

De X-thorax laat enige bronchopathie zien, maar geen duidelijke infiltratieve afwijkingen. Een echo van de gehele buik toont geen afwijkingen.

Dermatologisch onderzoek

Zes dagen na het ontstaan van de eerste symptomen, drie dagen na opname, ontwikkelt de patiënt een diffuus morbilliform exantheem met fijne purpura (petechial rash), met name distaal op beide benen en in mindere mate op de armen en romp (figuur 2). Voor de differentiële diagnose wordt gedacht aan dengue (flavivirus), tyfus (*Salmonella typhi*, *Rickettsia typhi*), paratyfus (*Salmonella paratyphi*), hepatitis A,

malaria (*Plasmodium*), gastro-enteritis (viraal, parasitair of bacterieel) en overige virale infecties, mogelijk in combinatie met een allergische reactie op antibiotica.

Histopathologisch onderzoek

Een huidbiopt uit het bovenbeen laat focale parakeratose zien. In de epidermis is er focale, subtiële vacuolaire degeneratie van de basale laag zonder keratinocytendood. In de dermis wordt een gering tot matig dicht perivascuair chronisch ontstekingsinfiltraat gezien dat grotendeels uit licht pleiomorfe lymfocyten met verse purpura en kernpuin bestaat. Er is geen eosinofilie, maar wel enige endotheelzwellen en naast een haarfollikel lijkt er endotheelproliferatie te zijn. Er worden geen fibrinetrombi gezien. Het infiltraat breidt zich uit in de reticulair dermis.

Concluderend is er sprake van een lymfocytair vasculitis met prominente verse purpura zonder eosinofilie passend bij *Rickettsia typhi* dan wel een virale infectie. Een allergische reactie op antibiotica is minder waarschijnlijk.

Therapie en beloop

De patiënt wordt opgenomen op de afdeling interne geneeskunde en er wordt gestart met ciprofloxacin i.v. De temperatuurcurve laat een bifasisch verloop zien (zadelkoorts) en de temperatuur daalt spontaan waarna vermoeidheid het enige restverschijnsel is. Omdat de petechial rash aanleiding geeft tot verdenking op een *Rickettsia*-infectie wordt er gestart met doxycycline in afwachting van de uitslag van de serologie. Daarnaast staat dengue hoog in de differentiële diagnose omdat er tijdens het verblijf van deze patiënt op de Antillen een uitbraak was.

Na ontslag uit de kliniek volgt uitslag van het aanvullend laboratoriumonderzoek; alle bloedkweken zijn negatief. De feceskweek is SSYC-negatief (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* en *Campylobacter*) en er worden geen wormeieren, amoeben of cysten in gevonden. De serologie toont geen *Rickettsia typhi* of malaria, maar is positief voor dengue.

De patiënt wordt poliklinisch vervolgd in verband met een trombosearm rechts ten gevolge van een bacteriële tromboflebitis, met de insteekplaats van het infuus als porte d'entrée.

BESPREKING

Wereldwijd raken honderd miljoen mensen jaarlijks besmet met dengue.³ Dit flavivirus wordt overgedragen via de vector *Aedes aegypti* (figuur 3)⁴, een mug die voorkomt in (sub)tropische klimaatzones. Het is bekend dat ook andere muggen het virus overdragen, zoals *Aedes albopictus*, een soort die in toenemende mate voorkomt in Europa.⁵

Er zijn vier aan elkaar verwante, maar serologisch verschillende vormen van dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3, en DENV-4. Na infectie ontstaat er levenslange immuniteit voor het betreffende serotype. Er is een matige kruisbescherming, dus in endemische gebieden kan een patiënt viermaal geïnfecteerd

raken.⁵

Deze aandoening kent een mild of een ernstig beloop. Het risico op een ernstig beloop is hoger bij een re-infectie, jonge patiënten, patiënten met een blanke huidskleur en bepaalde genetische factoren. Het risico is lager bij ondervoeding, mogelijk in verband met een verminderde cellulaire afweer. Daarnaast lijkt besmetting met DENV-2 de kans op een gecompliceerd beloop te vergroten.⁶

Na een incubatieperiode van 2-15 dagen ontstaan symptomen zoals beschreven in tabel 1. Bij ongeveer 65% van de patiënten ontstaat een morbilliform exantheem, zonder pruritus, op de romp en later ook op ledematen en gezicht dat na enkele dagen herstelt, soms met schilfering.⁷ Hierbij blijven handpalmen en voetzolen vaak onaangedaan.

Bij een dergelijk klinisch beeld bij een patiënt met koorts na een bezoek aan de tropen past een differentiële diagnose zoals vermeld in tabel 2. De definitieve diagnose 'dengue' kan alleen gesteld worden op basis van serologie. Deze bepaling duurt enkele uren. Er zijn echter slechts enkele laboratoria in Nederland waar deze bepaling gedaan wordt. De uitslag kan tot twee weken op zich laten wachten, afhankelijk waar in Nederland de patiënt is opgenomen. De waarschijnlijkheidsdiagnose wordt daarom in de meeste gevallen bepaald met behulp van de anamnese en het klinisch beeld.

In minder dan 5% van de gevallen gaat de voornoemde ongecompliceerde vorm van dengue na 2-5 dagen over in een ernstiger beeld, te weten: dengue hemorrhagische koorts (DHK) of dengueshocksyndroom (DSS). Daarbij verslechtert de patiënt snel en vertoont deze verschijnselen van een verhoogde bloedingsneiging (petechiën, neus- en tandvleesbloedingen) en/of shock. Er bestaat geen causale therapie; met symptomatische behandeling in de vorm van volumesuppletie en eventueel bloedtransfusie bij ernstige bloedingsneiging is de mortaliteit terug te dringen van 10% naar 1%.⁸

Preventie van dengue bestaat uit muggenbestrijding; een werkzaam vaccin is nog niet ontwikkeld. Op populatieniveau betekent dit insecticidegebruik en het voorkomen van stilstaand water, zoals in reservoirs bij huizen, waar muggenlarven in leven. Het individu kan muggensteken voorkomen door een muskietennet, bedekkende kleding en muggenolie (met diethyltoluamidete, DEET) te gebruiken, met name tijdens de schemering, wanneer de muggen het actiefst zijn.



Figuur 3. De *Aedes aegypti* (tijgermug), de belangrijkste vector van dengue.

Symptomen	Bloedbeeld
Algehele malaise Koorts met koude rillingen Hoofdpijn Spier-, bot- en gewrichtspijn Morbilliform exantheem Gastro-intestinale klachten Respiratoire klachten Bifasische temperatuurcurve	Leukopenie (relatieve lymfocytose) Trombocytopenie Leverenzymstoornissen (ASAT verhoogd)

Tabel 1. Symptomen en bloedbeeld bij een ongecompliceerde dengue-infectie.

Koorts als voornaamste symptoom	Acute diarree als voornaamste symptoom
Malaria Dengue Mononucleosis (EBV/CMV) <i>Rickettsia typhi</i> <i>Salmonella typhi</i> / <i>S. paratyphi</i>	Parasitaire gastro-enteritis - Giardiasis - Amoebiasis Bacteriële gastro-enteritis - <i>Campylobacter</i> - <i>Shigella</i> Virale gastro-enteritis

Tabel 2. Differentiële diagnose bij een patiënt met exantheem na een recent bezoek aan de tropen onderverdeeld in bijkomende symptomen.

CONCLUSIE

Omdat een initieel mild verlopende dengue kort na het ontstaan van de eerste symptomen over kan gaan in een ernstiger vorm, zoals DHK en/of DSS, is vroege herkenning van deze ziekte essentieel. Hierbij speelt het juist interpreteren van de huidafwijkingen in combinatie met herkenning van overige symptomen een cruciale rol. De incidentie van deze reizigersziekte neemt toe in Nederland. Het is voor dermatologen van belang op de hoogte te zijn van deze aandoening, omdat bij tijdige herkenning en adequate behandeling de morbiditeit en mortaliteit van dengue sterk gereduceerd kunnen worden.

LITERATUUR

1. World Health Organization (WHO). Disease distribution map, dengue. Beschikbaar via: www.who.int 2008.
2. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, Sonnenburg F von, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med*. 2006;354:119-30.
3. Price DD, Wilson SR. Dengue Fever. Beschikbaar via: emedicine.medscape.com, januari 2008.
4. Gathani J. Female *Aedes aegypti* mosquito as she was in the process of obtaining a "blood meal". US Department of Health and Human Services. Beschikbaar via: <http://phil.cdc.gov>, 2006.
5. Kievits F. Knokkelkoortsepandemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:261.
6. Riedijk M, Hoepelman AIM. Dengue: een reizigersziekte *Infectieziektenbulletin* 2007;7: 237-41.
7. Saleem K, Shaikh I. Skin lesions in hospitalized

cases of dengue Fever. J Coll Physicians Surg Pak 2008;18;608-11.

8. *Knokkelkoorts, dengue hemorragische koorts, dengue*

shock syndroom. Beschikbaar via: www.rivm.nl, juni 2008.

SAMENVATTING

Dengue is een arbovirale aandoening die endemisch is in de (sub-)tropen. Het kent een mild beloop met een morbilliform exantheem. Na enkele dagen kan dit beeld overgaan in dengue hemorragische koorts of dengueshocksyndroom welke bij tijdige herkenning goed te behandelen zijn. In dit artikel wordt een typisch geval van dengue met een mild beloop en bijbehorend dermatologisch beeld besproken.

TREFWOORDEN

dengue – Curaçao

SUMMARY

Dengue is an arboviral disease which is endemic in the (sub-)tropics. It can have a mild course and presents with a morbilliform exanthem. After a few days it can progress to dengue hemorrhagic fever or a dengue shock syndrome which, if recognized in time, is treatable. In this article a typical case of mild dengue and the accompanying dermatologic features will be described.

KEYWORDS

dengue – Curaçao

Lichttherapie zet pemphigus foliaceus in de schijnwerpers

M.M. Stok¹, M.W. van Gasselt², F.S. de Wit²

¹ Coassistent, afdeling Dermatologie,
Slotervaartziekenhuis, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie,
Slotervaartziekenhuis, Amsterdam

Correspondentieadres:

M.W. van Gasselt

Afdeling Dermatologie

Slotervaartziekenhuis

Postbus 90440

1006 BK Amsterdam

E-mail: marion.vangasselt@slz.nl

INLEIDING

Pemfigus is een bulleuze auto-immuunziekte gekenmerkt door circulerende IgG-antistoffen tegen adhesiemoleculen, desmogleïnen, in de epidermis met als gevolg splijting van de huidlaag en blaarvorming. De immunofluorescentiediagnostiek maakt het mogelijk deze IgG-deposities aan te tonen en is daarmee onmisbaar geworden voor het stellen van de diagnose pemfigus.

Afhankelijk van het niveau van blaarvorming worden twee hoofdvormen onderscheiden: pemfigus vulgaris met laesies van de mucosa en huid en pemphigus foliaceus, waarbij alleen de huid is betrokken. Pemphigus foliaceus is zeldzaam in de algemene bevolking, maar de endemische vorm, fogo selvagem of *Brazilian pemphigus*, wordt veel gezien in Brazilië, Peru, Colombia en Tunesië.

Er bestaat nog veel onduidelijkheid over de pathogenese van pemphigus foliaceus; wel zijn er sterke aanwijzingen dat naast genetische predispositie ook exogene factoren een belangrijke rol spelen.

In dit artikel bespreken we een casus van een patiënt met pemphigus foliaceus waarbij UV-licht een verergerende exogene factor bleek. Tevens geven we een overzicht van de huidige kennis van diagnostiek en behandeling.

CASUS

Anamnese

Een 69-jarige Chinese man werd naar de dermatoloog verwezen vanwege sinds twee maanden bestaande jeukende huidafwijkingen op de romp en in het gelaat. De afgelopen tien jaar had patiënt afwisselend last gehad van jeuk, maar zonder huidafwijkingen; hij geeft aan dat de klachten nu duidelijk anders zijn. Er is geen sprake van een atopische constitutie. In de familie komt geen psoriasis voor. De patiënt is bekend met diabetes mellitus type II, waarvoor hij metformine gebruikt; verder is hij gezond.

In eerste instantie was het histopathologisch onderzoek niet conclusief en werd patiënt onder de waarschijnlijkheidsdiagnose psoriasis behandeld met UVBTL01. Tijdens de lichttherapie echter trad verergering op van de huidafwijkingen.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie van de huid zagen we matig tot scherp



Figuur 1. Matig tot scherp begrensde erythematosquameuze laesies.

begrensde erythemasquameuze laesies op de romp en in het gelaat (figuur 1). De mucosa was niet aangedaan. Het teken van Nikolsky was negatief.

Laboratoriumonderzoek

Oriënterend laboratoriumonderzoek was niet afwijkend. Phadiatop en IgE lieten normale waarden zien. Luesserologie was negatief.

Histopathologisch onderzoek (na lichttherapie)

Subcorneale blaas met hierin neutrofiële granulocyten en acantholytische keratinocyten.

Directe immunofluorescentie (DIF)

Bij de eerste beoordeling werd een negatieve uitslag afgegeven. Herbeoordeling toonde epidermale IgG-deposities ter plaatse van de intercellulaire ruimte in een 'kippengaaspatroon' (figuur 2).

Indirecte immunofluorescentiediagnostiek (IIF) en ELISA (UMC Groningen)

IIF: Anti-intercellulaire substantie IgG-auto-antistoffen positief.

ELISA: IgG-autoantistoffen tegen desmogleïne-1 positief (index > 150), tegen desmogleïne-3 negatief.

Diagnose

Pemphigus foliaceus

Therapie en beloop

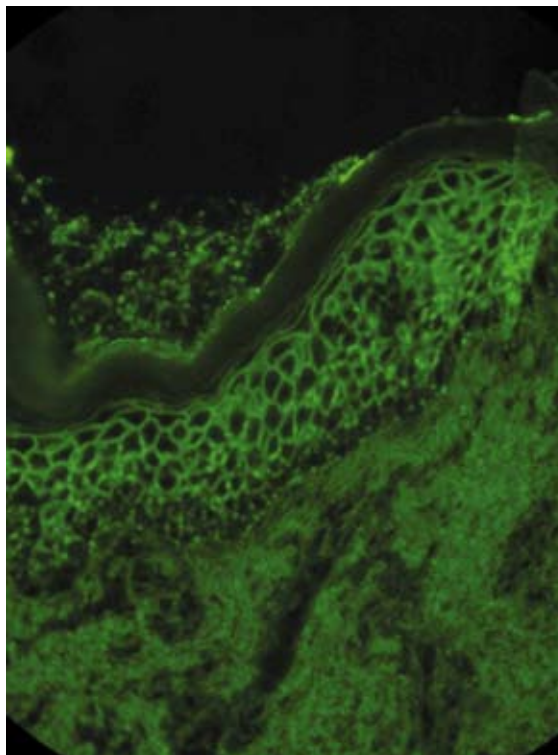
Er werd gestart met 40 mg prednison per dag in een afbouwschema gedurende zes weken, waarop de huidafwijkingen sterk verbeterden. Vervolgens werd overgegaan op dapson 1,5 mg/kg/dag.

BESPREKING

Pemfigus wordt met name gezien bij patiënten in de leeftijdscategorie van 40 tot 60 jaar. De incidentie varieert tussen de 0,75-5 patiënten per miljoen per jaar, waarvan het in ongeveer 20% van de gevallen pemphigus foliaceus betreft.^{1,2}

Pemfigus wordt veroorzaakt door antistoffen tegen desmogleïnen, eiwitten gelokaliseerd in de desmosomen die zorgen voor adhesie tussen keratinocyten. Bij pemphigus vulgaris worden twee vormen onderscheiden: mucosale pemphigus vulgaris waarbij antistoffen tegen desmogleïne-3 aanwezig zijn en mucocutane pemphigus vulgaris met antistoffen tegen zowel desmogleïne-3 als desmogleïne-1. Desmogleïne-3 is diep in de epidermis gelegen waardoor bij aanwezigheid van antistoffen suprabasale splijting ontstaat. In het geval van pemphigus foliaceus zijn alleen anti-desmogleïne-1 antistoffen aanwezig. Desmogleïne-1 is hoger in de epidermis gesitueerd, resulterend in subcorneale splijting. Door deze oppervlakkige splijting bij pemphigus foliaceus, met als gevolg fragiele blaren die makkelijk kapot gaan, worden de blaren vaak niet waargenomen, maar uit dit zich klinisch in een zogenaamde 'bladerdeegschilfering' van de huid.³

De patiënt in onze casus presenteerde zich met matig tot scherp begrensde erythemasquameuze



Figuur 2. Direct immunofluorescentieonderzoek: Intra-epidermale IgG-deposities ter plaatse van de intercellulaire ruimte in een 'kippengaaspatroon'.

laesies van de huid, waarbij in eerste instantie werd gedacht aan psoriasis of eczeem en op basis hiervan werd gestart met UVBTL01. Dit had echter een averechts effect en de huidafwijkingen namen toe. Dit averechtse effect bracht ons wel op de juiste diagnose: de DIF toonde IgG-deposities ter plaatse van de intercellulaire ruimte en de ELISA IgG-antistoffen tegen desmogleïne-1, passend bij pemphigus foliaceus.

De bijdrage van UV-licht aan inductie van huidlaesies bij pemphigus foliaceus werd al beschreven in 1965 door Cram en Winkelmann. In hun studie demonstreerden zij UV-lichtgeïnduceerde acantholyse van gezonde huid bij zeven patiënten met pemphigus foliaceus. Het mechanisme dat verantwoordelijk is voor deze inductie zou bestaan uit meerdere simultane chemische stappen.⁴ Hedentendage worden er in de literatuur ten minste drie verklaringen gevonden.⁵ Zo zou ten gevolge van UV-licht een verhoogde binding van antistoffen plaatsvinden aan de epidermis en daarmee bijdragen aan het vormen van nieuwe blaren. Ook zijn er aanwijzingen dat UV-licht door nog ongedefinieerde factoren zorgt voor activatie van intracellulaire signaal *pathways*, een van de mechanismen die verantwoordelijk worden geacht voor de optredende acantholyse bij pemfigus.⁶ Als derde zou UV-licht leiden tot lokale productie van cytokinen, met als gevolg het vrijkomen en activeren van grote hoeveelheden neutrofiële granulocyten. Histopathologisch wordt pemfigus gekarakteriseerd door een infiltraat met veel neutrofiële granulocyten. Er wordt dan ook vermoed dat neutrofiële granulocyten een bijdrage leveren aan het initiëren van pemfigus.

Het principe van inducerende en verergerende factoren bij pemfigus is geen onbekend fenomeen. Casussen van drugsgeïnduceerde pemfigus worden wereldwijd beschreven en ook zijn er aanwijzingen dat virale infecties en chemicaliën bijdragen aan het ontstaan dan wel verergeren van pemphigus foliaceus.⁷⁻⁹

De bijdrage van deze exogene factoren wordt het best geïllustreerd aan de hand van epidemiologische onderzoeken naar de endemische vorm fogo selvagem. Hoewel fogo selvagem klinisch, histologisch en serologisch gelijk is aan pemphigus foliaceus, toont deze vorm duidelijke geografische en tijdsgebonden clustering in Brazilië, Peru, Colombia en Tunesië. De ziekte komt vooral voor bij mensen die op het land werken en onder slechte hygiënische omstandigheden leven. Tevens is er een evenredige stijging van de incidentie met seizoensgebonden toename van het aantal insecten aangetoond, waardoor wordt vermoed dat insectenbeten de ziekte initiëren.¹⁰

Deze gegevens helpen ons niet alleen de ontstaanswijze van pemphigus foliaceus beter te begrijpen, maar geven ons ook meer inzicht in de aangrijpingspunten voor behandeling. Tevens zal men door de toename van kennis over verergerende factoren patiënten beter kunnen voorlichten over het voorkomen van exacerbaties van de huidafwijking. De hoofdpijler van de diagnostiek bij pemfigus is immunofluorescentieonderzoek. De DIF laat IgG-deposities zien bij de intercellulaire substantie tussen de keratinocyten in huidcoupes in een karakteristiek 'kippengaaspatroon'. Het betreft een relatief eenvoudige techniek, waarbij slechts één fluorescerende kleurstap nodig is. Het vereist echter nogal wat ervaring om het grote aantal specifieke en minder specifieke immunodeposities te herkennen en onderscheiden. Daarnaast is ook de kwaliteit en aard van het ingestuurde biopt relevant voor een correcte uitslag.³ Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de in eerste instantie fout-negatieve beoordeling in onze casus. De doorslaggevende stap in de diagnostiek wordt gevormd door het aantonen van circulerende auto-antistoffen in het serum door middel van IIF, waarbij als substraat gebruik wordt gemaakt van apenslokdarm. Met behulp van ELISA kunnen vervolgens de antistoffen gekwantificeerd worden. In het geval van pemphigus foliaceus betreft het anti-desmogleïne-1-antistoffen. De titer van de circulerende antistoffen komt overeen met de activiteit van de ziekte.¹¹

Behandeling van pemfigus bestaat uit prednison 1 mg/kg/dag. Als adjuvante therapie komen immunosuppressiva in aanmerking, zoals azathioprine, cyclofosfamide of mycofenolaat mofetil. Verder vormt ook dapson 1,5 mg/kg/dag een alternatief.²

DANKBETUIGING

Met dank aan mw. C.C. Flohil, patholoog, afdeling Pathologie, Slotervaartziekenhuis en de heer dr. J. Westerga, patholoog, afdeling Pathologie, Slotervaartziekenhuis.

LITERATUUR

1. Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet*. 2005;366:61-73.
2. Tóth GG, Jonkman MF. Therapy of Pemphigus. *Clinics in Dermatol*. 2007;19:761-7.
3. Sharafbayami H, Jong MCJM de, Jonkman MF. Betekenis van immunofluorescentie van de huid bij de diagnostiek van bulleuze auto-immuunziekten. *Ned Tijdschr Allergie*. 2004;6:223-9.
4. Cram DL, Winkelmann RK. Ultraviolet-Induced Acantholysis in Pemphigus. *Arch Derm*. 1965;92:7-13.
5. Kano Y, Shimosegawa M, Mizukawa Y, Shiohara T. Pemphigus foliaceus Induced by Exposure to Sunlight. *Dermatology*. 2000;201:132-8.
6. Seishima M, Esaki C, Osada K, Mori S, Hashimoto T, Kitajama Y. Pemphigus IgG, but not bullous pemphigoid IgG, causes a transient increase in intracellular calcium and inositol 1,4,5-triphosphate in DJM-cells, a Squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol*. 1995;104:33-7.
7. Ruocco E, Aurilia A, Ruocco V. Precautions and suggestions for pemphigus patients. *Dermatol*. 2001;203:201-7.
8. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clinics in Dermatol*. 1998;16:393-7.
9. Bae YI, Yun SJ, Lee SC, Park GT, Lee JB. Pemphigus foliaceus induced by an angiotensin II receptor blocker. *Clinical and Experimental Dermatol*. 2008;33:721-3.
10. Culton DA, Qian Y, Li N, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo selvagem) phenotype: A paradigm of human autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008;31:311-24.
11. Dasher D, Rubenstein D, Diaz LA. Pemphigus Foliaceus. *Curr Dir Autoimmun*. 2008;10:182-94.

SAMENVATTING

Een 69-jarige Chinese man had jeukende erythemasquameuze huidafwijkingen. Onder de waarschijnlijkheidsdiagnose psoriasis werd hij behandeld met UVBTLo1. De lichttherapie verergerde de huidafwijkingen, waardoor aan pemfigus werd gedacht. Directe immunofluorescentie toonde intra-epidermale IgG-deposities ter plaatse van de intercellulaire ruimte (ICS) in een typisch 'kippenaaspatroon'. Indirecte immunofluorescentie was positief voor anti-ICS-IgG-auto-antistoffen. Met ELISA werden anti-desmogleïne-1-antistoffen (index > 150) in het patiëntens serum aangetoond. Hiermee was de diagnose pemfigus foliaceus gesteld. Prednison 40 mg in een afbouwschema verbeterde de huidafwijkingen sterk. Vervolgens werd overgegaan op dapson 1,5 mg/kg/dag.

TREFWOORDEN

pemfigus foliaceus - UV-licht - immunofluorescentiediagnostiek - fogo selvagem

SUMMARY

A 69-year old Chinese man presented with a pruritic erythematous-squamous eruption of the skin. UVBTLo1 was started for a suspected psoriasis. Light therapy aggravated the skin eruptions, which made us think of pemphigus. Direct immunofluorescence showed epidermal IgG-depositions at the intercellular space (ICS) in a typical 'chicken wire' pattern. Indirect immunofluorescence was positive for anti-ICS IgG-antibodies. ELISA showed anti-desmoglein-1-antibodies (index > 150) in the patient's serum. Based on these data the diagnosis pemphigus foliaceus was made. Therapy with Prednisone 40 mg/day improved the skin eruptions. The therapy was then changed to Dapsone 1.5 mg/kg/day.

KEYWORDS

pemphigus foliaceus - UV-light - immunofluorescence test - fogo selvagem

GEMELDE (FINANCIËLE)**BELANGENVERSTRENGELING**

Geen

Fototoxische reactie op efavirenz tijdens UVB-lichttherapie

L. Timmer-de Mik¹, L. Hamminga¹, P.H.P. Groeneveld²

¹ Dermatoloog, Dermatologisch Centrum Isala, Isala Klinieken, Zwolle

² Internist-infectioloog, afdeling Interne geneeskunde, Isala Klinieken, Zwolle

Correspondentieadres:

L. Timmer-de Mik

Dermatologisch Centrum Isala
Isala Klinieken

Dr. Spanjaardweg 29, geb A
8025 BT Zwolle

Telefoon: 038-4245506

E-mail: l.de.mik@isala.nl

Wanneer een patiënt lichttherapie krijgt, is het van belang dat er nauwkeurig geregistreerd wordt welke medicijnen gebruikt worden. Als er gedurende de belichtingsperiode een wijziging in medicatie plaatsvindt, dient dit goed gecommuniceerd te worden door de patiënt, maar het is ook belangrijk om voor elke belichting daar actief naar te vragen. Van bepaalde medicijnen is het bekend dat deze een fotosensitieve reactie kunnen geven, van andere medicijnen is de frequentie van optreden van deze bijwerkingen veel lager waardoor er in de bijsluiters ook geen melding van gemaakt wordt. Hierdoor kunnen onverwachte reacties optreden bij belichting. Onderstaande casus onderstreept nog eens het belang van goede communicatie over welke medicijnen bij aanvang van de belichting gebruikt worden en of er tijdens de kuur nieuwe medicatie gestart wordt.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 45-jarige man wordt gezien in verband met sinds langere tijd bestaande huidafwijkingen in het kader van psoriasis vulgaris. Gezien de uitgebreidheid van het beeld wordt besloten tot behandeling met UVB-lichttherapie. Naast de psoriasis vulgaris is patiënt sinds 2,5 jaar bekend met een hiv-infectie waarvoor tot dan toe geen behandeling met antiretrovirale middelen noodzakelijk is. Patiënt gebruikt als medicatie mesalazine en paroxetine. De UVB-lichttherapie wordt gestart in een frequentie van drie keer per week. Patiënt wordt erop gewezen dat hij buitenshuis de zon moet vermijden en de huid dient te beschermen tegen de zon. Zeventien dagen

na start van de lichttherapie wordt in verband met een dalend aantal CD4-cellen en algehele lichamelijke klachten, antiretrovirale therapie gestart. De behandeling bestaat uit emtricitabine/tenofoviridisoproxil (Truvada®), en efavirenz (Stocrin®). Ten aanzien van de UVB-lichttherapie vindt geen overleg plaats over het starten van deze medicatie. Vijf belichtingen na start van de antiretrovirale therapie ontstaan er op de avond van de belichting en in de dagen daarna fel rode, jeukende en branderige huidafwijkingen op de aan UVB-licht blootgestelde delen van de huid. Patiënt is daarbij ook rillerig, maar niet ziek.

Lichamelijk onderzoek

Ter plaatse van de romp, bovenarmen en bovenbenen met uitsparing van de oksels en onderbroek is een wegdrukbaar erytheem aanwezig (figuur 1). Daarnaast worden er meerdere erythematosquameuze plaques gezien ter plaatse van de behaarde hoofd, knieën, ellebogen, stuit en onderbenen (niet op foto).



Figuur 1. Fel erytheem op de aan UVB-licht blootgestelde delen van de huid.

Diagnose

Fototoxische reactie geïnduceerd door efavirenz

Therapie en beloop

Gezien het belang van de antiretrovirale therapie wordt de UVB-lichttherapie gestaakt. De fotosensitieve reactie wordt behandeld met lokale steroïden klasse IV gecombineerd met unguentum leniens en in de periode daarna verdwijnt het erytheem. De huidafwijkingen in het kader van de psoriasis vulgaris worden verder behandeld met een klasse-III-steroid en dit geeft goed effect. Na deze reactie gaat patiënt met een hoge beschermingsfactor langzaam maar zeker wel weer in de zon, en dit geeft geen problemen op de huid.

BESPREKING

In het algemeen worden lichtovergevoelighedsreacties ingedeeld in drie groepen:

- idiopathische reacties (hier valt bijvoorbeeld de polymorfe lichteruptie, urticaria solaris, enzovoort onder);
- endogene fotosensitieve reacties (bijvoorbeeld porfyrie en pellagra);
- exogene fotosensitieve reacties.

Deze laatste groep kan weer onderverdeeld worden in een fototoxische, een fotoallergische en een exacerbatie of inductie van een systeemziekte waarbij fotosensitiviteit een belangrijk klinisch kenmerk is (bijvoorbeeld bij LE).^{1,2}

In deze bespreking zullen de fototoxische en de fotoallergische reacties nader beschouwd worden. Deze twee reacties kunnen diagnostisch onderscheiden worden op basis van pathogenese, kliniek en histologie (tabel 1). In de literatuur wordt overigens vaak gesproken van de overkoepelende term 'fotosensitiviteit', omdat classificatie in allergisch of toxisch niet altijd mogelijk is.

Voor het ontstaan van een fototoxische reactie zijn verschillende stappen nodig: een medicijn moet huidcellen kunnen bereiken. Verder moet licht van de juiste golflengte de huid doordringen en geabsorbeerd worden door het fotosensitiserende middel. In principe treedt de reactie op tijdens de eerste expositie, zo lang als er voldoende concentratie van het middel aanwezig is en er voldoende blootstelling

aan licht is. Histologisch wordt bij een acute fototoxische reactie een combinatie gezien van necrotiserende keratinocyten, spongiose, oedeem, vasodilatatie en een infiltraat met neutrofielen, lymfocyten en macrofagen. Voorbeelden van systemische medicijnen die een fototoxische reactie kunnen geven, zijn: amiodarone, retinoiden, NSAID's, diuretica en antibiotica.^{1,2}

Een fotoallergische reactie wordt veroorzaakt door een celgemedeerde overgevoelighedsreactie op een allergeen die geactiveerd of geproduceerd wordt door het effect van licht op een medicijn. De reactie wordt beschouwd als een vertraagd type overgevoelighedsreactie. Wanneer er blootstelling is aan het fotoallergeen, ontstaat er een eczematuze reactie, normaal gesproken binnen 24-48 uur. De histologie van een fotoallergische reactie komt overeen met die van een contactallergie met spongiose en een perivascular ontstekingsinfiltraat. Een fotoallergische reactie treedt met name op bij topische applicatie van medicijnen (zoals geurstoffen, *sunscreens*, topische antimicrobiële middelen), eerder dan bij systemische medicatie (zoals NSAID's).^{1,2}

Voor de differentiële diagnose kan er bij deze casus allereerst aan een puur fototoxische reactie ten gevolge van de UVB-lichttherapie gedacht worden. De patiënt heeft in totaal dertien belichtingen gehad. Tijdens de voorgaande belichtingen was er niet eerder een verbranding opgetreden en verliep het ophogen zonder problemen. Achteraf waren er geen aanwijzingen dat de lichtcabine verkeerd was ingesteld. Patiënt gaf aan dat er rondom de belichtingen geen extra zonexpositie was geweest en hij was niet bekend met een zonlichtovergevoelighedsreactie. Wat medicatie betreft, gebruikte patiënt bij start van de lichttherapie mesalazine en paroxetine. Van deze twee medicijnen kan paroxetine een fotosensitieve reactie induceren. In de literatuur zijn tot nu toe vier casus beschreven waarin dit aangegeven wordt.^{3,5} In deze artikelen wordt de fotosensitieve reactie op paroxetine beschreven als een eczeembeeld, waarbij het eczeem, na staken van de paroxetine verbetert. Bovendien is de UVB-fotoplakproef positief, reden waarom deze reactie op paroxetine in de literatuur wordt geduid als een fotoallergische reactie. Aangezien onze patiënt zich meer presenteerde met een fototoxische reactie, hebben we de

Kenmerk	Fototoxiciteit	Fotoallergie
Reactie mogelijk na eerste contact	Ja	Nee
Incidentie	Hoog	Laag
Incubatietijd nodig	Nee	Ja
Concentratie van de stof die nodig is voor de reactie	Hoog	Laag
Ontstaansduur klachten na expositie	Minuten tot uren	24-48 uur
Kruisreactiviteit met andere stoffen	Nee	Ja
Klinisch beeld	Zonnebrand	Eczeem
Distributie	Aan zonlicht blootgestelde delen van de huid	Kan ook op bedekte plaatsen aanwezig zijn
Binding met eiwit	Nee	Ja
Actiespectrum	UVA/UVB/zichtbaar licht	Meestal UVA

Tabel 1. Onderscheidende kenmerken fototoxische en fotoallergische reacties.^{1,2}

paroxetine niet beschouwd als oorzakelijke factor. In de literatuur wordt ook fotosensitiviteit bij een hiv-infectie beschreven.⁶ Dit betreft een idiopathische fotosensitiviteit die zich klinisch manifesteert als een eczeemreactie op de zonblootgestelde delen van de huid. Dit is met name gecorreleerd aan een hiv-infectie waarbij de hoeveelheid CD4-cellen onder de 200/μl komt. Het aantal CD4-cellen was bij onze patiënt voorafgaand aan start van de efavirenz 290/μl. Het is niet gebruikelijk dat deze waarde na start van de antiretrovirale therapie nog verder daalt. Verder is het van belang dat de huidreactie bij onze patiënt zich niet manifesteerde als een eczeembeeld.

Tijdens de UVB-lichttherapie werd antiretrovirale therapie gestart met emtricitabine/tenofoviridisoproxil (Truvada®), en efavirenz (Stocrin®). Bij emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt geen fotosensitiviteit gemeld. In 2000 wordt voor het eerst de efavirenz-geïnduceerde fotosensitiviteit gemeld⁷ en daarna volgen nog twee meldingen.^{8,9} In deze artikelen worden patiënten beschreven die meerdere weken na het starten van de efavirenz huidafwijkingen krijgen na expositie aan zonlicht. Dit betreft een rood, jeukend erytheem op de zonblootgestelde delen van de huid. In onze casus ontstonden de problemen elf dagen en vijf belichtingen na start van de efavirenz. Een fototoxische reactie is een reactie waarbij geen tijd tot sensibilisatie aanwezig is, maar er moet wel voldoende concentratie van het middel en voldoende licht aanwezig zijn om een dergelijke reactie te kunnen geven. Wat dat betreft is het begrijpelijk dat zich niet direct op de eerste dag dat dit middel gestart werd, een fototoxische reactie ontwikkelde.

Concluderend is het van belang om na te gaan of een patiënt die start met lichttherapie, medicatie gebruikt die een fotosensitieve reactie kan geven en deze informatie tijdens de behandeling up-to-date te houden. Daarbij kan het *Farmacotherapeutisch Kompas* geraadpleegd worden, maar gedetailleerdere

informatie is te vinden op www.drugeruptiondata.com (Litt's drug eruptions). Wanneer het aantal gerapporteerde gevallen van een fotosensitieve reactie op een specifiek middel beperkt is, kan er natuurlijk wel voor lichttherapie gekozen worden, maar dan is het van belang om de patiënt van tevoren te wijzen op dit risico. Verder is het belangrijk om te beseffen dat een fotosensitieve reactie niet altijd eenduidig te classificeren is in fototoxisch of fotoallergisch.

LITERATUUR

1. Gould JW, Mercurio MG, Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:551-73.
2. Lakerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J Cutan Med Surg.* 2004;8:424-31.
3. Doffoel-Hantz V, Boulitrop-Morvan C, Sparsa A, et al. Photosensitivity associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:763-5.
4. Vilaplana J, Botey E, Lecha M, et al. Photosensitivity induced by paroxetine. *Contact Dermatitis.* 2002;47:118-9.
5. Richard MA, Fiszenson F, Jreissati M, et al. Cutaneous adverse effects during selective serotonin reuptake inhibitors therapy : 2 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:759-61.
6. Vin-Christian K, Epstein JH, Maurer TA, et al. Photosensitivity in HIV-infected individuals. *J Dermatol.* 2000;27:361-9.
7. Newell A, Avila C, Rodgers ME. Photosensitivity reaction of efavirenz. *Sex Transm Infect.* 2000;76:221.
8. Regina T, Ralf H, Monika R, et al. Efavirenz-induced photoallergic dermatitis in HIV. *AIDS.* 2001;15:1085-7.
9. Yoshimoto E, Konishi M, Takahashi K, et al. The first case of efavirenz-induced photosensitivity in a Japanese patient with HIV infection. *Int Med.* 2004;43:630-1.

SAMENVATTING

Een patiënt wordt beschreven die behandeld wordt met UVB-lichttherapie voor zijn psoriasis vulgaris. De patiënt heeft ook een hiv-infectie en een aantal dagen nadat de UVB-lichttherapie gestart is, wordt er antiretrovirale therapie gestart met emtricitabine/tenofoviridisoproxil en efavirenz. Vijf belichtingen daarna ontwikkelt patiënt een fototoxische reactie. In de bespreking wordt de differentiële diagnose besproken waaruit blijkt dat het gaat om een fototoxische reactie op efavirenz.

TREFWOORDEN

UVB-lichttherapie – fototoxische reactie – efavirenz

SUMMARY

A patient is described who underwent UVB phototherapy for his psoriasis. He also had a coexistent HIV-infection. A few days after start of the UVB phototherapy, anti-retroviral therapy was started with emtricitabine/tenofoviridisoproxil and efavirenz. 5 UVB-treatments later, the patient developed a phototoxic reaction. In this article the differential diagnosis is discussed. It appears that the efavirenz was the cause of the phototoxic reaction.

KEYWORDS

UVB phototherapy – phototoxic reaction – efavirenz

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect?

A. van Rengen,¹ J.V. Smit,² R.I.F. van der Waal³

¹ Dermatoloog, Mohs klinieken, Dordrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Alys Zorggroep, Arnhem/Velp/Zevenaer

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

Correspondentieadres:

Drs. A. van Rengen

Mohs klinieken

Spuiboulevard 226

3311 GR Dordrecht

E-mail: a.vanrengen@mohsklinieken.nl

INTRODUCTIE

In de reguliere dermatologische praktijk zien we dagelijks patiënten met epitheliale huidtumoren. Afhankelijk van onder meer het tumortype, de tumorgroeiwijze en de lokalisatie, alsmede patiënt-gebonden factoren, is voor huidtumoren een scala aan behandelingen mogelijk. Dit kan variëren van conservatieve therapie met topica als 5-fluorouracil en imiquimod, via curettage en coagulatie of cryotherapie tot fotodynamische therapie.



Een deel van de epitheliale tumoren behoeft chirurgische behandeling. Bij de nog immer sterk stijgende incidentie van huidmaligniteiten is dan ook de verwachting dat de komende jaren een gestage toename van het aantal huidtumoren optreedt waarvoor excisie aangewezen is.

Hoewel de dermatochirurgie intussen een routine-onderdeel uitmaakt van het behandelrepertoire van de moderne dermatoloog, bestond de behoefte om een serie beknopte artikelen te maken over de diverse mogelijkheden voor het sluiten van een huiddefect na excisie.

Primair doel hierbij is een illustratie te geven van dermatochirurgie in de praktijk en het denkproces te beschrijven dat leidt tot de keuze voor een bepaalde sluitingstechniek, niet het etaleren of aanmoedigen van buitenissige plastieken.

Deel I: Fusiforme excisie

Hieronder volgen twee klinische afbeeldingen van een fusiforme excisie, onjuist veelal ellips genoemd. Dit is in de praktijk de meest toegepaste standaardexcisie, waarmee veel patiënten adequaat behandeld kunnen worden.

De mogelijkheid van een fusiforme sluiting wordt bij iedere huidexcisie en -defect overwogen. Slechts indien deze sluiting een verstoring van anatomische en/of functionele structuren met zich mee zou kun-

nen brengen (bijvoorbeeld elevatie van de wenkbrauw, inversie van de neusvleugel of ectropion), of een te groot en/of onesthetisch litteken veroorzaakt, moet een alternatief bedacht worden.

Dit kan in lijn liggen met een fusiforme excisie.

Voorbeeld hiervan is een *S-curved* fusiforme excisie bij een rimpelige huid en een grote tumor (defect) op de wang. Een andere variant is de M-plastiek als de excisie niet te lang mag zijn.

Het verloop van de incisies van een fusiforme excisie geschiedt volgens de tensielijnen van de huid. De juiste verhouding tussen het defect en de lengte van de incisie moet worden gerespecteerd – met een breedte-lengteverhouding van 1:3 – om een *dogear* ('hondenoer') trachten te vermijden (figuur 1).



Figuur 1. Fusiforme excisie van een klinisch atypische naevus op de ventrale zijde van de rechter onderarm: voor (figuur 1, boven) en na (figuur 2, onder).

Het defect sluiten we, na ondermijning van de wondranden, bij voorkeur met enkele onderhuidse verticale matrassteken en een intracutane of transcutane (doorlopende) hechting (figuur 2). Laatstgenoemde hechtingen kunnen ook 'begraven' worden, mits deze draad oplosbaar is, bijvoorbeeld Monocryl®.



Figuur 2. Sluiting met een intracutane hechting.

QUIZ

Dermatoscopie

E.A. Hamminga¹, N.A. Kukutsch²

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

² Dermatoloog, 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 3

Man, 87 jaar, met een sinds een halfjaar bestaande schilferende huidafwijkingen op digitus III van de linkervoet. Geen reactie op topicale behandeling met antibacteriële en antimycotische crèmes. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. De op de dermatoscopie opname getoonde bruine laesie (zie stippellijn) staat niet in verband met de roze tumor meer proximaal op de teen (zie zwarte pijl).

- a. juist
- b. onjuist



INLEIDING

Met deze tweede serie van 10 x 2 casus, verpakt in een quiz, laten wij nu de dermatoscopie van bijzondere lokalisaties (onder andere nagels, handpalmen, voeten, gelaat, slijmvliezen) aan bod komen. De antwoorden op deze casus zijn in consensus gevonden.

2. In de laesie wordt een parallel patroon gezien.

- a. juist
- b. onjuist

3. De relatief scherpe begrenzing op 12 uur is een maligne kenmerk.

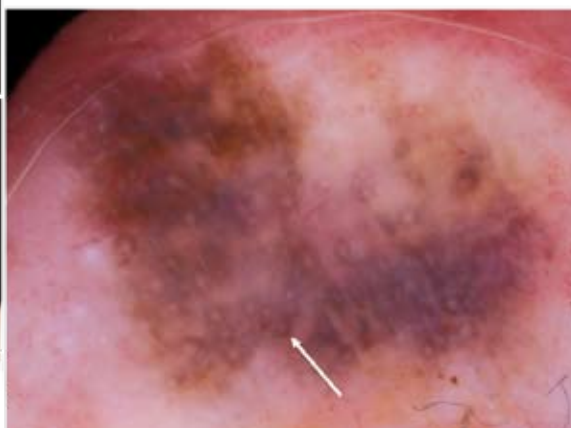
- a. juist
- b. onjuist

4. Pigment rond de zweetkliergangen (zie witte pijl) kan duiden op een hematoom.

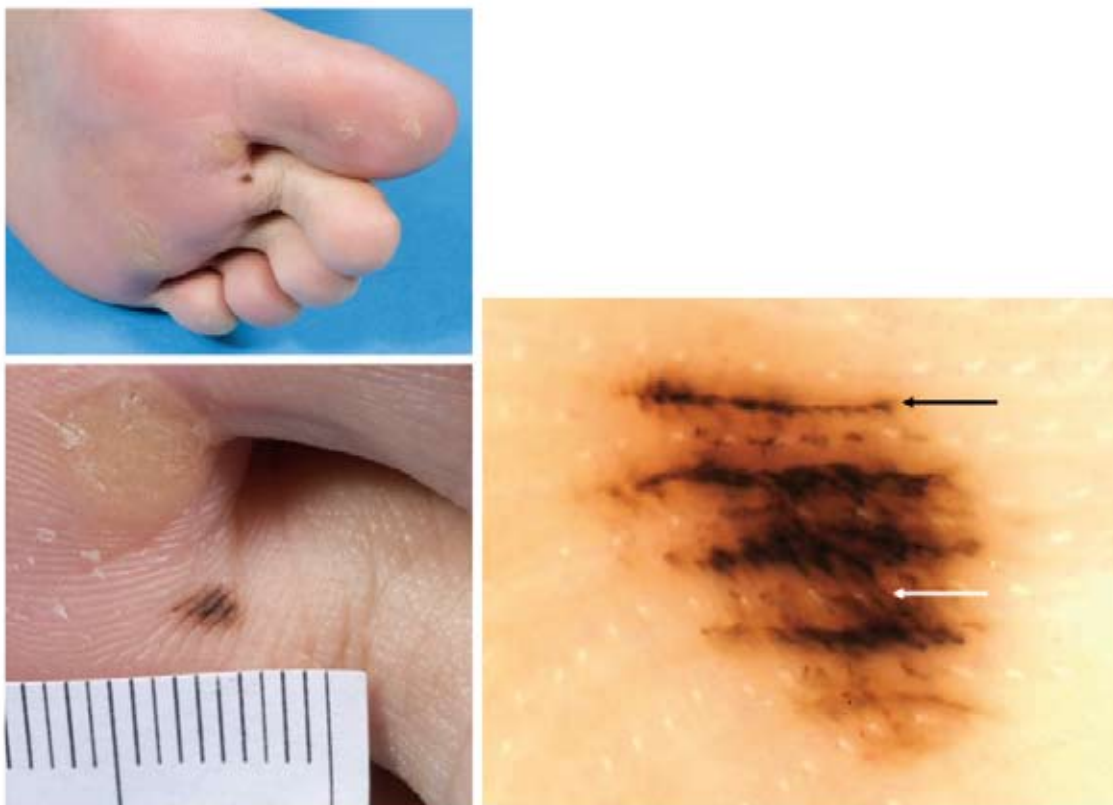
- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis
- b. dysplastische naevus
- c. acrolentigineus melanoom
- d. plaveiselcelcarcinoom
- e. verruca vulgaris met secundair hematoom
- f. tinea pedis met secundair hematoom
- g. hemangioom



CASUS 4



Man, 31 jaar, met een groter wordende bruine laesie op de linker voetzool. Patiënt is onder behandeling bij de huisarts in verband met verrucae plantaris. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. Histologisch bevindt zich het bruine pigment met het parallelle (ribbel)patroon (zie zwarte pijl), met de voor de laesie kenmerkende structuren in de cristae superficiales.

- a. juist
- b. onjuist

2. De fibrillaire strepen (zie witte pijl) komen tot stand ten gevolge van verschuiving van de hoornkolom door externe druk op de voet.

- a. juist
- b. onjuist

3. De zweetkliergangen zijn intact in de laesie.

- a. juist
- b. onjuist

4. In de laesie zijn dots aanwezig.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis
- b. dysplastische naevus
- c. Spitz / Reednaevus
- d. acrolentigineus melanoom
- f. verruca seborrhoica
- h. basaalcelcarcinoom
- i. hemorragie/hematoom
- j. hemangioom

De antwoorden vindt u op pagina 729

REFERAAT

De behandeling van oppervlakkige kleine hemangiomen met timolol oogdruppels 0,5% of gel 0,1%

A.P. Oranje¹, S.R. Janmohamed², G.C. Madern³, P.C.J. de Laat⁴

¹ Kinderdermatoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis en KinderHaven, Havenziekenhuis, Afdeling Dermatologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

² Anios, afdeling Kindergeneeskunde (Kinderdermatologie), Erasmus MC- Sophia Kinderziekenhuis en KinderHaven, Havenziekenhuis, Rotterdam

³ Kinderchirurg, afdeling Kinderchirurgie, Erasmus MC Rotterdam

⁴ Kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Prof. dr. Arnold P. Oranje, dermatoloog
Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam
Afdeling Kindergeneeskunde (Kinderdermatologie)
Dr. Molewaterplein 60
3015 GD Rotterdam
Telefoon: 06 53316268
E-mail: a.oranje@inter.nl.net

Het hemangioom (hemangioma of infancy= HOI) is de meest voorkomende tumor op de zuigelingenleeftijd. De incidentie wordt geschat op 10%.¹ Tot nu is het advies bij onschuldige HOI af te wachten en het spontane beloop te observeren. Voor alarmerende hemangiomen wordt een multidisciplinaire diagnostiek en behandelingsstrategie geadviseerd. In het Erasmus MC/Sophia bestaat sinds 1993 een werkgroep WEVA(R) (werkgroep Vasculaire afwijkingen Rotterdam). De werkgroep behandelt zowel poliklinisch als klinisch de patiënten in een multidisciplinaire setting (P.C.J. de Laat, kinderarts, G.C. Madern, kinderchirurg en A.P. Oranje, dermatoloog).

Bij HOI, die functioneel bedreigend zijn, wordt systemische therapie gekozen bestaande uit orale corticosteroiden of intraliesionale therapie met cortico-

steroïden. Er is geen consensus over op welke wijze deze therapie wordt toegepast. Net zoals veel andere therapieën in de dermatologie is deze benadering *experience based*.

CASUS

Patiënt, een meisje, werd à terme geboren. Op de leeftijd van twee maanden en drie weken bezocht de patiënt de polikliniek Kinderdermatologie in



Figuur 1. Hemangioom voor behandeling.



Figuur 2. Effect van timolol oogdruppels 0,5% driemaal daags op het hemangioom na drie maanden.

verband met een plek in het gelaat onder het linker oog. De plek is ongeveer een week na de geboorte ontstaan onder het linkeroog. Patiënt traant hierdoor veel. Patiënt is verder gezond behoudens intermitterende oorontstekingen.

Bij dermatologisch onderzoek zijn er rode minimaal gezwollen knopvormige verheven papuleuze laesies met een intense roodheid (figuur 1). De diagnose werd gesteld op een hemangioom. Er werd gestart met lokale behandeling met timolol 0,5% oogdruppels, 3 dd aan te brengen. Na een week stopte de groei overduidelijk ook voor de ouders. Na drie maanden werd patiënt weer beoordeeld; de afwijking was op enkele minimale rode puntjes na verdwenen (figuur 2). Voor evaluatie gebruiken wij een nog niet gepubliceerd systeem: HAS (hemangioma activiteits score) score. De HAS daalde van 3,5 (zwelling 2, felle roodheid 5, tezamen $7/2 = 3,5$) naar 1,3 (zwelling 0, mat rood 4, huidkleurig na afwijking 0; $4/3 = 1,3$).² De beoordeling van de ouders over dit effect van de druppels was unaniem positief. Teneinde hergroei te voorkomen wordt de therapie gecontinueerd tot de proliferatiefase gewoonlijk eindigt.

Hemangiomen werden tot voor enige jaren niet behandeld als het niet bedreigende/alarmerende hemangiomen betrof. Grote of orgaanbedreigende hemangiomen werden behandeld met systemische corticosteroid of intralesionale corticosteroidtherapie.¹ Meestal wordt nu gekozen voor orale propranololtherapie. Propranolol is een oude generatie niet-specifieke bètablokker. Deze therapiekeuze is slechts gebaseerd op een kleine pilotstudie verricht in Bordeaux,^{3,4} maar inmiddels is het wereldwijd vrijwel de eerstekeuzetherapie geworden.^{5,7} Van groot belang is ook dat dit middel werkzaam is tegen ulcererende hemangiomen. Er zijn onvoldoende onderzoeksgegevens bekend met name betreffende de dosis, therapieduur en eventuele bijwerkingen.³ Alarmerende hemangiomen worden multidisciplinair behandeld, in het Sophia hebben wij als werkgroep WEVA(R) protocollen voor diverse indicaties, waardoor de behandeling onder optimale begeleiding kan plaatsvinden. Er is een snel vasoconstrictief effect, groeiremmend effect maar ook de actieve fase van het hemangioom wordt gekort.⁸ Propranolol lijkt corticosteroiden als eerstekeuzetherapie bij HOI te vervangen, hoewel onderbouwend onderzoek nog op zich laat wachten. Toch zijn de klinische resultaten overwegend erg positief, en lijkt het noodzakelijk dat de research naar de oorzaak van en de therapie bij HOI zich in deze richting zal ontwikkelen.⁴ Er zijn echter ook incidentele meldingen van systemische bijwerkingen zoals bradycardie en verhoogde kans op hypoglycemie.⁹ Hypoglykemie lijkt de belangrijkste bijwerking te zijn.¹⁰ Wij hebben inmiddels bij twee patiënten met hemangiomen (de eerste in de stabilisatiefase en de tweede in een vroege proliferatieve fase) onvoldoende effect en falen van propranolol 2 mg/kg waargenomen [niet gepubliceerde data]. Bij de tweede patiënt zijn wij daarom overstapt op systemische

prednisontherapie (3 mg/kg/dag) en uiteindelijk vincristine.

Timolol is een met propranolol vergelijkbare niet-specifieke bètablokker, die in oogdruppels en ooggel wordt gebruikt als middel tegen verhoogde oogdruk. Timolol 0,5% oogdruppels is een middel dat relatief veel gebruikt wordt in de oogheelkunde. Er is een beperkte mate van resorptie en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd bij lokale toepassing. De verkrijgbare ooggel bevat 0,1% timolol, en mag in het oog pas vanaf de leeftijd van twaalf jaar gebruikt worden (www.kinderformularium.nl). Gezien het effect van systemisch toegediende propranolol, zou ook verwacht kunnen worden dat timolol lokaal effectief zou kunnen zijn. Op het wereldcongres Kinderdermatologie in Bangkok in 2009 presenteerden Pope et al. een pilotstudie waaruit bleek dat timolol in lokale toepassing een positief remmend effect heeft op het hemangioom.¹¹ Er zijn inmiddels twee publicaties over verschenen.^{11,12} Wij behandelen momenteel oppervlakkige kleine hemangiomen met timololgel 0,1% en timolol oogdruppels 0,5%. De gel is minder effectief maar makkelijker aan te brengen. De oogdruppels blijken bij een kleine prospectieve serie kinderen met HOI meer effectief te zijn (publicatie in preparatie). In onze serie patiënten behandeld met deze oogdruppels, zien wij een direct positief remmend resultaat (dof worden van de roodheid en groeistand). De behandeling is uiteindelijk pas excellent na drie maanden therapie in onze serie behandelde patiënten, hetgeen snel is.

DANKWOORD

De auteurs zijn voor waardevolle adviezen dank verschuldigd aan prof. R. van Rij en prof. H. Simonsz, beiden oogarts, afdeling Oogheelkunde, Erasmus MC, Rotterdam.

LITERATUUR

1. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med.* 1999;341:173-181.
2. Janmohamed S, Waard-van der Spek FB de, Madern GC, Laat PCJ de, Oranje AP. HAS score as score system for hemangioma. 2010 aangeboden ter publicatie.
3. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358:2649j-2651.
4. Sans V, Roque ED de la, Berge J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics.* 2009;124:e423-31.
5. Bayliss SJ, Berk DR, Hare GF van, Balzer D, Yamada K, Lueder G, Lanoel A, Fuente V de la, Cordisco MR. Re: Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol.* 2010;27(3):319-20.
6. Mishra A, Holmes WJ, Gorst C, Liew SH. Role of propranolol in the management of periocular hemangiomas. *Plast Reconstr Surg.*

- 2010;126(2):671.
7. Schwartz RA, Sidor MI, Musumeci ML, Lin RL, Micali G. Infantile haemangiomas: a challenge in paediatric dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(6):631-8.
8. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2010;163:269-74.
9. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:610-4.
10. Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, et al. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Arch Dermatol.* 2010;146:775-8.
11. Pope E, Chakkiakandiyil A. Topical timolol gel or infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol.* 2010;146:564-65.
12. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:255-6.

SAMENVATTING

Bij kleine hemangiomen, vooral gelokaliseerd rond het oog, is een poging met timolol oogdruppels 0,5% driemaal daags te appliceren de moeite waard om te proberen. Bij enkele patiënten hebben wij ook viermaal daags geadviseerd. Vooral in de vroege proliferatieve fase als het hemangioom oppervlakkig is, is therapie aanbevolen. Net zoals bij systemische propranololtherapie ziet men een snel vasoconstrictief initieel effect. Bij grote hemangiomen is het bij applicatie van timolol aan te raden glucose te controleren. Hypoglykemie kan ontstaan bij vasten en verminderde bèta-adrenerge contraregulatie ten gevolge van systemische propranololtherapie. Wij geven ouders van kinderen die met propranolol behandeld worden het advies hun kind regelmatig over de dag bij te voeden. Verdere studies zullen zich moeten richten op optimalisering van de veiligheid en effectiviteit van de lokale toepassing van niet-specifieke bètablokkers.

TREFWOORDEN

hemangioom of infancy – timolol oogdruppels – timolol ooggel

SUMMARY

Small superficial hemangioma, especially localized around the eyes, can be treated with timolol eye drops 0,5% three times daily. In some patients we advised four times daily. Especially in the early proliferative phase, when the hemangioma is superficial, this therapy is advisable. Just as in systemic propranolol therapy one observes a quick vasoconstrictive initial effect. In large hemangiomas treated with timolol external, it is advisable to monitor serum glucose. Hypoglycemia may occur during fasting and reduced beta-adrenergic contraregulation as a side-effect of systemic propranolol therapy. We advise parents to feed the child, who is treated with propranolol, several times (regularly) over the day. Further studies should be directed to optimize the safety and effectiveness of the topical treatment with non-specific beta blockers.

KEYWORDS

hemangioma of infancy – timolol eye drops – timolol gel

VERENIGING

BESTUUR

Relatie NVDV-farmaceutische industrie

Dick van Gerwen

Voorzitter NVDV

In het beleidsplan van de NVDV, zoals vastgesteld op de ledenvergadering dit voorjaar, heeft de NVDV zich voorgenomen een nieuwe visie te ontwikkelen op de relatie van de NVDV en die van haar individuele dermatologen met de farmaceutische industrie. Daartoe heeft het bestuur afgelopen zomer gesprekken gevoerd met de grootste farmaceutische bedrijven actief op de dermatologische markt, zoals Galderma, Janssen, Abbot, Pfizer (voorheen Wyeth), Schering Plough en Leo.

Het bestuur beoogt hiermee dat deze gesprekken leiden tot een soort convenant die de leden van de NVDV en de farmaceutische bedrijven meer bewust maken van hun onderlinge relatie en hen een leidraad bieden in hun omgang. Daarbij wil het bestuur bekijken of de sponsor- en marketinggelden die de industrie beschikbaar heeft meer gestructureerd kunnen worden ingezet, zodat deze gelden ook meer ten goede komen aan de ontwikkeling van de kwaliteit van de dermatologische zorg in het algemeen. Dit is van belang in het licht van de recent geïntensiveerde samenwerking tussen NVDV, Huidfonds, Huidfederatie van patiëntenverenigingen. Een en ander zal er hopelijk toe leiden dat er minder sponsorgelden worden besteed aan individuele dermatologen, maar dat er meer geld beschikbaar komt voor patiëntenzorg en voor algemene kwaliteitsverbeterende projecten waar zowel industrie, dermatologen als patiënten van kunnen profiteren.

Contacten en samenwerking tussen artsen (als individu en/of als vertegenwoordiger van een instelling) en de farmaceutische industrie zijn niet alleen onvermijdelijk maar vaak ook wenselijk. In principe hebben zorgverleners en farmaceutische industrie immers voor een groot deel een gemeenschappelijk belang: goede zorg voor patiënten met optimale inzet van diagnostische en therapeutische middelen. Deze relatie wil het bestuur van de NVDV zo veel mogelijk vorm geven via officiële kanalen. De industrie zou al of niet via het bestuur domeingroepen er

op kunnen attenderen dat nieuwe geneesmiddelen een plaats verdienen in richtlijnen en patiënteninformatie. De NVDV verplicht zich dan tot een standpuntbepaling, bij voorkeur in een richtlijn. Als het om een veelbelovend middel gaat zou de NVDV nog een stap verder kunnen gaan en ook de implementatie daarvan (bijvoorbeeld via nascholing, e-learning) voor zijn rekening kunnen nemen. De industrie heeft echter ook een commercieel belang: een zo groot mogelijke omzet halen en de aanzienlijke investeringen in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen terugverdienen (overigens moeten wij als dermatologen ook erkennen dat we een financieel belang hebben). Een van de methodes daartoe is beïnvloeding van voorschrijfgedrag van artsen. Hierdoor bestaat er tussen industrie en medisch specialisten een delicaat spanningsveld, dat de laatste jaren aan steeds strengere eisen is onderworpen. Dermatologen behoren door de aard van hun werk tot de meest voorschrijvende specialisten. Dat maakt dat zij hierin extra in de schijnwerpers staan en zich meer dan anderen bewust moeten zijn van de voorbeeldrol die zij in deze hebben.

Hieronder staan de belangrijkste afspraken die de NVDV met de industrie zou willen maken:

- **Richtlijnen:** de NVDV stelt zich op het standpunt dat het ontwikkelen van richtlijnen primair de verantwoordelijkheid is van de beroepsgroep.
- **Nascholing:** voor zover deze geënt is op richtlijnen dient deze eveneens zo veel mogelijk vrij te zijn van beïnvloeding.
- **Gedragscodes:** de NVDV ontwikkelt voor haar leden gedragscodes voor de omgang met de industrie.
- **Sponsorgelden:** de NVDV voert een actief beleid ten aanzien van het kanaliseren/structureren van sponsorgelden.

Richtlijnen

Richtlijnen worden opgesteld door dermatologen in samenspraak met andere zorgverleners en patiënten, en onafhankelijk van beïnvloedende partijen (industrie, verzekeraars, overheid). De NVDV staat er wel voor open als de industrie de dermatologen attendeert op nieuwe ontwikkelingen die een plaats

verdienen in herzieningen van richtlijnen. Ook verdient het aanbeveling de conceptrichtlijn aan de belanghebbende firma's voor commentaar toe te sturen. Eventuele belangenverstrengeling van werkgroepleden wordt vastgelegd door middel van een belangenverklaring en wordt vermeld in de richtlijn, dit geldt zowel voor de betrokken zorgprofessionals als voor de betrokken zorggebruikers.

Nascholing

De nascholing van de NVDV die gekoppeld is aan richtlijnen is sponsorvrij. Regelmatig worden door de industrie nascholingsactiviteiten georganiseerd, die soms interveniëren met de nascholing vanuit de beroepsgroep. Het zou goed zijn als in overleg met de industrie afspraken worden gemaakt over agenda's en inhoud (zoals verlenen van accreditatie).

Gedragscodes

Gedragscodes over het omgaan met de industrie bestaan al meer dan tien jaar. De NVDV verwijst hiertoe naar de gedragscodes van de KNMG. Op het internationale vlak geeft de ASCO duidelijke richtlijnen. Op basis hiervan stelt het bestuur van de NVDV voor een checklist op te stellen, die gebruikt kan worden door haar leden om te toetsen of zij op een correcte wijze omgaan met de farmaceutische industrie ter bevordering van de openheid in deze contacten. Discussiepunten hierbij zijn: industrie-vrije spreekkamer, de sponsoring van studiereizen, openbaarmaking van betrokkenheid bij artikelen en lezingen, de wijze waarop artsenbezoekers worden ontvangen, expositie van industrie tijdens eigen con-

gressen en symposia, "unrestricted grants" (subsidie zonder voorwaarden).

Kanaliseren van sponsorgelden

De industrie sponsort diverse activiteiten binnen de dermatologie. Sommige activiteiten worden door de NVDV als nuttig ervaren, andere als overbodig of ongewenst. Sponsoractiviteiten binnen de dermatologie zijn onder andere:

- Publicatie van proefschriften
- Organisatie van refereeravonden
- Samenvattingen publiceren van internationale literatuur
- Organiseren van groepsreizen naar wetenschappelijke congressen en symposia

Het bestuur van de NVDV wil graag afspraken maken over een betere besteding van sponsorgelden dan thans het geval is. Hierbij valt te denken aan kwaliteitsbeleid in het algemeen, wetenschappelijke onderzoeksprojecten in het kader van richtlijnontwikkeling, visitatie en patiëntenvoorlichting, innovatie, verbeteren relatie NVDV met overige spelers in de dermatologie zoals huidfederatie, huidtherapeuten, dermatologieverpleegkundigen et cetera. Uitgangspunten daarbij zijn de beleidsregels van CGR. Sponsoring is volgens CGR toegestaan indien aannemelijk kan worden gemaakt dat de ondersteuning 1. betrekking heeft op innovatieve en/of kwaliteitsverbeterende activiteiten, 2. verbetering van zorg aan patiënten of de bevordering van de medische wetenschap tot doel heeft en 3. financiering mogelijk maakt van activiteiten die anders niet kunnen worden uitgevoerd.

PERSBERICHT

Vidi-beurs uitgereikt aan dr. Tamar Nijsten

H.J.L. van Gerwen, namens het bestuur van de NVDV

Dr. H.J.L. van Gerwen, voorzitter NVDV

Dr. Tamar Nijsten, vicevoorzitter van de Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie, heeft een grote subsidie binnengehaald. Het gaat om een persoonsgebonden Vidi-beurs van 800.000 die uitgereikt wordt door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO). Het doel van het onderzoek is om uit te zoeken welke patiënten, bij wie voor het eerst een huidkanker is vastgesteld, een verhoogd risico hebben om in de toekomst meer huidkanker te ontwikkelen.

Jaarlijks krijgen 35.000 Nederlanders voor het eerst in hun leven een huidkanker. Ondanks preventiecampagnes blijft dit aantal stijgen met meer dan 5% per jaar. Niet alleen moeten al deze mensen behan-

deld worden, maar ze worden ook vaak gecontroleerd door een arts om te kijken of de behandeling goed is verlopen en of er geen nieuwe huidkanker ontstaat. Het risico om na een eerste huidkanker een nieuwe huidkanker te ontwikkelen is ongeveer 35%.

Dit onderzoek dient om risicogroepen van elkaar te kunnen onderscheiden: met behulp van genetische profielen zal Tamar Nijsten met medewerkers proberen in te schatten welke patiënten tot de groep behoren die slechts één huidkanker krijgen en welke er meer krijgen. Dit is belangrijk omdat enerzijds twee derde van de patiënten, die geen nieuwe huidkanker krijgen, kunnen worden gerustgesteld en anderzijds het aantal overbodige controles kan verminderen, waardoor de druk op de dermatologische zorg afneemt.

PROMOTIE

Psoriasis, Comorbidity and Treatment

Op 15 april 2010 promoveerde Marlies Wakkee aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift getiteld: *Psoriasis, Comorbidity and Treatment*. Haar promotor was prof. dr. H.A.M. Neumann en de copromotoren waren dr. T.E.C. Nijsten en dr. R.M.C. Herings.



Marlies Wakkee en haar promotor prof. dr. H.A.M. Neumann.

De laatste jaren is er in de literatuur in toenemende mate aandacht voor comorbiditeiten bij psoriasis waaronder cardiovasculaire risicofactoren en ziekten, maligniteiten, depressies, osteoporose, infecties, inflammatoire darmziekten en COPD. Dit overzicht is zeker niet compleet en bovendien worden er regelmatig weer nieuwe potentiële comorbiditeiten aan toegevoegd. Een gedeeld inflammatoir *pathway* is een veel genoemde verklaring voor deze comorbiditeiten bij psoriasis. Echter, de meeste onderzoeken zijn gebaseerd op observationele studies met secundaire databases, geschikt voor het vormen van hypothesen, maar beperkt in de mogelijkheden om te differentiëren tussen associaties en causaliteit. Bovendien zijn de relaties tussen psoriasis en comorbiditeiten vaak complex en multifactorieel.

Uit de voor dit promotieonderzoek onderzochte dataset van gekoppelde gegevens betreffende ziekenhuisontslagdiagnoses en prescriptiedata (PHARMO-Record Linkage System database) van ongeveer 2,5 miljoen Nederlanders bleek bijvoorbeeld dat het hogere gebruik van cardiovasculaire medicatie bij psoriasis voornamelijk gerelateerd was aan de hogere mate van gezondheidszorgconsumptie door deze populatie. Psoriasispatiënten bezoeken voor hun huid immers frequenter een arts, waardoor normaal vaak ondergediagnosticeerde aandoeningen zoals hypertensie of dyslipidemie sneller ontdekt worden. Daarnaast was in dezelfde dataset de frequentie van ziekenhuisopnames voor acute hartziekten, waaronder myocardinfarcten, vergelijkbaar tussen psoriasis- en controlepatiënten. Er was zelfs, in tegenstelling tot wat eerder werd gesuggereerd, ook in de sensitiviteitsanalyses bij psoriasis geen hoger risico op een myocardinfarct.

Naast cardiovasculaire aandoeningen werd in dit proefschrift ook het risico op ernstige infecties bij psoriasis onderzocht. Op basis van een cohort van ruim 25.000 psoriasispatiënten en vijf keer zoveel controlepersonen bleek dat psoriasispatiënten een anderhalf keer hoger risico hadden op een ziekenhuisopname voor een infectie dan de controles. Het risico op een ernstige infectie was ongerelateerd aan het gebruik van systemische medicatie voor psoriasis, maar er was wel sprake van confounding door andere risicofactoren voor infecties zoals diabetes, chronische longziekten en leefstijlfactoren.

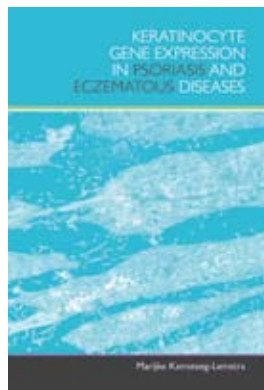
Het tweede deel van het proefschrift betreft de behandeling van psoriasispatiënten, waarbij comorbiditeiten tot nu toe vaak maar een kleine rol spelen. Waarschijnlijk zal dit in de toekomst veranderen door de toegenomen aandacht voor comorbiditeiten en de ontwikkeling van nationale databases naar de effectiviteit en veiligheid van systemische psoriasis therapieën in de dagelijkse praktijk (waarbij zeker ook comorbiditeiten aanwezig zijn).

De evaluatie van de CBO/NVDV-richtlijn voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis en de vergoedingscriteria voor de biologicals onder de Nederlandse dermatologen toonde dat de respondenten de richtlijn over het algemeen waarden en als betrouwbaar beschouwden. Wel was er sprake van verdeeldheid over de gebruiksvriendelijkheid en of de richtlijn de communicatie met de patiënten bevordert. De belangrijkste voorspeller voor het gebruik van de richtlijn was de bekendheid met de richtlijn. Voor de toekomst zou dus verdere verbetering van de bekendheid met de richtlijn ook de patiëntenzorg ten goede kunnen komen. De vergoedingscriteria voor de biologicals, waarbij alleen patiënten met matige tot ernstige psoriasis vulgaris met ineffectiviteit, contra-indicaties en/of intolerantie voor PUVA, methotrexaat en cyclosporine in aanmerking komen, werden door drie kwart van de dermatologen als te streng beschouwd. Desondanks vond een vergelijkbare groep respondenten het wel belangrijk dat er vergoedingscriteria voor biologicals blijven bestaan. Inmiddels is vanuit de NVDV-werkgroep psoriasis de indicatiestelling van biologicals in de richtlijn bijgesteld en zijn zeer recentelijk ook de vergoedingsregels aangepast naar falen, contra-indicaties en/of intolerantie van UV en ciclosporine of methotrexaat.

Keratinocyte gene expression in psoriasis and eczematous diseases

Op 22 oktober 2010 promoveerde Marijke Kamsteeg, dermatoloog i.o. aan het UMC St Radboud te Nijmegen, op het proefschrift getiteld: Keratinocyte gene expression in psoriasis and eczematous diseases.

Haar promotor was prof. dr. Joost Schalkwijk en de copromotor was dr. Patrick Zeeuwen.



Cover proefschrift.

Psoriasis en atopisch eczeem zijn twee veel voorkomende chronische huidaandoeningen die veroorzaakt worden door zowel genetische factoren als omgevingsinvloeden. Hoewel beide aandoeningen tot voor kort beschouwd werden als immuunziekten, komt er steeds meer bewijs vanuit genetische studies dat ook afwijkingen in genen die in de epidermis tot expressie komen primair bijdragen aan het ontstaan van deze aandoeningen. Om inzicht te krijgen in de genen die door epidermale cellen tot expressie worden gebracht, heeft onze afdeling een microarray-studie uitgevoerd waarbij aan het licht is gekomen dat verscheidene genen in verschillende mate tot expressie komen in psoriasis en atopisch eczeem. Naar aanleiding van deze studie, maar ook uit literatuuronderzoek, is een selectie gemaakt van genen om ziektespecifieke verschillen in genexpressie in een aantal huidmodellen te onderzoeken, zowel in vivo als in vitro. Dit was tevens de algemene doelstelling van mijn proefschrift.

Als eerste is onderzocht hoe de niet-aangedane huid van patiënten met psoriasis of atopisch eczeem reageert op een verstorende prikkel zoals het verwijderen van de hoornlaag door tapestrippen en na blootstelling aan een detergent (SDS). Dit is vergeleken met de huidreactie van gezonde individuen. De expressie van *pattern recognition receptors* (PPRs) veranderde nauwelijks door verstoring van de barrierefunctie, in tegenstelling tot de expressie van verscheidene antimicrobiële eiwitten, die wel een duidelijke verhoging lieten zien. Hieruit concludeerde ik dat een toename van de hoeveelheid antimicrobiële eiwitten na beschadiging van de huidbar-

rière niet wordt veroorzaakt door opregulatie van PRRs. Ik vond geen opvallende verschillen tussen de epidermale reacties van patiënten en gezonde proefpersonen.

Om mogelijke aanwijzingen te krijgen voor het bestaan van celautonome verschillen tussen epidermale cellen van patiënten en gezonde controles, zijn met behulp van grootschalige genexpressieanalyse gekweekte keratinocyten bestudeerd die afkomstig waren van psoriasispatiënten, patiënten met atopisch eczeem en gezonde vrijwilligers. Hieruit bleek dat de expressie van bepaalde genen, afhankelijk van de stimulus (pro-inflammatoire Th1- en/of Th2-cytokinen), verschillend en daarmee onderscheidend was voor de drie groepen. We vonden grote verschillen in de expressieniveaus van genen die betrokken zijn bij de aangeboren immuniteit tussen keratinocyten van patiënten met psoriasis en atopisch eczeem. Deze bevindingen wijzen op de aanwezigheid van celautonome verschillen tussen gekweekte keratinocyten van patiënten met psoriasis en atopisch eczeem, welke volgens ons genetisch bepaald zijn.

Vervolgens zijn twee interessante genen nader bestudeerd die een groot verschil in expressie lieten zien tussen psoriasis en atopisch eczeem: carbonic anhydrase II (CAII), welke het sterkst tot expressie kwam in atopisch eczeem ten opzichte van psoriatische epidermis, en vanine-3 (VNN3), het gen met de hoogste differentiële expressie van alle genen



Dr. Joost Schalkwijk en Marijke Kamsteeg.

die we onderzocht hebben (19-voudige opregulatie in psoriasis). Met behulp van qPCR, immunohistochemie, en *Western blotting* laten we zien dat zowel CAII mRNA als eiwit is opgereguleerd in lesionale huid van patiënten met atopisch eczeem evenals in gekweekte keratinocyten die gestimuleerd zijn met Th2-cytokinen. Stimulatie met Th1-cytokinen en ook Th17-cytokinen, maar niet met Th2-cytokinen, leidde tot opregulatie van VNN3 in vitro.

Uit mijn studies van het epidermale transcriptoom in psoriasis en atopisch eczeem kwam een aantal genen naar voren die een ziektespecifieke expressie bleken te hebben in keratinocyten van lesionale epidermis. Deze genen zijn mogelijke kandidaten voor ziektespecifieke pathogenetische veranderingen, maar kunnen mogelijk ook als hulpmiddel dienen voor moleculaire diagnostiek van inflammatoire huidaandoeningen in het algemeen. We laten zien dat een onderscheid gemaakt kan worden tussen normale huid, psoriasis en verschillende vormen van eczeem, gebaseerd op de mRNA-expressieniveaus van een set van zeven genen (CAII, NELL2, hBD2, IL-1F9, CCL17, CXCL8 en CXCL10), welke een hoge voorspellende waarde hebben voor het type van inflammatoire reactie (psoriasis, atopisch eczeem, allergisch of irritatief contacteczeem).

Tot slot beschrijf ik de ontwikkeling van een in vitro-3D-huidmodel dat lijkt op atopisch eczeem. Blootstelling van organotypische keratinocytenkweken aan een mix van Th2-cytokinen (IL-4 en IL-13) leidde tot verhoogde epidermale mRNA-expressie van de met atopisch eczeem geassocieerde genen CAII en NELL2. Daarentegen was inductie van met psoriasis geassocieerde genen zoals hBD2 en elafin afwezig in ons atopisch eczeemmodel. Met behulp van histologie kon spongiose worden gezien na stimulatie met Th2-cytokinen. We denken dat hiermee een eerste stap is gezet in de ontwikkeling van een huidmodel voor atopisch eczeem dat in de toekomst mogelijk gebruikt zou kunnen worden voor verder (patho)fysiologisch en farmacologisch onderzoek van deze aandoening.

PERSBERICHT

Domeingroep Kinderdermatologie Werkgroep Genodermatosen NVDV

*Suzanne Pasmans, voorzitter
Marieke Seyger, secretaris
Maurice van Steensel, penningmeester
Henk Sillevius Smitt, adviserend lid*

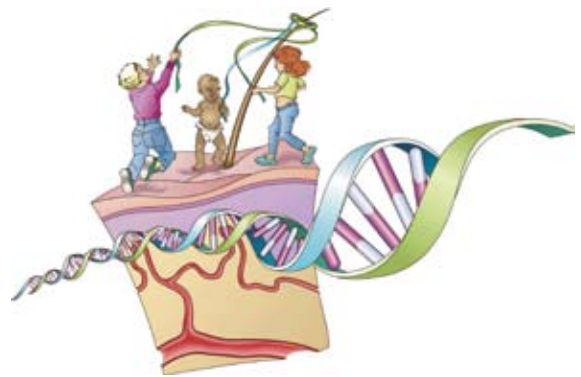
DOMEINGROEP KINDERDERMATOLOGIE. NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENERELOGIE

In 2009 is de domeingroep Kinderdermatologie opgericht onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De werkgroep Genodermatosen is onderdeel van de domeingroep Kinderdermatologie.

Het hoofddoel van de domeingroep kinderdermatologie is het bewerkstelligen van betere zorg voor kinderen met een huidafwijking. Door aandacht te besteden aan specifieke aspecten van de kinderdermatologische patiëntenzorg, en het daarbij horende onderwijs en onderzoek te faciliteren en te initiëren, zal het doel worden bereikt. De specifieke doelstellingen behorend tot respectievelijk patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek worden hieronder nader toegelicht.

ZORG VOOR KINDEREN MET EEN HUIDAFWIJKING

Voor de optimale ontwikkeling van het kind met een huidafwijking is het zo snel mogelijk stellen van de juiste diagnose en het starten van adequate behandeling wenselijk. Hiervoor is specifieke kennis vereist. De leden van de domeingroep kinderdermatologie willen met elkaar kennis op een laagdrempelige manier delen. Extra aandacht gaat hierbij uit naar de specifieke kinderaspecten van een huidaandoening. Zo komt een aantal huidaandoeningen meer of minder vaak bij kinderen voor dan bij volwassenen en is het huidbeeld en/of het syndroom vaak nog in ontwikkeling. De behandeling wordt aangepast aan het kind en daardoor is zowel het type medicatie als de dosering vaak anders. Ook is van vele behandelingen binnen de dermatologie de effectiviteit bij kinderen nog niet aangetoond of het risico op bijwerkingen bij kinderen nog niet bekend. Door



op bovenstaande wijze beschreven optimale zorg te bieden aan kinderen met huidafwijkingen is de basis gelegd voor het verrichten van gezamenlijk onderzoek.

Het optimaliseren van de afstemming tussen de jeugdgezondheidszorg, de eerste, de tweede (dermatologen, kinderartsen) en de derde lijn is wenselijk. Er is behoefte aan richtlijnen kinderdermatologie. Daarnaast is gezien de aard van de aandoeningen bij kinderen vaker dan bij volwassenen behoefte aan multidisciplinaire zorg en gespecialiseerde verpleegkundige ondersteuning. De omgang en communicatie met kinderen vereist speciale vaardigheden, daarnaast is de communicatie met de ouders belangrijk. Mondelinge en schriftelijke voorlichting aan kinderen en hun ouders over huidafwijkingen wordt bij voorkeur aangepast.

Onderwijs

De leden van de domeingroep willen kennis overdragen aan een ieder die geïnteresseerd is in de kinderdermatologie op een gestructureerde, toegankelijke en uitdagende manier.

Terwijl 30% van de kinderen die wordt gezien door een jeugdgezondheidsarts, huisarts of kinderarts een dermatologische klacht heeft, hebben deze beroepsgroepen maar beperkte scholing gehad in de kinderdermatologie. Het overdragen van kennis aan deze groepen is een belangrijke taak voor de domeingroep.

Het is de bedoeling om dermatologen (in opleiding), die zich extra willen verdiepen in de kinderdermatologie, conform het door de NVDV geïnitieerde men-

torschap, stagemogelijkheden aan te bieden. Ook participeert de domeingroep actief in het verzorgen van het cursorisch onderwijs aan assistenten dermatologie in opleiding.

Onderzoek

De domeingroep wil fungeren als centraal aanspreekorgaan binnen de NVDV voor het faciliteren van onderzoek bij kinderen met huidafwijkingen. De domeingroep kan hierin stimulerend en initieënd zijn.

Op welke wijze?

Een forum binnen de website van de NVDV wordt op dit moment gecreëerd. Leden van de domeingroep kinderdermatologie kunnen hier digitaal patiënten aan elkaar voorleggen ter wille van snellere en optimale diagnostiek en behandeling. Daarnaast zal de domeingroep twee tot drie keer per jaar bij elkaar komen tijdens een symposium waar

sprekers een onderwerp uitdiepen en de mogelijkheid bestaat om patiënten aan elkaar te presenteren. De domeingroep participeert actief in de ontwikkeling van richtlijnen voor de kinderdermatologie. De domeingroep Kinderdermatologie speelt een actieve rol bij het stimuleren van scholing aan artsen binnen de jeugdgezondheidszorg, huisartsen en specialisten. Ook fungeert deze als initiator of stimulator van op de zorg voor kinderen met huidafwijkingen gericht onderzoek.

OOK GEÏNTERESSEERD IN KINDERDERMATOLOGIE?

Deelt u deze speciale interesse in kinderen met huidafwijkingen? En wilt u op de hoogte gehouden worden van nadere informatie en activiteiten van de domeingroep Kinderdermatologie? Meld u vrijblijvend aan: domeingroepkinderdermatologie@gmail.com

Het Nationaal Huidcentrum is eind 2008 in Bussum gestart als dermatologisch centrum (ZBC) in de breedste zin van het woord. Zowel patiënten met huidziekten als cliënten voor cosmetische dermatologie worden door een team van dermatologen, cosmetisch artsen en huidtherapeuten behandeld. Er zijn verschillende behandelruimten waar tevens chirurgische behandelingen worden uitgevoerd, zonedig samen met de plastisch chirurg.

Wij bieden zorg op een vriendelijke en efficiënte wijze met moderne apparatuur en zonder wachttijden voor patiënten. Dat vraagt een flexibele instelling en communicatieve vaardigheden van alle betrokkenen. Op termijn moet het Nationaal Huidcentrum een toonaangevend zorgcentrum zijn met meerdere vestigingen.

Voorlopig zoeken wij er 3

Op de Nederlandse markt is er ruimte om Dermatologie en Venereologie extramuraal aan te bieden. Het Nationaal Huidcentrum wil haar zorgverlening op meerdere locaties in Nederland uitvoeren.

Daarom zoeken wij gedreven dermatologen die 1 tot 2 dagen per week dermatologie willen praktiseren in een ZBC.

Hij/zij moet zich prettig voelen in een omgeving zoals omschreven. In overleg worden tevens op zaterdag en in de avond spreekuren aan patiënten aangeboden.

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met Paul Laarhuis op telefoonnummer 06-13 555 679.

 nationaal
huidcentrum



Olmenlaan 38, Bussum, 035-692 7000, www.nationaalhuidcentrum.nl



QUIZ

J. Toonstra

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht en
Meander Medisch Centrum, Amersfoort*

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

Een vrouw van 52 jaar bezoekt uw spreekuur. Wanneer u in de mond kijkt, ziet u dit beeld.
Voor welke aandoening is dit pathognomonisch?

Het antwoord vindt u op pagina 729



ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Stoomablatie: een nieuwe endoveneuze thermische behandeling van varices

R. van den Bos¹, R. Milleret², M. Kockaert¹, M. Neumann¹, T. Nijsten¹

¹ Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Vein Center, Montpellier, France

Correspondentieadres:

Renate van den Bos

Erasmus MC, locatie Rochussenstraat

Burg s' Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: r.vandenbos@erasmusmc.nl

ACHTERGROND

Minimaal invasieve technieken zoals endoveneuze laserablatie (EVLA) en radiofrequente ablatie (RFA) worden steeds meer gebruikt voor de behandeling van een insufficiënte vena saphena magna (VSM) en/of vena saphena parva (VSP). Deze technieken geven thermische schade aan de vaatwand, waardoor occlusie van de vene ontstaat, met remodelering van het collageen (met name bij RFA) als resultaat. Deze minimaal invasieve technieken hebben een zeer hoog succespercentage (> 90%)¹ en een gunstig bijwerkingenprofiel.² Stoomablatie is een geheel nieuwe endoveneuze thermische methode waarbij stoom onder hoge druk wordt toegediend. De stoom bereikt een temperatuur van maximaal

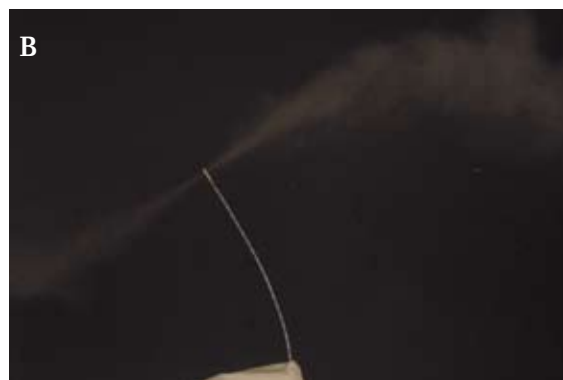
120° Celsius en wordt gepulseerd gedoseerd (circa 2 pulsen/cm) (figuur 1).

DOEL

Het onderzoeken van de effectiviteit en de veiligheid van endoveneuze stoomablatie bij schapen en bij reguliere varicespatiënten.

METHODE

Bij schapen werd de veiligheid van stoomablatie onderzocht door het meten van cardiovasculaire parameters (bloeddruk, zuurstofsaturatie, temperatuur in de vena cava inferior) tijdens de behandeling. De effectiviteit van stoomablatie werd beoordeeld door middel van duplexonderzoek en histologie (hematoxyline-eosinekleuring) van behandelde venen. Enkele behandelde venen werden gebiopteerd, andere werden na euthanasie van de schapen chirurgisch verwijderd. Van negentien patiënten werden zeventien VSM's en drie VSP's met endoveneuze stoom behandeld. Na één week werden de patiënten beoordeeld op effectiviteit, complicaties, pijnscore en tevredenheid over de behandeling. Na drie en zes maanden werden de patiënten opnieuw beoordeeld op effectiviteit van de



Figuur 1. A. Het stoomapparaat. B. De stoomkatheter. De stoom komt gepulseerd uit twee openingen aan beide zijden van de tip.

behandeling en complicaties. De *Aberdeen Varicose Vein Questionnaire* (AVVQ) en de EQ-5D werden voorafgaand en na drie maanden door de patiënten ingevuld en de *Venous Clinical Severity Score* (VCSS) werd bepaald door een dermatoloog.

RESULTATEN

Tijdens stoomablatie bij schapen werden geen cardiovasculaire veranderingen geobserveerd. Duplexonderzoek van de behandelde bloedvaten toonde dat deze in alle gevallen dicht waren. Histologisch onderzoek (HE) van de behandelde vaten toonde typische veranderingen van de vaatwand op de plaatsen van verhitting zoals verdwijning van de endotheellaag, fibrose en trombose, en grote veranderingen in collageen in de media.

Stoomablatie was eveneens een effectieve behandeling voor insufficiënte VSM's en VSP's bij reguliere varicespatiënten: dertien van de twintig venen waren geheel dicht en zeven venen hadden een klein segment met rekanalisatie zes maanden na de behandeling (deze segmenten leken geen klinische relevantie te hebben).

Er waren geen ernstige complicaties (zoals DVT, zenuw schade, huidverbranding of infecties). Negen van de negentien patiënten hadden enkele ecchymosen aan de aanprikplaats, één patiënt had een tijdelijke oppervlakkige tromboflebitis distaal van het behandelde traject.

De mediane pijnscore was 1 (0-10) één week na stoomablatie. De patiënten waren tevreden over de behandeling (mediaan 9,25, eveneens op een schaal

van 0-10). De AVVQ verbeterde significant van 12,6 (25e percentiel 6,9, 75e percentiel 25,1) naar 9,8 (2,1, 17,9); $p = 0,027$. De VCSS verminderde significant van 5,0 (25e percentiel 3,3, 75e percentiel 9,3) naar 2,5 (1,0, 5,0) 3 maanden na stoomablatie ($p < 0,001$). De EQ-5D gaf geen statistisch significante uitkomsten voor en na behandeling.

CONCLUSIE

Behandeling van varices met endoveneuze stoom is effectief en veilig bij schapen en bij mensen (VSM/VSP). Een vergelijkende gerandomiseerde studie tussen stoomablatie en EVLA (LAST-Trial) loopt reeds. De resultaten hiervan worden over twee jaar verwacht.

(*Journal of Vascular Surgery* 2010, in press)

LITERATUUR

1. Bos R van den, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2009;49:230-9.
2. Bos RR van den, Neumann M, Roos KP de, Nijsten T. Endovenous laser ablation-induced complications: review of the literature and new cases. *Dermatol Surg.* 2009;35:1206-14.
3. Bos RR van den, Milleret R, Neumann M, Nijsten. Proof-of-principle study of steam ablation as novel thermal therapy for saphenous varicose veins. *J Vasc Surg.* 2010 Aug 27 [Epub ahead of print].

DERMATOLOGIE IN BEELD

Lentekriebels op de oorschelpranden

R.I.F. van der Waal¹, W.S.J. Malskat²

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

² Afdeling SEH/Heelkunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht

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

In het voorjaar zagen we op onze spreekuren meerdere jongens ter consultatie wegens enkele dagen bestaande, jeukende huidafwijkingen op beide oorschelpranden. Bij allen waren urticariële, weg-drukbaar erythemateuze laesies zichtbaar (figuur 1). Enkele jongens vertoonden na een paar dagen ook vesikels en later schilfering op de oorschelpen (figuur 2). Anamnestic hadden de kinderen de dag tevoren veel buiten vertoeft tijdens de eerste

mooie voorjaarsdagen van het jaar.

Op grond van de typische anamnese en het klinisch beeld werd de diagnose *juvenile spring eruption* gesteld. Behandeling met triamcinolon 0,1%-zalf volgens afbouwschema induceerde in enkele dagen restloze klinische genezing.

Juvenile spring eruption (JSE) is een karakteristieke vorm van polymorfe lichtruptie. JSE treedt met name in de voorjaarsperiode op, veelal na uren tot één dag zonlichtexpositie die plotseling langer was dan daarvoor. JSE wordt vaker gezien bij jongens en jongemannen, omdat deze veelal minder haar over hun oren dragen dan meisjes en vrouwen.

Protectie tegen plotselinge hogere UV-lichtexpositie door geleidelijker opgebouwde zonblootstelling in het voorjaar, het dragen van bijvoorbeeld een pet en aanbrenging van een antizonnebrandcrème met hoge SPF kan recidieven helpen voorkomen.

Diagnose

Juvenile spring eruption.



Figuur 1. Initieel urticariële, erythemateuze eruptie op de oorschelptrand.



Figuur 2. Latere fase van JSE met erythematos-quameus aspect van de oorschelptrand.

QUIZ

ANTWOORDEN

Casus 3

1 B, 2B, 3A, 4A, 5C

Acrolentigineus melanoom, breslowdikte 3,4 mm, clarkniveau IV, met ulceratie en vaso-invasieve groei, zonder satellithaarden.

Vanwege de anatomische bijzonderheden aan de handpalmen en voetzolen presenteren gepigmenteerde huidafwijkingen zich anders dan op andere delen van het lichaam. Klinische kenmerken die pleiten voor acrale melanomen zijn: op volwassen leeftijd (plots) ontstane laesies, een diameter groter dan 7 mm met een irregulaire, asymmetrische, wisselend gepigmenteerde opbouw en wisselend scherpe begrenzing. Acrale melanomen in een vroeg stadium (melanoma in situ) vertonen dermatoscopisch meestal een parallel ribbelpatroon (met pigment op de toppen, corresponderend met atypische melanocyten/melanocyttaire nesten in de cristae superficiales), terwijl melanomen in een later stadium vaker diffuse pigmentatie met verschillende bruin/zwarttinten, blauwwitte waas, perifere dots/globules en scherpe, abrupte demarcatie van de laesie laten zien. Pigment rond de zweetklieren, die uitmonden in de cristae superficiales, kan zowel bij melanomen als bij hematomen worden gezien. De diffuse pigmentatie met verschillende bruintinten, de abrupte demarcatie, de polymorfe vaatinjectie en de structuurloze gebieden in onze casus pleiten voor een melanoom. In beginstadia worden melanomen op deze locatie vaak niet herkend en behandeld als wrat of schimmelinfectie zoals ook bij deze casus. Niet alle partijen hoeven duidelijk gepigmenteerd te zijn; zo is bij deze casus de amelanotische roze nodus onderdeel van het melanoom.

Casus 4

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

Naevus naevocellularis

Bij deze laesie is sprake van een 'benigne' parallel patroon, waarbij zich de melanocyttaire cellen/nesten in de sulci superficiales (de groeven) bevinden. Een 'maligne' parallel ribbelpatroon, waarbij de pigmentatie juist op de toppen wordt gezien, correspondeert met (atypische) melanocyttaire cellen/nesten in de cristae superficiales. Bij dermatoscopie zijn bij deze casus de zweetklieruitgangen (de witte puntjes) intact en regelmatig, wat een benigne kenmerk is. Irregulair verdeelde dots en globules (ook in de periferie van de laesie) worden vooral gezien bij maligne laesies. In de getoonde casus zijn de dots en globules regulair verdeeld.

Quiz pagina 723

Dit is kenmerkend voor pseudoxanthoma elasticum, vooral in vergevorderde stadia. Zij had uitgebreide en indrukwekkende afwijkingen elders (figuur 2).



HUD, SEKS EN CURIOSA

Vierluik van penis- en labiavergroting en –verkleining

In de serie 'Huid, seks en curiosa' kunnen de geslachtsdelen niet achterblijven. Het is een gebied waar de eigenaar het surplus of tekort aan huid al weldra als een last ervaart. Van Everdingen en Meulenberg openen in dit nummer hun eerste aflevering van een vierluik van penis- en labiavergroting en -verkleining. Daarbij geven zij zich bloot in de diepte van hun zielenroerselen en zetten zij met 'Kamagurka in komkommertijd' hun vergrootglas op de penis.

Kamagurka in komkommertijd

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

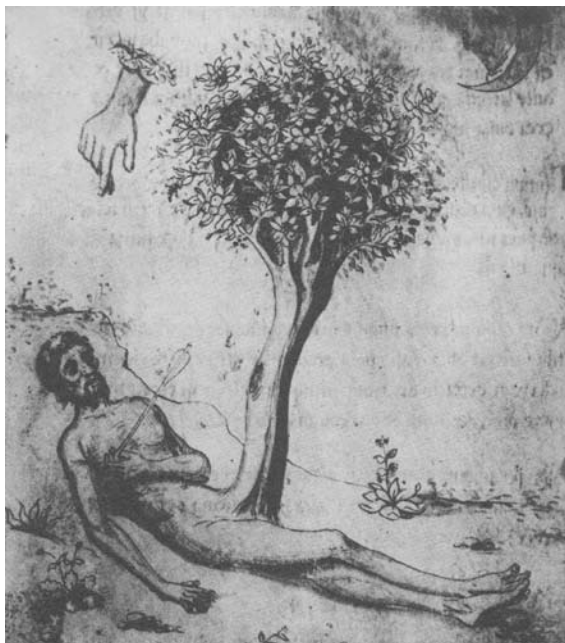
STUKJE ANATOMIE

De anatomie van de penis bestaat uit drie totaal gescheiden cilinders (corpus cavernosum). De twee buitenste cilinders zijn verantwoordelijk voor de erigerende toestand van de penis. Beide cilinders staan met elkaar in verbinding in ongeveer driekwart van hun lengte, aan de hand van kleine gaatjes tussen de cilinders. De cilinders, gescheiden aankomend bij het lichaam zijn verbonden met het bekken door een stevig membraan. Daarnaast is elke cilinder bedekt met een zeer bestendig omhulsel, tunica albuginea geheten. Rondom de penis zit nog een membraan, welke onder druk volloopt met bloed waardoor er een sterke structuur ontstaat die de man het gevoel geeft een wapen in handen te hebben. Het weefsel om de derde cilinder is veel dunner en de cilinder bevindt zich in de langwerpige holling die de twee buitenste cilinders vormen. Aan het uiteinde van de penis is deze cilinder meer opgezwollen, dit is de eikel. Aan het deel dat het dichtst bij het lichaam zit, wordt de cilinder breder en gaat over in de musculus bulbospongiosus. Rondom de drie cilinders is een stevig en bestendig membraan gevormd, welke de kruisband van Buck heet. Uiteindelijk is er nog een laatste omhulling rond dit gebied in het lichaam, de kruisband van Colles genaamd. Deze gaat over in de onderbuik en zorgt ervoor dat de structuur veel kracht kan hebben en tegelijkertijd veel kracht en hardheid produceert. De huid die om de penis zit is extreem flexibel en beweeglijk. Dit is essentieel om erecties mogelijk te maken. De eikel verschilt qua structuur van de rest van de penis en wordt bedekt door een voorhuid, een beweeglijk dubbel velletje dat zich kan aanpassen aan de hoedanigheid van de penis.

Ook kleine mannen hebben graag een grote. En dat is best merkwaardig, want zo'n ding valt dan toch een beetje uit de toon. Je wilt als dwerg toch liever ook niet met een waterhoofd rondlopen? Wat dat betreft is het verhaal dat Kamagurka een paar jaar geleden in de NRC schreef de moeite waard om nog eens aan te halen. Het begon allemaal nadat hij besloot zijn penis operatief groter te laten maken. Van het een kwam het ander. Het was een groot succes, maar het vergrote apparaat tussen zijn benen stond toen niet meer in verhouding tot de rest van zijn lijf. Op aanraden van zijn vrouw ging hij aan bodybuilding doen. Dat pakte gelukkig goed uit, maar hij was nu zo breed geworden dat hij met goed fatsoen niet meer door de voordeur kon. Nadat hij die breder liet maken, was de gevel te klein in relatie tot de voordeur. Men voelt waar het heen gaat. De tuin moest worden aangepast, en vervolgens de wijk, de stad en ten slotte het land. Het CO₂-gehalte steeg, de warme golfstroom viel stil, de nieuwe ijstijd brak aan en door de aanhoudende kou verschrompelde de penis van Kamagurka. Een tweede operatie werd hem echter ten stelligste afgeraden.

De les is duidelijk. Als je eenmaal aan zo'n ding gaat knoeien, kan het van kwaad tot erger gaan. Zie wat er met Michael Jackson gebeurde, al ging het bij hem om een andere uitwas: zijn neus (an die nase eines mannes...erkent man seinen Johannes).

Wie niet gelukkig is en graag over een wat groter membrum virile beschikt, vindt op www.penisvergrotenxx.com veelbelovende informatie. Enkele getuigenissen van peniel bezorgde internetgebruikers: 'Ik denk de hele dag aan de grootte van mijn penis'. 'Ik ben erg bang dat iemand ziet dat ik eigenlijk een instulping heb'. 'Ik ben erg gefrustreerd en sta er alleen voor omdat mijn piemel zo



De vinger Gods die de stoutmoedig dromende man terecht wijst. (illustratie uit de veertiende eeuw uit de Biblioteca Mediceo-Laurenziana in Florence).

klein is'. 'Ik maak me zorgen over de grootte van mijn penis en de negatieve invloed die dit op mijn seksleven heeft'. Er van uitgaande dat de meeste vrouwen een voorkeur hebben voor een groot apparaat, biedt de site een 'bewezen' stap-voor-stap oefenprogramma aan (met pillen en supplementen; gegarandeerd veilig honderd procent succesvol), dat de penis met 1-5 cm vergroot, zonder gebruik te maken van pompen, gewichten en dergelijke. Want, zo stelt de site 'als u met hulp van een persoonlijke trainer in de sportschool een gespierd uiterlijk kunt bewerkstelligen, is het toch zeker ook mogelijk om met speciaal voor uw penis ontwikkelde oefeningen een grotere penis te ontwikkelen.' Jammer dat ze niet vermelden dat de penis geen spierweefsel bevat (waar honden en paarden die wel hebben).

In de roman *Lady Chatterley's Lover* van D.H. Lawrence (Nederlandse vertaling van J.A. Sandfort, Uitgeverij Contact, Amsterdam, 1958, vervaardigd

PENISKOKER

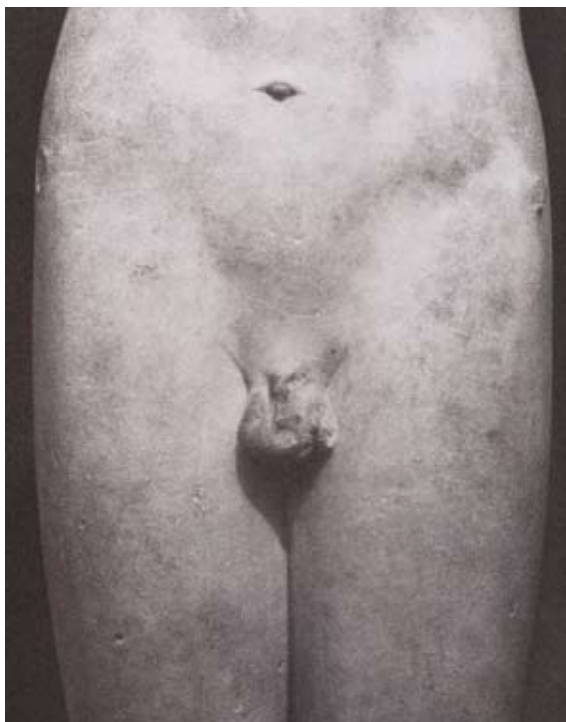
JAKARTA (ANP)-- Penisvergroting taboe voor politie Indonesië 23 april 2010 – Een penisvergroting is taboe voor mannen die agent willen worden in de Indonesische provincie Papua. Het hoofd van de politie wil er niets van weten. Mannen met een vergrote penis zullen als ongeschikt worden beschouwd voor politie of leger, citeren lokale media de politiefchef. De onnatuurlijke omvang van het geslachtsapparaat zou een obstakel bij trainingen zijn. In het afgelegen Papua wonen stammen waarvan de mannen peniskokers dragen. De inwoners gebruiken een speciale techniek met jeukende bladeren om hun penis te vergroten. Het edele deel zwelt op alsof het is gestoken door een bij, aldus een deskundige.

naar de ongekuiste derde, definitieve versie die pas later in Engeland verscheen) voelt de hoofdpersoon zich slecht over de seksuele daad, met als één van de redenen de kleinheid van het mannelijk lid. Wat wil je als een vrouw je uitlacht. Dan schrompelt zij (de penis is vrouwelijk) nog harder: 'Zij lag met haar handen bewegingsloos op zijn strevend lichaam en wat zij ook deed, haar geest scheen van boven in haar hoofd toe te zien, en het beuken van zijn lendenen scheen haar lachwekkend toe en de bezorgdheid van zijn penis, om tot zijn kleine ontledigende crisis te komen, scheen wel een klucht. Ja, dit was liefde, dit bespottelijke beuken van de billen en het verslappen van de arme, onbeduidende, kleffe, kleine penis'.

REKKEN EN STREKKEN

Nee, dan lijken de vergrotingsapparaten die zich bedienen van gewichten en de zaak oprekken, toch meer muziek op te leveren. Daarvan zijn er diverse op de markt. Ze zijn gebaseerd op een stapsgewijs opgevoerde (progressieve) trekkracht die uiteindelijk leidt tot cellulaire hypertrofie. De meerderheid van de vergrotingsapparaten passen een langdurige trekkracht tussen 600 en 1500 gram toe op de penis. Van dit principe wordt ook gebruik gemaakt bij plastisch chirurgische weefseluitbreiding, waarbij huid wordt gekweekt om huiddefecten, brandwonden of kale plekken te bedekken. In uitheemse culturen past men het toe om verschillende delen van het lichaam te verlengen, zoals de nek bij de Birmese Paduangstam, of de lippen of oren in Afrikaanse en Amazonestammen. Hierbij worden vooral prothesen en gewichten gebruikt. Er zijn verschillende typen penisvergroters, maar de meerderheid bestaat uit een plastic ring die ver-





bonden is aan twee verstelbare metalen stangetjes waaraan een plastic onderstel met een siliconenring verbonden is, die de eikel ondersteunt. Het apparaat wordt bevestigd rond een penis in slappe toestand en wordt tussen de vier en negen uur per dag gedragen, al of niet met pauzes om de zaak soepel te houden. De adverteerders beloven de gebruiker een

halve centimeter cumulatieve groei (in de lengte) per maand. Ook in de breedte zou de penis een centimeter winnen. Men wordt geacht het apparaat gedurende vier tot zes maanden te dragen, afhankelijk van het uiteindelijke resultaat dat men wil bereiken. Als de behandeling eenmaal is beëindigd, is het behaalde resultaat onomkeerbaar.

Wat vinden vrouwen hiervan? Enkele getuigenissen op internet: 'Ik vind het vreselijk om er voor uit te komen, maar heus, het is verschrikkelijk om seksueel contact te hebben met een man die veel minder gezegend is op het gebied waar jullie aan zitten te denken;' 'Het spijt me jongens, maar de grootte doet er wel degelijk toe, vooral de dikte. Wij vrouwen houden van een lekker ding'; 'voor mij staat het als een paal boven water dat groot geschapen mannen mij meer bevredigen.'

Dit zijn natuurlijk maar $n=1$ -studies, maar bij elkaar opgeteld, wordt het toch een aardige caseserie. En aangezien de andere kant zich niet laat horen (publicatiebias?), zijn wij geneigd voorzichtig te concluderen dat je met een groot apparaat beter uit bent dan met een kleine variant. De belangrijkste vraag blijft echter onbeantwoord: 'wat zijn de effecten van penisverlenging na 5, 10 of 20 jaar?' Functioneert het zaakje dan nog naar behoren, of gaat al die weefselvermeerdering toch ten koste van de erectiele functie. Wij vrezen het ergste. Wellicht dat iemand hier brood in ziet en een langetermijnstudie wil opzetten, gefinancierd vanuit het doelmatigheidsprogramma van ZonMw.